

**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 top portion of the bar is a solid dark blue rectangle containing white text. Below this, the bar continues with 18 individual segments in various shades of blue and grey, some lighter and some darker, creating a gradient effect.

**DOKUMENTATION UND WÜRDIGUNG DER
ANHÖRUNG ZUM VORBERICHT**

Projekt: D23-01A Version: 1.0 Stand: 21.10.2024

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll	2
2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	2
2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat.....	2
2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	3
2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung	3
2.4.1 Begrüßung und Einleitung	3
2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Oncotype DX: Aktuelle Bewertung der Ergebnisse für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall.....	6
2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Rolle der ovariellen Funktionssuppression	18
2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Rolle des Biomarkers bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie	24
2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes	32
3 Würdigung der Anhörung	37
3.1 Agendia NV	37
3.2 BIO Deutschland e. V.	51
3.3 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für 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)	59
3.4 Exact Sciences Deutschland GmbH.....	69
3.5 Myriad International GmbH.....	85
3.6 Veracyte.....	86
3.7 Verband der Diagnostica-Industrie e. V. (VDGH).....	95
3.8 Westdeutsche Studiengruppe GmbH (WSG).....	101
Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen	104

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
DFS	krankheitsfreies Überleben
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IT	Information Technology
KI	Künstliche Intelligenz
OFS	ovariale Funktionssuppression
Oncotype DX, ODX	Oncotype DX Breast Recurrence Score
RCT	Randomized Controlled Trial
RS	Recurrence Score
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
TNN	[Tumor / Node / Metastasis] Classification of Malignant Tumours (TNM-Klassifikation)
TOP	Tagesordnungspunkt
WSG	Westdeutsche Studiengruppe GmbH

1 Dokumentation der Anhörung

Am 20.06.2024 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 13.06.2024 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 18.07.2024 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 8 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 06.08.2024 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Abschnitt 2.4.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel A4 „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Beckmann, Lars	IQWiG
Berding, Friederike	Exact Sciences Deutschland GmbH
Berndt, Karsten	Veracyte
Dreck, Katrin	IQWiG
Eikermann, Michaela	IQWiG
Ende, Stefanie	Agendia NV
Förster, Rabea	Exact Sciences Deutschland GmbH
Gehring, Stefanie	IQWiG
Jacobs, Tim	Exact Sciences Deutschland GmbH
Kaiser, Thomas	IQWiG (Moderation)
Klinkhamer, Jelle	Agendia NV
Kumpf, Marie	IQWiG
Lebeau, Annette ^a	Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP)
Lüftner, Diana ^a	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)
Nitz, Ulrike	Westdeutsche Studiengruppe GmbH (WSG)
Reuter, Ines ^a (Vertretung für Fr. Kiechle)	Myriad International GmbH
Rörtgen, Thilo	Protokollant (Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW)
Sauerland, Stefan	IQWiG
Schmidt, Marcus ^a	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS), Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG)
Seidel, David Henry	IQWiG
Sieben, Wiebke	IQWiG
Wölfel, Irene ^a	Myriad International GmbH
a. Virtuelle Teilnahme	
IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	

2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
BIO Deutschland e. V.
Verband der Diagnostica-Industrie e. V. (VDGH)

2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Oncotype DX: Aktuelle Bewertung der Ergebnisse für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall
TOP 2	Rolle der ovariellen Funktionssuppression
TOP 3	Rolle des Biomarkers bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie
TOP 4	Verschiedenes

2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 06.08.2024, 10:00 bis 11:43 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Format: Hybrid-Veranstaltung, (Teilnehmende vor Ort und zusätzlich waren
Teilnehmende online zugeschaltet)

Moderation: Thomas Kaiser

2.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Thomas Kaiser: So jetzt aber haben wir es auf jeden Fall 10:00 Uhr, weil alle 3 Uhren 10:00 Uhr zeigen! Dann ist der Mittelwert auf jeden Fall bei 10. Herzlich willkommen zur heutigen Erörterung zum Vorbericht zur Biomarkeranwendung bei Brustkrebs. Ich lasse das mal so kurz. Sie alle kennen die genaue Bezeichnung, die genaue Bezeichnung des Brustkrebs, die genaue Bezeichnung des Auftrags.

Dieser Vorbericht, der veröffentlicht wurde, ist eine Kombination aus zwei unterschiedlichen Aufträgen, die natürlich im inhaltlichen Zusammenhang stehen, des Gemeinsamen Bundesausschusses. Diese beiden Aufträge wurden synchronisiert. Es handelt sich dabei um einen Auftrag, der eine Patientinnengruppe betrachtet, die bislang noch nicht von der Richtlinie umfasst ist, und um einen Auftrag, der einen Teil der bislang von der Richtlinie umfassten Patientengruppe noch mal untersucht. Das eine ist das mit Lymphknoten - das wäre das Neue -, und prämenopausal ohne Lymphknotenbefall wäre eben die Teilgruppe der bereits von der Richtlinie umfassten Gruppe.

Wir diskutieren heute die Fragen, die sich aufgrund Ihrer Stellungnahmen zu unserem Vorbericht ergeben. Vielen Dank noch mal für Ihre intensive Beteiligung. Das Ziel ist, aus den Stellungnahmen, aber auch aus der Diskussion zu schauen, wo und an welchen Stellen wir unseren Bericht verändern sollten, müssten, könnten, um dann mit einem Abschlussbericht den G-BA für seine weitere Entscheidung zu informieren.

Wir haben Ihre Stellungnahmen sehr aufmerksam gelesen. Es ist also nicht notwendig, dass Sie Ihre Stellungnahmen noch einmal wiederholen. Das würde auch unseren zeitlichen Rahmen sprengen. Das nur einfach als Hinweis an der Stelle.

Sie haben eine Tagesordnung zugeschickt bekommen. Da haben Sie unsere Schwerpunkte eben schon identifizieren können, also die Punkte, zu denen wir Ihnen Fragen stellen möchten. Unter „Verschiedenes“ können Sie selbstverständlich auch noch Dinge adressieren, die für Sie besonders wichtig sind. Ich selbst hätte auch noch einen Punkt, der sich dann aber möglicherweise bereits erledigt hat. Dazu komme ich aber ganz am Ende.

Bevor wir starten, möchte ich einmal kurz abfragen, ob alle diejenigen, die jetzt hier so auf der Liste sind, auch da sind, damit wir das einmal kurz fürs Protokoll haben. Ich gehe jetzt alphabetisch vor. Ich habe hier Frau Berding, Friederike von Exact Sciences. - Ist dort. Dann Herr Karsten Berndt, Veracyte. Vielen Dank. Stefanie Ende.

Stefanie Ende: Hier.

Moderator Thomas Kaiser: Dann Rabea Förster.

Rabea Förster: Ja.

Moderator Thomas Kaiser: Ich habe Tim Jacobs noch auf der Liste - da vorne. Dann habe ich Jelle Klinkhammer.

Jelle Klinkhammer: Ja.

Moderator Thomas Kaiser: Genau. - Frau Annette Lebeau ist glaube ich online zugeschaltet. Da ist sie.

Annette Lebeau: Das bin ich – ja. Guten Morgen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für die Meldung. Das hätte ich jetzt auch gefragt. Aber jetzt bitte das Mikrofon erst mal ausmachen. Danke. Also, immer bitte das Mikrofon online nur anmachen, wenn Sie tatsächlich das Wort haben, so will ich es mal benennen.

Annette Lebeau: Gut. Ich habe gedacht, für das „guten Tag“ habe ich ein Wort.

Moderator Thomas Kaiser: Ja, das ist wunderbar, das haben Sie auch bekommen. Das ist völlig richtig. Vielen Dank. Mir geht es auch mehr um den weiteren Verlauf der Erörterung, die wir haben.

Dann hat sich gerade eben Frau Lüftner zugeschaltet. Hallo Frau Lüftner, willkommen.

Diana Lüftner: Hallo. Ich hatte ein Problem mit der Kamera. Entschuldigung!

Moderator Thomas Kaiser: Kein Problem! Wir sehen Sie jetzt auch, wir hören Sie auch gut. Wunderbar, vielen Dank! Dann hätten wir Frau Ines Reuter. Die ist auch online.

Ines Reuter: Jawohl. Guten Morgen zusammen.

Moderator Thomas Kaiser: Wunderbar, vielen Dank. Man merkt ein bisschen gerade schon in Ihrer Meldung, dass es ein wenig mit dem Ton und dem Bild geruckelt hat. Wenn es ein bisschen stärker ruckelt, machen Sie einfach Ihr Video aus. Das ist vielleicht ein Bandbreitenpunkt. Alles klar, danke!

Dann hätten wir noch Herrn Marcus Schmidt, auch online zugeschaltet.

Marcus Schmidt: Guten Morgen, anwesend.

Moderator Thomas Kaiser: Wunderbar. Hallo Herr Schmidt. - Und schließlich Frau Irene Wölfel, ebenfalls online zugeschaltet.

Irene Wölfel: Jawohl, guten Morgen, bin da.

Moderator Thomas Kaiser: So ist es, wunderbar. - Das heißt, wir haben jetzt gerade auch den Test direkt gemacht, dass wir auch online entsprechende Hör- und Sprechfähigkeit haben. Das ist wunderbar.

Zusätzlich ist jetzt noch Frau Nitz gekommen. Sie hatten sich nicht angemeldet, aber Sie nehmen jetzt auch teil.

Ulrike Nitz: Ja, ich habe mich aber angemeldet.

Moderator Thomas Kaiser: Nein, aber das macht nichts, Sie haben ja eine Stellungnahme abgegeben. Immer wenn Sie etwas sagen wollen, müssen Sie ein Mikrofon benutzen, weil das sonst auch nach draußen nicht gehört wird. Sie müssen sich dann ein Mikrofon nehmen. Wunderbar, vielen Dank.

Dann wären wir soweit vollständig.

Bevor wir starten noch einen Hinweis: Bitte nicht nur beim ersten Redebeitrag, sondern auch bei Folgeredebeiträgen nennen Sie bitte kurz Ihren Namen, damit das in dem Protokoll auch immer eindeutig zugeordnet werden kann – ja?.

Dann starten wir mal. Bitte sehr.

2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Oncotype DX: Aktuelle Bewertung der Ergebnisse für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall

David Seidel: Ja, guten Morgen noch einmal, auch von meiner Seite aus. Wir beginnen direkt mit der Tagesordnung heute. Ich würde mit dem Tagesordnungspunkt 1 starten. Gut - also, Tagesordnungspunkt 1: „Oncotype DX: Aktuelle Bewertung der Ergebnisse für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall“.

Erstmals liegen für prämenopausale Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score - abgekürzt RS - von 0 bis 10 Daten aus einem randomisierten Vergleich zum Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ vor. Diese Daten stammen aus der RxPONDER-Studie und betreffen somit Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten. Es zeigt sich hier nicht, dass der Chemotherapieeffekt im RS-Bereich von 0 bis 10 im Vergleich zu höheren RS-Bereichen abnimmt. Diese Patientinnen sollten also nicht erwägen, auf Basis eines niedrigen RS-Wertes auf eine Chemotherapie zu verzichten. Mit diesen Daten wird also die damalige Annahme aus dem IQWiG-Bericht D18-01 für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall, die genau das besagte, infrage gestellt. Deshalb gehen wir bis zum Beweis des Gegenteils davon aus, dass prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall einen Schaden erleiden, wenn sie im RS-Bereich von 0 bis 10 auf Basis des RS-Ergebnisses auf eine Chemotherapie verzichten.

Nun folgt meine Frage: Oder liegen Ihnen Studien vor, die zeigen, dass in der Gruppe der Patientinnen ohne Lymphknotenbefall im RS-Bereich von 0 bis 10 doch kein relevanter Vorteil der Chemotherapie zu erwarten ist?

Moderator Thomas Kaiser: So, Sie haben die Frage gehört, und die Runde ist offen. Kennen Sie solche Studien? – Ja, Herr Jacobs melden Sie sich, dann nehme ich Sie dran. Aber das ist jetzt easy, denn Sie sind ja der Einzige, der sich gemeldet hat. Mir geht es mehr darum, wobei ich Herrn Schmidt jetzt gerade sehe. Herr Schmidt wir haben Sie auf der Liste. Aber erst einmal Herr Jacobs bitte.

Tim Jacobs: Danke. Aus unserer Sicht ist es so, dass wir sagen, wir trennen zwischen Patienten mit nodalpositivem Status, also betroffenen Lymphknoten, und Patienten ohne Lymphknotenbefall, nodalnegativ. Aus unserer Sicht ist es so, dass es methodisch nicht nachvollziehbar ist, an dieser Stelle die RxPONDER-Studie für nodalpositive Patienten zu verwenden, um diese auf die nodalnegative Situation zu übertragen, einfach weil es sich

unserer Auffassung nach um zwei sehr unterschiedliche Patientenpopulationen handelt - und auch um zwei sehr unterschiedliche Studiendesigns an der Stelle.

Das IQWiG hatte ja initial diese Patientenpopulation, wie Herr Kaiser schon gesagt hat, auch schon mal bewertet und da einen Zusatznutzen 2018 festgestellt. Aus unserer Sicht ist es so, dass auf Basis dieser Bewertung aktuell keine neuen Studiendaten vorliegen für diese Patientenpopulation, die diese Nutzenbewertung infrage stellen könnten. Im Gegenteil, es ist so, dass bei den Zwölfjahresdatenpublikationen, die wir Ihnen im Rahmen unserer Stellungnahme zum Vorbericht zur Verfügung gestellt haben, auch wenn diese nach wie vor nicht randomisiert sind, trotzdem die bestehende Nutzenbewertung, die zu einer Nutzenbewertung geführt hat, einer positiven, nicht infrage zu stellen ist, einfach weil wir diese Übertragbarkeit von der N1-Population auf die N0-Population nicht nachvollziehen können.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Herr Schmidt, Sie hatten sich gemeldet. Einmal bitte das Mikro einschalten!

Marcus Schmidt: Der übliche Anfängerfehler! Generell gebe ich Herrn Jacobs natürlich recht. Ich würde aber den ... Bin ich gut zu hören, weil ich höre im Moment eine Doppelung?

Moderator Thomas Kaiser: Sie sind gut zu hören, und Sie sind Herr Schmidt.

Marcus Schmidt: Okay, ich bin gut zu hören. Jetzt ist die Doppelung auch wieder weg.

Mein Gedanke - und da sehe ich mich einig mit den anderen Fachgesellschaften, die mit der DGGG unsere Stellungnahme erhalten haben - ist, dass die Fragen einfach zu kleinteilig beantwortet werden. Ich weiß, dass wir unsere Stellungnahme nicht repetieren sollten, ich erwähne es aber trotzdem. Wir würden den Bogen wirklich weiter schlagen, dass letzten Endes nicht nur diese prospektiven randomisierten Studien berücksichtigt werden, sondern generell auch prospektive, retrospektive, sauber validierte Studien berücksichtigt werden, wie es international absolut üblich ist. Das nur als kleine Einlassung.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Wenn ich dazu eine Nachfrage stellen darf, Herr Schmidt. Haben Sie entsprechende Studien in Ihrer Stellungnahme benannt?

Marcus Schmidt: Haben wir alle benannt. Auch aktuelle Studien, die Sie wahrscheinlich aus Zeitgründen noch nicht erwähnen konnten, sind alle aufgeführt bei den jeweiligen Tests.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für die Rückmeldung. - Dann habe ich jetzt zunächst Frau Nitz auf der Liste. Wenn Frau Nitz vielleicht ein Mikrofon bekommen kann.

Ulrike Nitz: Ja, Ich möchte das unterstützen, was Marcus Schmidt gesagt hat. Ich denke, in diesem Niedrigrisikobereich ist es nicht nötig. Oder sagen wir mal so: Die Biomarkerstudien sind alle so gemacht, dass bei diesen Patientinnen nicht randomisiert wurde. Es gab im Vorfeld zu der MINDACT-Studie eine große Diskussion, ab wann man keine Chemotherapie macht. Da hat man sich auf diese 92 % Fünfjahresüberleben geeinigt. Ich glaube, Sie werden in der ganzen Welt keine solche Studie machen, a) wegen solcher Fallzahlen und b), weil niemand mehr dort eine Chemotherapieindikation im Alltag sieht.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Dann hätte ich Frau Lebeau. Vielleicht könnten Sie noch einmal sagen, wie es richtig ausgesprochen wird.

Annette Lebeau: Das ist Französisch und heißt Lebeau – der Schöne. Ich habe nur einen technischen Hinweis. Und zwar: wir hören eine Rückkopplung, wenn wir sprechen. Ich höre es auch. Das ist sehr unangenehm. Ich nehme an, das liegt an den Mikros in Ihrem Raum, dass die praktisch in Ihrem Raum ... Also, wahrscheinlich werden unsere Stimmen zu Ihnen übertragen, und wir hören das dann als Doppelung. Vielleicht könnte man die Mikros in Ihrem Raum ausschalten, wenn wir sprechen. Das war nur eine Bitte.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für den Hinweis. - Wir haben eigentlich keine Mikrofone hier an. Ich sehe gerade auch keine leuchten. Insofern wundert es mich ein wenig. Aber wir werden mal die IT kurz kontaktieren, dass sie noch mal nachguckt. Aber danke für den Hinweis. Wir versuchen es erst mal so weiter, vielleicht lösen wir Ihr Problem noch.

Dann genau hätte ich Frau Förster und dann Frau Ende.

Rabea Förster: Bezüglich der Frage, welche Studien relevant sind im Recurrence-Score-Bereich 0 bis 10, nodalnegative Patienten, möchte ich noch die NSABP-B-20-Studie anwenden, die Patienten randomisiert hat und dann retrospektiv Samples analysiert hat mit dem Recurrence Score und da in der Erstausswertung eben 0 bis 18 kein Chemotherapienutzen für die randomisierte Population festgestellt werden konnte und in der Re-Evaluation von Geyer von 0 bis 10 auch kein Chemotherapienutzen festgestellt werden konnte. Und damit unterstützend, was Frau Professor Nitz gesagt hat: Es wäre unethisch gewesen, diese Patienten zu randomisieren für und gegen eine Chemotherapie in der TAILORx, die basierend auf die Erkenntnisse aus der NSABP-B-20-Studie designt wurde.

Moderator Thomas Kaiser: Vorne darf nicht abgeschaltet werden. Das ist die ...

Annette Lebeau: Entschuldigung, aber jetzt haben wir Sie gar nicht mehr gehört, weil Sie jetzt Ihr Mikrofon ausgestellt haben. Ich zumindest habe nichts gehört.

Wiebke Sieben: Ich dachte, das wäre der Grund für die Doppelung.

Moderator Thomas Kaiser: Kein Problem. Wir haben hier aus Versehen kurz abgestellt. Jetzt ist es wieder an.

Vielen Dank. Ist das jetzt noch mal eine Meldung, Frau Wölfel? - Nein. Danke. Dann hätten wir Frau Ende.

Karten Berndt: Die Onlineteilnehmer habe das jetzt nicht gehört. Ob Sie das vielleicht noch mal wiederholen.

Moderator Thomas Kaiser: Wenn Sie das noch mal wiederholen möchten, gerne.

Rabea Förster: Mein Punkt war, die NSABP-B-20-Studie war eine randomisierte Studie für und gegen Chemotherapie, also eine prospektiv randomisierte Studie, die dann retrospektiv analysiert wurde, die Samples mit dem Recurrence-Score-Test Oncotype DX, und in der Erstausswertung bei Recurrence Score 0 bis 18 konnte kein Chemotherapienutzen festgestellt werden und in der Re-Evaluation mit veränderten Cut-offs 0 bis 10 % von Geyer konnte auch kein Chemotherapienutzen festgestellt werden. Diese Studien haben als Grundlage für das Design der TAILORx-Studie gedient. Es wäre unethisch gewesen aus Sicht der damaligen Investigatoren, diese Studienpopulation 0 bis 10 zu randomisieren für und gegen Chemotherapie - den Punkt von Professor Nitz unterstützend -, weil die eine zu gute Prognose haben.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Dann jetzt Frau Ende.

Stefanie Ende: Ich möchte mich den beiden vorherigen Kommentaren von Frau Nitz und Frau Förster anschließen. Das Gleiche gilt natürlich auch für die MINDACT. Auch hier konnten wir die Patienten mit einem sehr geringen genomischen Risiko nicht randomisieren, weil das einfach ethisch nicht tragbar ist, weil natürlich auch eine Chemotherapie einen immensen Eingriff in das Leben der Patientin sowohl kurzfristig als auch langfristig darstellt und das somit einfach nicht zu rechtfertigen ist.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Dann hätte ich Frau Lüftner.

Diana Lüftner: Ich vertrete die DGHO. Ich würde Sie gerne mal - wir haben hier eine Rückkopplung - einladen in den klinischen Alltag, wo wir ja derzeit keine Kostenübernahme für die prämenopausale 1 bis 3 oder auch 0 Lymphknotenpatientinnen haben. Und dann gibt es die qualifizierte, hochgebildete Frau, die auch den ökonomischen Hintergrund hat, sich das selber zu bezahlen. Und dann ist sie in einem Recurrence Score unter 10 und spart sich selbst die Chemotherapie, weil es ihre qualifizierte individuelle Entscheidung ist. Das kann sich aber nicht jeder leisten. Natürlich verstehe ich als Naturwissenschaftlerin den allgegenwärtigen Ruf nach der randomisierten Studie, prospektiv geplant, prospektiv evaluiert, aber das ist ethisch nicht vertretbar. Welche qualifizierte Frau würde sich denn jetzt prospektiv randomisieren

lassen? Das heißt, wir können nicht den automatisierten Ruf der randomisierten Studie allumfänglich nutzen. Das geht nicht. Das war es eigentlich schon.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank, Frau Lüftner. - Wie ist denn unsere Position dazu? Stefan.

Stefan Sauerland: Das IQWiG hat ja durchaus mehrere Wege zum Nutzen hier eröffnet. Wir haben zum einen klassischerweise den Königsweg mit den randomisierten Studien. Aber wir haben durchaus auch, und der G-BA ist da ja auch noch einen Schritt weitergegangen, den Weg über Prognosestudien. Also, in der Tat, wenn das prognostische Risiko einer Frau durch einen Test in einem sehr niedrigen Bereich vorhergesagt werden kann oder in einen sehr niedrigen Bereich gedrückt werden kann, dann ist klar, dass dort kein Effekt mehr vorhanden sein kann, der in irgendeiner Weise eine klinische Wertigkeit hat in Abwägung auch eben mit den genannten Nebenwirkungen. Also, es ist durchaus möglich, dass man hier zwei Wege geht.

Das, was wir jetzt aber hier ändern, ist im Endeffekt die Annahme aus dem alten Bericht von 2018, 2019, dass diese Annahme, die wir damals getroffen haben - das war ja eher eine Extrapolation in diesen Niedrigrisikoscorebereich hinein -, sich eben nicht wirklich hat bestätigen lassen. Da geht es jetzt gar nicht darum, dass wir Evidenz übertragen wollen, sondern es ist einfach so, dass die damalige Annahme vielleicht auf tönernen Füßen stand, auf jeden Fall eine Extrapolation über den RS-Bereich hinweg, wo eben auch nichtrandomisierte Teile mit dabei waren. Diese Extrapolation hatten wir damals vorgenommen, und jetzt zeigen eben Daten, auch wenn in einem anderen Kollektiv, dass diese Extrapolation offenbar so nicht gerechtfertigt war. Das ist der entscheidende Grund, dass wir jetzt eben dort eine aus Ihrer Sicht inhaltliche Kehrtwende vollziehen. Also, es geht nicht darum, dass Daten irgendwie übertragen werden, sondern wir brauchen nur relativ wenige Daten, die gegen eine solch damals schwache Annahme sprechen müssen, damit wir diese Annahme dann wieder revidieren.

Moderator Thomas Kaiser: Dann hätte ich jetzt Herrn Jacobs auf der Liste. Und Herr Jacobs, vielleicht können Sie sich auch dazu äußern, ob es denn aus Ihrer Sicht neue Daten gibt, die diese damalige Annahme stützen, denn jetzt gibt es ja Daten, die gegen die damalige Annahme sprechen.

Tim Jacobs: Danke. Genau darauf wollte ich eingehen, weil das war ja auch die ursprüngliche Frage von Herrn Seidel.

Wir sehen tatsächlich in dem aktuell publizierten Zwölfjahresupdate genau diese Annahme, die Sie ansprechen, von 2018, die das IQWiG getroffen hat, bestätigt, indem wir in den randomisierten Recurrence-Score-Gruppen 11 bis 15 in den Zwölfjahresdaten keinen

Chemotherapienutzen, im Recurrence Score 16 bis 20 nur einen minimalen Chemotherapienutzen sehen, der bei unseren Auswertungen bei 0,6 % liegt, also nahezu nicht vorhanden, der sich dann aber steigert in der nächsten Recurrence-Score-Gruppe 21 bis 25 auf 7,8 %. Das heißt, wir sehen dieses Kontinuum, was abnimmt bis zum Bereich RS 11 bis 25, der noch randomisiert ist und wo wir schon keinen Chemotherapienutzen - sogar ein negativer Wert kommt dabei heraus für die Chemotherapie, 0,5 % - hier sehen.

Und vielleicht noch als Zusatzergänzung, weil Sie sprachen auch noch von RxPONDER und dass Sie dort keine Differenzierung sehen bezüglich eines Nutzens einer rein endokrinen Therapie im Vergleich zur Chemotherapie. Da möchte ich nur aus unserer Betrachtungsweise hinzufügen, dass es ja durchaus eine Differenzierung gibt innerhalb der unterschiedlichen Recurrence-Score-Gruppen, die sich unterscheiden von den Recurrence-Score-Gruppierungen im nodalnegativen Setting, aber da sehen wir zum Beispiel bei Recurrence Score 0 bis 13 nur einen Chemotherapienutzen von 2,3 %.

Herr Sauerland, Sie sprachen auch die Chemotherapienebenwirkungen an. Je nachdem, welche Schwelle man hier zugrunde legt, stellt sich dann natürlich auch die Frage der Sinnhaftigkeit oder des Nutzens einer Chemotherapie. Dieser Chemotherapienutzen auch im nodalpositiven Setting wächst dann aber an mit der Recurrence-Score-Gruppe 14 bis 25 und schließlich natürlich über den Threshold von 25 hinaus zu einem erheblichen Nutzen. Insofern sehen wir da auch dieses Kontinuum, wenn ich das so nennen darf an der Stelle, bloß versetzt, ganz klar, was unserer Meinung nach auch zeigt, dass es sich um zwei sehr unterschiedliche Patientenpopulationen handelt mit unterschiedlichen Patientencharakteristika und einem unterschiedlichen Ansprechen auf eine Chemotherapie und Nutzen. Danke.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Dazu eine Nachfrage von meiner Seite. Das sind Daten, die Sie mit der Stellungnahme eingereicht haben, die vorher also noch nicht vorhanden und nicht publiziert waren? Ist das diese Publikation Sparano, die jetzt im Juli publiziert wurde, die zu dem Zeitpunkt Ihrer Stellungnahmen noch nicht publiziert war?

Tim Jacobs: Exakt so ist es. Die wurde eine Woche nach dem Einreichen offiziell publiziert, und wir hatten sie bereits Ihnen angehängt.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Dann hat sich meine Frage für „Verschiedenes“ auch erledigt. Danke.

Dann hätte ich Frau Förster auf der Liste. - Bitte sehr.

Rabea Förster: Danke Herr Kaiser. Ich wollte nur ergänzend zu Herrn Jacobs noch auf Herrn Sauerland eingehen bezüglich der prognostischen – sozusagen – Berücksichtigung für Patienten mit unterschiedlichem Recurrence Score und da auch vielleicht im Hinblick auf diese Publikation von Sparano 2024 eben noch mal sehen, wenn man da die Prognose der Patienten

und vor allem das Fünf-Jahre-Krankheitsfreie-Überleben hier sieht ... Es sind Patienten mit dem Recurrence Score 0 bis 10 eben bei 95,1 % fünf Jahre krankheitsfreies Überleben, was das stützt, zu sagen, das ist keine Population für Chemotherapie. Unserer Meinung nach ist auch die Fünfjahresrate da relevant, weil dann sozusagen der Chemotherapieeffekt natürlich hauptsächlich für die Fernrezidive entscheidend ist, die eben in den ersten fünf Jahren auftreten.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Dann hätte ich jetzt Frau Nitz auf der Liste.

Ulrike Nitz: Ich glaube, die klinische Fragestellung ist doch die: Wem geben wir keine Chemotherapie? Und da muss ich sagen; - das Bessere ist der Feind des Guten. Wir haben diese prospektiv randomisierten Daten einfach nicht für diese Gruppe. Die haben wir jetzt in dem Sparano Paper im New England Journal gerade publiziert, zumindest für diese Gruppe, die wir eben besprochen haben. Da sehen wir keinen Chemotherapieeffekt. Ich glaube, in einem klinischen Alltag sitzt doch der Arzt mit seiner Patientin und möchte in dieser Situation Chemotherapie vermeiden. Das heißt, er hat die Option, zum Beispiel eine genomische Signatur einzusetzen, um das Risiko perfekt abzuschätzen, wie Sie eben sagten, und dann risikoadaptiert zu behandeln, oder er hat die Daten aus der TAILORx-Studie, wo er sagen kann, hier habe ich einen Biomarkertest. Ich glaube, die Biomarkerstudien sind andere Designs als prospektiv randomisierte. Da ist immer eine Gruppe, die wird nicht behandelt, weil die „low-risk“ ist. Sonst bräuchten wir den Biomarker am Ende nicht.

Ich glaube, in dieser Studie ... Hier haben wir tatsächlich mit TAILORx und MINDACT zwei prospektive Studien, die sagen, wenn ihr den Biomarkertest einsetzt, was passiert dann? Ja und ich meine, das ist fast der neue Standard, dass wir da optimal informiert ins Rennen gehen. Das ist keine prospektiv randomisierte Chemostudie mit Nebenwirkungs-assessment und so etwas, sondern es ist der Test, ob ein Biomarker geeignet ist, eine Chemotherapie zu „guiden“. Das sind die zwei Studien, und das ist etwas anderes als das, was wir gerade besprochen haben. Man kann damit Prognose perfekt abschätzen oder besser als konventionell, als Add-on, aber die Studien, die wir besprechen, TAILORx, RxPONDER und MINDACT, sind Studien, die tatsächlich den Biomarker überprüft haben. Das kommt mir in Ihrem Bericht leider Gottes etwas kurz, weil ich denke, unsere Standardsituation ist nicht überprüft.

Moderator Thomas Kaiser: Können Sie das bitte noch mal ein bisschen ausführen? Was meinen Sie mit „unsere Standardsituation ist nicht überprüft“?

Ulrike Nitz: Seit X Jahren machen wir Chemotherapiestudien, haben sie allen Menschen gegeben, wo wir gedacht haben, wir haben erhöhtes Risiko. Das hat sich in den Metaanalysen gezeigt: Die mit höherem Risiko haben einen höheren Benefit. - So hat es auch die AGO geschrieben. Aber wir haben in dem Bereich Grading, Tumorgroße, Hormonrezeptorstatus ...

die Hormonrezeptoren machen wir seit 1990. Dann haben wir HER2 plötzlich bekommen. Das heißt, wir haben hier eine Risikoabschätzung. Die macht jeder anders. Dafür gab es Tools wie Adjuvant Online, das ist ja quasi so ein bisschen KI, gibt es aber im Moment nicht. Das heißt, jeder entscheidet anders aufgrund eines Mix von klinisch-pathologischen Faktoren, ob er meint, das ist „high-risk“ oder nicht. Und das sehen Sie reflektiert auf den internationalen Kongressen. Wir hatten ja diese europäischen St.-Gallen-Konsensus-Konferenzen. Immer ein Drittel hat gesagt, wir geben Chemo, zwei Drittel haben gesagt, wir machen das nicht. Das liegt einfach daran, dass die Situation nicht präzise ist.

Ja und wir haben gesehen in der MINDACT - die vergleicht eigentlich Biomarker versus „clinical“ pathologisch - es wird weniger Chemo gemacht. Outcome ist weitestgehend identisch. Darüber kann man sich mit retrospektiven Subgruppenanalysen noch streiten, die prämenopausale Situation ist sicher schwierig. Aber wir ersparen doch einer Unzahl an Menschen eine Chemotherapie. Die Gruppe, die wir gerade besprechen, das sind die Prämenopausalen. Die machen ein Drittel aus. Die Prämenopausalen mit einem Recurrence Score unter 15, die machen noch mal die Hälfte von diesem Drittel aus. Also, wir sprechen ja nicht über Einzelfälle.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Was ich vielleicht ..., aber vielleicht habe ich auch irgendetwas nicht verstanden. Was ich noch nicht zusammenbekomme, ist: Haben wir denn dann Daten zum Nutzen der Biomarker, egal, ob RCT oder Nicht-RCT, für die aktuell angewendete Situation? Weil Sie gerade auch so davon gesprochen, man muss den Standard und die Situation betrachten. Wir haben ja auch veränderte Datenlagen zu bestimmten endokrinen und endokrinen Chemotherapien. Haben wir denn Daten zu der aktuellen Situation?

Ulrike Nitz: Ja, wir haben doch die prospektiven Studien. Wir haben die TAILORx mit 10.000 Patientinnen, die RxPONDER mit 5.000, die MINDACT mit 6.000, PlanB mit 5.000.

Moderator Thomas Kaiser: Das ist ein Missverständnis. Meine Frage ist: Haben wir Daten zur aktuellen Entscheidungssituation und Einstufungssituation jenseits der Biomarker, also alle Möglichkeiten, die es für eine Risikoeinstufung gibt? Plus: Haben wir Daten zum Nutzen der nachfolgenden chemoendokrinen Therapie auf Basis der aktuell vorhandenen Wirkstoffe und Daten?

Ulrike Nitz: Also, zu den klassisch klinischen pathologischen Faktoren haben wir keine prospektiv randomisierten Studien, nur mal zur Information.

Moderator Thomas Kaiser: Jetzt muss ich wieder ein bisschen mehr in die Rednerliste gucken. Wir haben Frau Lüftner. Dann haben wir bei uns Herrn Seidel. - Frau Lüftner.

Diana Lüftner: Ja, ich hatte eigentlich meine Hand wieder zurückgenommen, aber ich kann es gerne ausführen.

Ich glaube, wir springen sehr viel. Wir springen von nodalpositiv, -negativ, von klassischen Prognosefaktoren zu Gene Arrays, und ich frage mich, ob es darum noch geht. Am Ende des Tages geht es darum, dass eine Patientin eine qualifizierte Entscheidung treffen kann, noch mehr jede Patientin, aber auch die prämenopausale Patientin, wo es massiv in die Familienplanung geht, und dass wir der Patientin eine Entscheidungsgrundlage geben, die weit weg davon ist, was Frau Nitz gerade gesagt hat, die „rule of thumb“ TNM-Klassifikation Grading und Ki-67, sondern eine Maßzahl für die, die sie nutzen kann, um für sich selbst zu entscheiden. Das ist die moderne Senologie. Sie hat nichts mehr zu tun mit TNM-Klassifikation, und der Doktor entscheidet wie in St. Gallen, ich mache mal so. Denn die Patientin muss für sich selbst entscheiden können. Dazu müssen wir ihr echt Werkzeug in die Hand geben, was für sie wichtiger ist, maximale onkologische Sicherheit, Fertilitätserhalt, was auch immer. Das braucht Hilfestellung. Es darf nicht mehr der Arzt entscheiden. Ich glaube aber, das ist uns so indiziert.

Ich glaube, das ist auch das, was Frau Nitz mit anspielt. Wir sind im Übergangsbereich von klassischen Evaluationen zu quantifizierten Evaluationen und im Übergangsbereich von „der Doktor entscheidet versus die Patientin kriegt Werkzeug in die Hand und entscheidet selbst“. Danke.

Moderator Thomas Kaiser: Ja vielen Dank. Frau Lüftner. - Sie sehen ja, dass in der Tagesordnung unter 3 genau dieses Thema auch noch mal aufgemacht wird. In der Tat, auch wir sehen das so. Möglicherweise gibt es da Missverständnisse oder Verwechslungen. Es geht hier bei dem Projekt alleine um die Frage, ob und inwieweit die Biomarker ein geeignetes Instrument für verschiedene Situationen für die Entscheidung der Patientin gemeinsam mit behandelnden Ärztinnen und Ärzten sind, um in die eine oder andere Richtung zu entscheiden. Genau das ist die Fragestellung. Wenn es keine Entscheidungsfrage gibt, weil zum Beispiel eine Therapie immer angewendet oder nie angewendet werden sollte, wäre klar, dass das überhaupt keine Rolle spielt. Gut, vielen Dank.

Dann wären wir jetzt bei David Seidel.

David Seidel: Ja, ich habe noch eine Frage zu dem RS, den Sie genannt hatten, von 0 bis 13 und von 14 bis 25. Die Frage geht an Sie, Herr Jacobs. Sind das nicht nichtvalidierte Cut-off-Werte, wenn ich mich recht entsinne? Das heißt, diese Aufteilung sollte man doch eigentlich gar nicht machen und sich nur bis 25 anschauen. Bei der RxPONDER-Studie von 0 bis 25 wurde das ja randomisiert über diesen Bereich. Vorhin haben Sie davon gesprochen, dass es unethisch ist, von 0 bis 10 zu randomisieren. In diesem Zuge frage ich mich, wieso dann

RxPONDER eigentlich ein Ethikvotum bekommen konnte, wenn sie von 0 bis 25 randomisieren? Die Frage geht an mehrere Personen. Danke.

Tim Jacobs: Wenn ich darf, würde ich das zuerst mal an Frau Förster übertragen.

Rabea Förster: Eingehend auf Ihre erste Fragestellung: In der RxPONDER wurden Patientinnen randomisiert mit dem Recurrence Score 0 bis 25, und es gab eine Stratifizierung 0 bis 13 und 14 bis 25. Das waren prädefinierte, stratifizierte Subgruppen, genau mit dem Ziel, statistisch zu gucken, ob sich, wenn man eine Chemotherapie Benefit sieht, der unterscheidet in diesen ... und da wurden eben nicht Cut-offs hergenommen aus der nodalnegativen Situation, sondern es war einfach die Intention der Investigatoren, den Bereich noch mal zu halbieren, 0 bis 25, halbiert 0 bis 13, 14 bis 25, prädefiniert, stratifiziert. Also, diese Erkenntnisse sind auswertbar, dass wir eben 2,3 % Chemotherapienutzen haben von 0 bis 13 und 2,8 % bei 14 bis 25.

Eingehend auf Ihre zweite Fragestellung, ob das ethisch ist oder nicht: Randomisiert werden konnten die Patientinnen für die RxPONDER, da - zu unserem ersten Punkt - die beiden Patientenpopulationen völlig unterschiedlich sind. Zum damaligen Zeitpunkt wurde die Risikoeinschätzung, allein wenn man jetzt clinical high-risk, clinical low-risk vergleicht ... Clinical high-risk reicht eben schon der positive Nodalstatus, außer für sehr, sehr kleine Tumore, dass man in die Einschätzung kommt, clinical high-risk. Also, alle Patientinnen in RxPONDER sind clinical high-risk. Deshalb ist eine Chemotherapie per se zum damaligen Zeitpunkt indiziert gewesen.

Die unethische Fragestellung, eine Randomisierung für 0 bis 10, bezog sich auf die nodalnegative Situation. Auch wenn wir zum Beispiel in großen Registern sehen, also, das SEER-Register aus Amerika bietet sich da an, weil da der Test schon seit Jahrzehnten in der Standardanwendung ist, und da vergleicht jetzt auch noch mal prognostisch die Patientenpopulation, nodalnegativ und nodalpositiv, weil man sieht, dass eine ganz andere Basis Risikogrundlage haben für Situationen für das Wiederauftreten der Erkrankung.

Moderator Thomas Kaiser: Ja, vielleicht nur - ich habe Frau Lebeau und Frau Nitz, aber Herr Jacobs, Sie haben sich gemeldet - ...

Tim Jacobs: Danke, nur noch eine kleine Ergänzung noch mal. In diesem Zusammenhang von meiner Seite der Hinweis auf genau diese Recurrence-Score-Gruppe im nodalnegativen Setting von TAILORx 11 bis 15, wo wir Zwölfjahres-Follow-up-Daten haben, die ganz klar zeigen, es gibt keinen – keinen – Nutzen einer Chemotherapie für die nodalnegative prämenopausale Situation, im Gegensatz zu dem, was Frau Förster gesagt hat für die nodalpositive Situation, wo, wie Sie auch festgestellt haben, alle Patientengruppen einen

Chemotherapienutzen haben, aber abgestuft je nach Recurrence Score. Das ist, denke ich, wenn man auf die Evidenz und die Daten guckt, für mich ein ganz zentraler Punkt. Danke.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Jetzt habe ich Frau Lebeau, online.

Annette Lebeau: Vielen Dank, aber ich glaube, mein Kommentar passt besser in den TOP 3. Deshalb habe ich meine Meldung wieder zurückgezogen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Dann hätte ich Frau Nitz.

Ulrike Nitz: Die klinische Botschaft ist, das ist eine kontinuierliche Variable. Die retrospektiven Subgruppenanalysen von der TAILORx haben gezeigt, dass das klinische Risiko eine wichtige klinische Aussage ist ab einem Recurrence Score von 15 etwa. Das hat die neue Publikation von Sparano jetzt im New England Journal ... Dadurch, dass sie die klinischen Daten mit einbezieht, haben sie für diese Gruppe noch mal tatsächlich eine Entscheidungshilfe. Aber darunter ... Ja also, ich meine, da sind jetzt Dinge zusammengeführt worden, die sehr hilfreich sind, dass man einmal weiß, okay, hier ist der genomische Test und da ist das klinische Risiko.

Moderator Thomas Kaiser: Gut, vielen Dank. - Ich frage jetzt noch mal bei uns in die Runde: Gibt es jetzt zu dem Tagesordnungspunkt 1 noch Fragen? Da kommt eine Frage. - Wiebke Sieben.

Wiebke Sieben: Mich würde interessieren, warum die Rate nach elf Jahren bei 0 bis 10 Recurrence Score fehlt?

Moderator Thomas Kaiser: Diese Frage beantwortet wer? - Frau Förster.

Rabea Förster: Die ist in der Publikation nicht aufgeführt. Also, wir haben diese Daten nicht publiziert, die sind nicht publiziert worden. Es sind ja sozusagen nicht unsere Daten, sondern die Daten der ECOG-ACRIN-Studiengruppe. Und warum sich die Autoren jetzt in dem Fall dazu entschieden haben, speziell diese Rate nicht zu publizieren, weiß ich nicht.

Wiebke Sieben: Das finde ich total schade. Also ich würde sagen, unter den neuen Zahlen ist das ja fast die interessanteste, oder nicht?

Moderator Thomas Kaiser: Bitte sehr.

Rabea Förster: Ich gebe Ihnen recht, es ist immer gut, mehr Informationen zu haben als weniger. Die Frage ist: Ist es die interessanteste Zahl bezüglich auf einen potenziellen Chemotherapienutzen für diese Patientenpopulation? Dem möchte ich widersprechen, weil ich denke, der potenzielle Chemotherapienutzen für diese Populationen sehen wir besser in den Fünfjahresdaten bezüglich distant disease-free survival.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Wenn ich dazu kurz einen Punkt machen darf, weil ich das gerade ein bisschen widersprüchlich finde. Zum einen haben Sie zu dieser Frage, ob sich die Annahme bestätigt oder nicht, gesagt, jetzt sind diese neuen publizierten Daten so wichtig. Jetzt fehlt hier genau ein wesentlicher Teil, und dann sagen Sie, da sind aber die Fünfjahresdaten jetzt wichtiger. Also, mein Vorschlag an der Stelle ist Folgender: Sie haben zwar darauf verwiesen, dass das von einer bestimmten Gruppe verantwortet wird, Ihr Kontakt zu der Gruppe ist aber offenbar so gut, dass sie Ihnen ja das unveröffentlichte Manuskript zur Einreichung mit der Stellungnahme zur Verfügung gestellt hat. Deswegen möchten wir Sie bitten, mit der Gruppe zu klären, ob Sie bitte innerhalb von fünf Arbeitstagen - das heißt, bis zur nächsten Woche Mittwoch - entsprechende Daten dazu zurückbekommen, weil wir müssen sonst hier von einem deutlichen Publikationsbias zu der Fragestellung ausgehen.

Tim Jacobs: Danke, Herr Kaiser, wir nehmen das gerne auf und schauen, was wir machen können.

Moderator Thomas Kaiser: Wunderbar, vielen Dank. Das ist ja im allgemeinen Interesse für die Versorgung. Es geht nicht um uns hier primär, dass wir Zahlen haben möchten, sondern das ist aus unserer Sicht, und das möchten wir eben auch respektiert wissen, für uns eine ganz wesentliche Information, die wir benötigen. - Frau Förster.

Rabea Förster: Gibt es Spielraum bei den fünf Arbeitstagen? Ich weiß es zu schätzen, dass Sie denken, wir sind so gut im Kontakt mit Professor Sparano, aber es ist Urlaubszeit. Ich denke, die fünf Arbeitstage verändern da die Wahrscheinlichkeiten.

Moderator Thomas Kaiser: Ich weiß gar nicht, ob das jetzt Ihre Stellungnahme war. Sie wissen ja, dass wir bezüglich der genauen Einhaltung der Frist auch ein wenig Kulanz haben. Fünf Tage setzt natürlich eine Marke. Insofern, wenn das dann nach sieben Tagen kommt, werden wir das sicherlich nicht, wenn das sehr relevant ist, einfach ignorieren. Vielen Dank für Ihre Kooperation.

So dann hätten wir – lassen Sie mich kurz auf den Namen schauen, Entschuldigung, dass ich nicht alle auswendig kenne – Herr Berndt.

Karsten Berndt: Der Tagesordnungspunkt 1 ist ja über ODX. Sie fragten nach Daten, und Herr Sauerland hatte auch prospektive, retrospektive Studien erwähnt. Von daher möchte ich der Vollständigkeit halber eben auch sagen, dass es prospektive retrospektive Studien eben auch für Prosigna gibt. Das hatten wir ja auch eingereicht, also die Studien von Lundgren, Jensen, Pu und Liu. Da hatten wir auch angemerkt, dass im Protokoll gar nicht so sehr nach den Prognosestudien bei den prämenopausalen Patienten gesucht wird. Von daher hatten wir da gemerkt, dass für die „node-positive“ da mehr ein Fokus drauf lag. Da fanden wir, das ist

möglicherweise etwas unausgewogen, die Behandlung der Prospektiven in den beiden Gruppen.

Moderator Thomas Kaiser: Alles klar, vielen Dank, den Hinweis nehmen wir mit. Und so, wie Sie ja beschrieben haben, auch die entsprechenden Zitate sind Ihrer Stellungnahme zu entnehmen.

Karsten Berndt: Ja.

Moderator Thomas Kaiser: Gut, wunderbar, vielen Dank. - Dann jetzt noch mal Frau Nitz.

Ulrike Nitz: Entschuldigung, dass ich wieder störe. Vielleicht habe ich etwas falsch verstanden, aber die Survival-Daten sind in dem Paper drin für die 0 bis 10. Oder? Das sind doch hier Kaplan-Meier-Plots.

Rabea Förster: Der Elfjahres-DFS-Wert ist nicht rapportiert für die 0 bis 10.

Ulrike Nitz: Aber die Kurve ist da?

Rabea Förster: Aber die Kurve ist da, ja. Die Kurve ist da.

Moderator Thomas Kaiser: Natürlich gibt es die.

Genau - gut, dann aber jetzt doch noch mal abschließend die Frage: Gibt es zum Tagesordnungspunkt 1 noch irgendetwas zu fragen, zu erwähnen, zu ergänzen? Ansonsten vielen Dank für die sehr, sehr ausführliche Diskussion, die, ich glaube, an der einen oder anderen Stelle auch noch mal ein paar Dinge verdeutlicht hat. Wir werden das entsprechend mitnehmen.

Jetzt wären wir bei Tagesordnungspunkt 2: Rolle der ovariellen Funktionssuppression Dann sind wir, wenn es jetzt dazu nichts mehr gibt, beim Tagesordnungspunkt 2. - Bitte sehr.

2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Rolle der ovariellen Funktionssuppression

Katrin Dreck: In mehreren Stellungnahmen wird hervorgehoben, dass prämenopausale Patientinnen in den Studien zu einem großen Teil keine Behandlung zur Unterdrückung der Eierstockfunktion, also ovarielle Funktionssuppression - abgekürzt OFS -, erhalten haben. Diese sei jedoch relevant, da der beobachtete Nutzen der Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen nicht primär auf der zytotoxischen Wirkung der Chemotherapie beruhe, sondern auf der chemotherapiebedingten Unterdrückung der Eierstockfunktion und der so induzierten hormonellen Veränderungen. Ist diese Aussage so zu verstehen, dass die ovarielle Funktionssuppression zusätzlich zu einer endokrinen Therapie in ihrer Wirkung mit der chemoendokrinen Therapie vergleichbar ist?

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Ist die Frage klar genug? Ja, es gibt Nicken. Dann hätte ich erst online Herrn Schmidt. Mikrofon bitte anmachen noch einmal.

Marcus Schmidt: Vielen Dank für die Frage. Das ist ein wesentlicher Punkt, der durchaus seit vielen Jahren kontrovers diskutiert wird. Ich denke, man springt zu kurz, wenn man sagt, es ist eins zu eins vergleichbar. Aber wir wissen im Vergleich zwischen unterschiedlichen Studien, unterschiedlichen Effekten, dass eine zusätzliche ovarielle Suppression bei einer prämenopausalen Patientin merklich effektiver ist, wenn die Patienten ein höheres Risiko haben, zumindest als eine reine endokrine Therapie ohne ovarielle Suppression. Da wir auf der anderen Seite natürlich auch wissen, dass eine Chemotherapie bei prämenopausalen Patienten in einem substanziellen Prozentsatz zu einem Ausfall der ovariellen Funktion führt, kann man hier durchaus diesen Schluss riskieren, ohne sich auf zu dünnem Eis zu bewegen, dass das ein wichtiger Punkt ist, der berücksichtigt werden müsste. Leider waren in den prospektiven Studien, die heute Morgen zitiert worden sind, die Raten an zusätzlicher ovarieller Suppression, ich glaube, die lagen so in der Größenordnung von 20 %, waren also vergleichsweise gering. Vielen Dank.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Gibt es weitere Ergänzungen an der Stelle? Frau Nitz. Es ist völlig in Ordnung, dass Sie sich mehrfach melden, weil Sie so zurückhaltend waren.

Ulrike Nitz: Sie haben leider unsere ADAPT-Studie mit über 5.000 Patientinnen nicht wirklich berücksichtigt, die diese Frage noch mal stellt. Wir haben dort auf dem Boden des Recurrence Score und der endokrinen Sensitivität nach 14 Tagen endokriner Therapie festgestellt, einen sehr deutlichen Unterschied gehabt in den ersten Daten zwischen den Prä- und Postmenopausalen, die zeigen, dass die Prämenopausalen weniger oft auf endokrine Therapie ansprechen. In der Folgestudie, der ADAPTCycle, sehen wir, dass Sie das durch eine bessere endokrine Therapie verbessern. Wir haben aber aus diesen Studien bislang, muss man sagen, bei den Endocrine Respondern nicht die Langzeitergebnisse. Aber es sieht so aus, als ob zumindest ein Teil da Sie da besser machen können durch eine optimale endokrine Therapie, das heißt, Kastration, auch zur klassischen endokrinen Therapie. Und ich glaube als Surrogatparameter haben wir eben diese Early Endocrine Response - das ist der Surrogatparameter -, aber da fehlen die Fünfjahresdaten, die Sie jetzt wahrscheinlich auf dem ESMO hören können, die dazugehören.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Jetzt mal unabhängig von den Fünfjahresdaten, das, was Sie aber ansonsten erwähnt haben, ist in Ihrer Stellungnahme zitiert?

Ulrike Nitz: Nein, weil es ging erst mal nicht um endokrine Responsiveness, und unser Paper ist in Ihrer Stellungnahme nicht berücksichtigt.

Moderator Thomas Kaiser: Aber in Ihrer jetzt auch nicht?

Ulrike Nitz: Nein.

Moderator Thomas Kaiser: Es geht mir nur um die Klärung. Das ist ja die einzige Frage, ob wir da noch mal gucken müssen. - Vielen Dank.

So jetzt muss ich mal ein bisschen auf die Liste gucken. Ich habe Frau Förster, Frau Lüftner und dann Frau Ende. Erst Frau Förster, bitte.

Rabea Förster: Eingehend auf die initiale Fragestellung noch mal denke ich, das sind im Moment eben Hypothesen, wie von den Klinikern bestätigt. Es gibt recht starke Hypothesen, explorativ aus der RxPONDER, wo Patiententagebücher geführt wurden, die eben gezeigt haben, die Patientinnen haben dokumentiert, ob sie ihre Menstruation einfach noch regelmäßig haben, im Chemoarm, weil eben nach der Beendigung der Chemotherapie 50 % der initial prämenopausalen Patientinnen hatten keine reguläre Menstruation mehr, im endokrinen Arm hingegen nur 25 % wurden sozusagen postmenopausal durch die Therapie ... Und in der Post-hoc-Landmark-Analyse hat das auch gezeigt, dass das einen Einfluss hatte auf das Outcome der Patientinnen. Also die, die durch die Chemotherapie künstlich in die postmenopausale Situation versetzt wurden, hatten ein besseres Outcome als die, die eben prämenopausal geblieben sind. Basierend auf dieser Hypothese hat ja die NRG auch die aktuelle Ongoing-Studie OFSET Chemo gestartet, die diese Fragestellung randomisiert untersuchen wird. Prämenopausale Patientinnen, bei denen für einen Recurrence Score unter 25 in irgendeinem Setting ein auch noch so kleiner Chemotherapienutzen gefunden wurde, werden randomisiert gegen eine optimale endokrine Therapie inklusive ovarieller Funktionssuppression versus zusätzlicher Chemotherapie. Die Studie ist rekrutiert, braucht für diese Fragestellung 4.000 Patientinnen. Wir werden die notwendigen Langzeitdaten in elf Jahren haben. Wahrscheinlich ist die Fragestellung dann für diese Bewertung zu spät. Das sind aber sicherlich sehr, sehr wichtige erste Hinweise für die Fünfjahresdaten aus der ADAPTcycle, wie gerade von Frau Professor Nitz erwähnt.

Moderator Thomas Kaiser: Ja vielen Dank. - In der Tat wird das für den Abschlussbericht dann nicht mehr relevant sein, aber vielleicht für eine Folgebewertung.

Dann wären wir bei Frau Lüftner.

Diana Lüftner: Also, wir befinden uns hier ja in einem letztendlich kaum lösbaaren Problem. Warum sind in den randomisierten Studien GnRH-Analoga nicht ausreichend eingesetzt worden? Weil es entweder die Therapeuten nicht angeboten haben oder die Patientinnen es nicht toleriert haben. Das entspricht dem klinischen Alltag. Locker 30 und noch mehr Prozent der Patientinnen halten das GnRH-Analoga nicht aus. Das heißt, wir fordern hier etwas und wollen das optimieren, was offensichtlich nicht umsetzbar ist. Ich bin vollumfänglich dabei, dass das nicht gut in den Studien implementiert ist, aber wir können auch dann nicht nach

etwas rufen, was die Frauen nicht aushalten in dem Ansatz, und deswegen, weil sie es nicht aushalten, es an vielen Stellen erst gar nicht angeboten wird, weil es dann immerhin besser ist, die Patientin nimmt ihre normale endokrine Therapie und bleibt wenigstens da bei der Stange, als dass sie dann alles abbricht. Danke.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für die Rückmeldung. - Ich will vielleicht, bevor wir in der Liste weitermachen, Frau Lüftner, das zum Anlass nehmen, dass das Thema jetzt aus den Stellungnahmen aufgekommen ist. Also, in den Stellungnahmen wird hinterfragt, dass die Studien, so wie sie durchgeführt sind, eine wichtige Antwort liefern können, weil die Quote der Ovarialsuppression so gering ist. Das ist jetzt nichts, wo wir gesagt haben, wir haben jetzt hier ein großes Problem mit den Studien, sondern das ist in den Stellungnahmen thematisiert worden, und deswegen diskutieren wir das hier.

Dann wären wir bei Frau Ende.

Stefanie Ende: Zusammen mit den vorherigen Aussagen, auch von Frau Förster, sehen wir auch in der MINDACT-Studie Indizien, die darauf hinweisen, dass das tatsächlich ein indirekter endokriner Effekt ist, den wir hier sehen, und kein primärer Chemotherapieeffekt. Wenn man sich zum Beispiel die Kaplan-Meier-Kurven in der MINDACT-Studie mal genau anschaut, dann sieht man, dass sich die beiden Gruppen, also die Gruppe, die keine Chemotherapie bekommen hat, und die, die eine erhalten hat, erst nach ungefähr vier Jahren tatsächlich auftrennen. Das ist natürlich für eine Chemotherapie unerwartet spät. Bei einer Chemotherapie erwartet man ja den cytotoxischen Nutzen vor allem in den ersten fünf Jahren. Wenn es dann also tatsächlich in den Studien erst bei vier Jahren losgeht, ist das ein Indiz dafür, dass wir hier eben keinen primären Therapieeffekt sehen. Deswegen ist natürlich eine Chemotherapie dann am Ende des Tages ein sehr extremer Weg, hier diese vorgezogene Menopause hervorzurufen, vor allem wenn wir auch andere Mittel haben, wie zum Beispiel die ovarielle Funktionssuppression, die genauso eingesetzt werden könnte.

Natürlich kann man die Fragestellung im Moment noch nicht eindeutig beantworten, aber auch wir, Agendia, führen dazu gerade eine Studie in Kooperation mit der Westdeutschen Studiengruppe durch. Das ist die PROOFS-Studie, eine prospektive Real-World-Studie, bei der wir eben auch Patienten mit einem klinischen mittleren bis hohen Risiko und einem MammaPrint-Niedrigrisiko nach „Physicians Choice“ behandeln lassen und anschließend nachbeobachten. Die Schätzungen für diese Studie, die im Vorfeld von der WSG und auch von den Ärzten in der WSG gemacht wurden, sagen aus, dass sie damit rechnen, dass etwa 80 % der Patienten gar nicht mit einer Chemotherapie behandelt werden und nur 20 % diese Chemotherapie erhalten.

Außerdem führen wir die Studie mittlerweile an 70 Zentren in Deutschland durch. Und ich denke, dass sowohl dieses starke Interesse an der Studie als auch diese Schätzung von der

WSG und von praktizierenden Ärzten zeigen, dass eben mittlerweile im klinischen Alltag keineswegs die Chemotherapie immer noch der erste Weg für diese Patienten ist, sondern dass es wirklich ein individualisierter Entscheidungsprozess hier sein muss, der mit allen Faktoren, mit den klinisch-pathologischen Faktoren, mit den Informationen aus dem Genexpressionsassay, aber auch mit den Präferenzen der Patienten kombiniert werden muss und daraus dann entsprechend die Entscheidung individualisiert für jede Patientin getroffen werden muss.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank.

Jetzt habe ich Frau Nitz noch mal. Wobei - Einen Augenblick, Frau Nitz, bitte. Herr Schmidt, wir haben Sie noch auf der Liste. Ist die Hand von eben noch oben, oder hatten Sie sich zwischendurch noch mal neu gemeldet? - Herr Schmidt ist gerade nicht zu sehen, auch nicht zu hören, vielleicht kurz abwesend. Dann Frau Nitz, bitte.

Ulrike Nitz: Also, ich denke, es geht ja eigentlich hier um die Frage: Ist die Biologie anders bei der prämenopausalen Patientin als bei der postmenopausalen - da gibt es ja auch Hinweise drauf -, oder ist es einfach die Therapie? Das lässt sich im Moment meines Erachtens nicht 100%ig klären. Was man sagen muss, in unseren Studien zeigt sich, dass Patienten mit hohem Recurrence Score weniger "endocrine-responsive" sind. Das ist eine ganz wichtige klinische Aussage, finde ich. Wenn man eine Patientin nur mit einer endokrinen Therapie lässt, also auf Chemotherapie verzichtet, meine ich, muss man heutzutage gucken: Hat sie ein frühes Ansprechen auf endokrine Therapie? Ich glaube, dass das in Deutschland mittlerweile komischerweise viele Menschen machen und dass das schon vielen Menschen auch noch mal zu einer besseren Entscheidung verhilft, insbesondere angesichts der neuen endokrinen Therapieoptionen, die wir haben.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Diese neuen endokrinen Therapieoptionen verleiten mich immer wieder zu der Frage, die ich eben schon mal gestellt habe: Spiegeln eigentlich die Studien, die wir hier vorliegen haben, die aktuelle Situation der Behandlungsoptionen wieder? Das ist nämlich nicht irrelevant. - Frau Nitz möchte sich gerne noch mal dazu äußern.

Ulrike Nitz: Tut mir leid.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank, dass Sie dazu beitragen.

Ulrike Nitz: Ich finde es wirklich furchtbar, dass wir diese Informationen bekommen. Wir haben für eine Stellungnahme im FRAUENARZT den SpiFa angeschrieben. Es bekommen etwa 10 % der Frauen, wo es möglich wäre, die Information, eine genomische Signatur zu haben. Davon werden maximal 10 % darüber aufgeklärt, und dann ist es ein Bruchteil, die es dann tatsächlich bekommen. Das ist genauso wie mit der endokrinen Therapie. Es ist besser mit der

ovariellen Funktionssuppression. Das hat wenig Penetranz im klinischen Alltag. Insofern gibt es da eine Riesendiskrepanz. Diese Diskrepanz wird befeuert durch solche Diskussionen, wie wir sie jetzt seit Jahren haben. Da blickt meiner Ansicht nach der Kliniker nicht mehr wirklich durch, oder er muss schon sehr informiert sein, um tatsächlich in die Tiefe der vielen genomischen Signaturen zu gehen, die im Alltag angeboten werden. Ich glaube, das ist ... Genutzt werden die ... Seit 2000 gibt es die molekulare Klassifikation. Genutzt im klinischen Alltag heute maximal 10 % der Patientinnen.

Moderator Thomas Kaiser: Es reizt mich ein wenig, Frau Nitz, dazu zu sagen, in dem Beschluss des G-BA stehen gerade mal vier Zeilen mit drei bis zwei Entscheidungskriterien. Ich glaube, dass man das schon kennen können kann. - Frau Förster.

Rabea Förster: Darf ich noch mal nachfragen, Herr Kaiser, welche neuen Therapieoptionen Sie meinen, die die aktuellen Studien potenziell weniger therapie relevant oder entscheidungsrelevant machen?

Moderator Thomas Kaiser: Danke für die Frage. Ich bin da gar nicht auf eine spezifische Sache gegangen, sondern weil ich das aus Ihren Stellungnahmen, aber auch hier aus den entsprechenden Äußerungen immer mal wieder höre: Wir haben jetzt neue Therapiemöglichkeiten. Wir haben hier bestimmte Endokrine. - Wir haben natürlich im Bereich der Brustkrebsbehandlung verschiedene neue Wirkstoffe untersucht. Es gibt möglicherweise auch neue Therapiestrategien. Meine Frage ist eine ganz offene. Wenn das thematisiert wird als ein Punkt, dann ist die Frage, was bedeutet das denn für die Studien, die notgedrungen, wenn sie jetzt schon eine solche lange Laufzeit haben, in einer anderen Situation durchgeführt wurden? Das ist meine ganz allgemeine Frage an der Stelle. - Frau Förster, Sie möchten noch mal darauf antworten.

Rabea Förster: Wenn ich darf, möchte ich darauf noch mal eingehen.

Danke für die Klarstellung. Die neuen Therapieoptionen, ich nenne jetzt mal z. B. die CDK4/6, die auch die endokrine Therapie optimieren, sind unserer Meinung nach momentan in einer absoluten Hochrisikopatientenpopulation untersucht und zugelassen. Alle diese Patientinnen sind letztendlich - „alle Patientinnen“ ist überspitzt formuliert - aus dem Chemotherapiekollektiv. Also, das sind Patientinnen, die Chemotherapie erhalten haben, zumindest für die, die momentan zugelassen und erstattet sind, Abemaciclib zum Beispiel. Die Studien-Responder - das ist ja jetzt aktuell unter Assessment - sind relevant in diesem Kontext, weil eben die Fragestellung einer Chemotherapie ja oder nein zuvor gestellt und zuvor beantwortet werden muss. Ist das eine Patientin, die - zum Punkt von Frau Professor Nitz - einen hohen Recurrence Score hat, vermutlich wenig endokrinsensibel ist und Chemotherapie braucht, oder ist es eine Patientin, die eben keine Chemotherapie braucht? Und dann sozusagen, wenn Chemotherapie beendet ist und die endokrine Erhaltungstherapie beginnt,

kann man zusätzlich eben klinische Faktoren einfließen lassen, wie extrem hoher Lymphknotenbefall, großer Tumorgrading, die dann in einer zusätzlichen Risikoabschätzung eben die Entscheidung ermöglichen: Brauche ich noch zusätzlich was on top? Aber meiner Meinung nach ist die Fragestellung: Braucht diese Patientin eine Chemotherapie, wenn ich eine frühe Mammakarzinompatientin zur Therapieentscheidung vor mir habe, um diese Entscheidung gemeinsam mit der Patientin zu fällen? Das ist die Frage, die jetzt untersucht wird in diesem Bewertungsverfahren. Und dafür liefern meiner Meinung nach die vorliegenden Studien relevante Informationen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank noch mal für die Klarstellung.

Ich sehe jetzt keine Meldungen mehr. Frau Lüftner, Sie haben Ihre Hand noch oben. Das ist auch möglicherweise von eben noch. - Macht nichts, kein Problem. Deswegen frage ich nach. Danke für die Senkung.

Gibt es noch Fragen, Nachfragen, Klärungsbedarf, oder ist das soweit dann geklärt? -Das scheint der Fall zu sein.

Dann gehen wir über zu

2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Rolle des Biomarkers bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie

Bitte sehr.

Katrin Dreck: In einigen Stellungnahmen wird davon gesprochen, dass über einen biomarkerbasierten Test der Chemotherapienutzen quantifiziert werden könne. Ein Schwellenwert zur Bewertung des Nutzens reiche nicht aus, da sich ein allgemeingültiges Maß dafür, welche Relation vom potenziellen Nutzen und erwarteter Toxizität für eine Patientin akzeptabel sei, nicht definieren lasse. Mit dieser Aussage wird ein allgemeines Vorgehen der evidenzbasierten Medizin infrage gestellt, nämlich die Bewertung über einen Gruppenvergleich. So wie für die arzneimittelrechtliche Zulassung der Nachweis einer den Risiken überlegenden Wirksamkeit erforderlich ist, so ist auch für die Bewertung des Nutzens eines Biomarkers in der Frage Chemotherapie ja oder nein erforderlich, dass die mit einer Entscheidung in Kauf genommene Rezidivrate im Gruppenvergleich einen gewissen Schwellenwert nicht überschreitet. Solche Gruppenvergleiche implizieren stets, dass Nutzen oder Schaden nur einen Teil der Gruppe betrifft. Würden Sie dieser Argumentation so zustimmen, oder haben wir dort irgendein zusätzliches Argument nicht richtig bedacht?

Moderator Thomas Kaiser: Das rührt jetzt an den Grundfesten der Bewertung medizinischer Maßnahmen, muss aber sagen, wenn ich das kurz ergänzen darf: Das ist ja auch bei Entscheidungshilfen ... Frau Lüftner hat ja an einer Stelle sehr ausführlich völlig zu Recht

beschrieben, es geht eben darum, Entscheidungsgrundlagen, Entscheidungshilfen für die individuelle Entscheidung zu liefern. Wir wissen ja aus den Studien nicht, welche konkrete Frau zukünftig in der einen oder anderen Situation ist, sondern es gibt bestimmte Hinweise, die bestimmte Richtungen geben und ein bestimmtes Risiko für oder gegen dieses oder jenes Ereignis geben. Aber alle Entscheidungshilfen, unabhängig von Biomarker oder anderen Dingen, betrachten diesen Gruppenvergleich, beschreiben also ein Risiko. Insofern ist es eine Gruppennaussage, die dann insgesamt in der Abwägung zu Vor- oder Nachteilen überwiegend einer bestimmten Intervention - Biomarkertests sind hier erst mal nichts anderes als eine Intervention, einer vorgeschalteten, für andere Interventionen ... Daher geht diese Frage tatsächlich in die Grundfesten, denn wenn man das hier bezweifelt, bezweifelt man das im Grunde genommen mehr oder weniger für alle medizinischen Maßnahmen. Aber das ist vielleicht genau das falsche Argument, das wir haben. Insofern sind wir ganz dankbar, wenn Sie uns da jetzt unterstützen. - Herr Schmidt hat sich gemeldet.

Marcus Schmidt: An den Grundfesten möchte ich nicht rütteln, dennoch ist es natürlich relevant, dass wir solche Gruppenvergleiche machen müssen. Natürlich ist klar, dass das Risiko, und das ist ja das, um was es letztendlich geht, ein analoges Kontinuum ist. Nichtsdestotrotz müssen wir, wenn man das jetzt mal herunterbricht, wenn wir im Tumorboard sitzen, eine digitale Therapieempfehlung geben. In dem Fall braucht die Patientin eine Chemotherapie ja oder eine Chemotherapie nein. Von daher wird man ohne Gruppenvergleiche nicht auskommen können.

Gleichzeitig ist es natürlich so, dass wir mit der Empfehlung, die wir im Tumorboard abgeben nach bester Interpretation der Evidenz, wir dann mit den Patienten selbstverständlich sprechen, die das durchaus etwas anders sehen mögen. Aber ohne Gruppenvergleich werden wir aus meiner Sicht überhaupt nicht auskommen. Das Risiko ist relevant. Und es ist eine Möglichkeit, dieser digitalen Entscheidung, in dem Fall Chemotherapie ja oder nein, etwas objektiver näher zu kommen. Vielen Dank.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Schmidt, vielen Dank dafür. So, wie Sie das im Tumorboard beschrieben haben - das erwarte ich natürlich auch bei jeder Arzneimitteltherapie ... Auch da gibt es Vor- und Nachteile. Man möchte etwas erreichen, man nimmt potenzielle Nebenwirkungen in Kauf. Und auch das braucht natürlich eine individuelle Abwägung, wo da die Präferenzen stehen. Es ändert nichts daran, dass beides erst mal im Gruppenvergleich untersucht und festgestellt wird, um genau diese Entscheidungsgrundlage an der Stelle zu liefern.

Frau Lebeau, ich möchte Sie ganz explizit fragen. Sie hatten sich eben gemeldet und dann zurückgezogen zugunsten des Tagesordnungspunkts 3. Wollen Sie jetzt etwas dazu sagen?

Annette Lebeau: Ja, vielen Dank, Herr Kaiser. - Ich denke, das Problem, das wir jetzt hier haben oder womit wir uns beschäftigen, ist auf der einen Seite die Bewertung von zusätzlichen Tests, also Biomarkertests, statistisch betrachtet, um eine evidenzbasierte Entscheidung treffen zu können, ob jetzt diese Tests gerechtfertigt sind oder nicht. Das ist dann die Betrachtung eines Tests. Und wir haben auf der anderen Seite die individuelle Patientin, die nicht nur vielleicht das eine Ergebnis hat, sondern noch weitere Ergebnisse, Hormonrezeptorstatus, Grading, Ki-67 usw. Ich denke, in diesem Spannungsfeld leben wir in der Medizin und so müssen wir diese Dinge auch betrachten. Das zu Ihrer Frage.

Ich möchte eine Bemerkung zu den konventionell pathologischen Faktoren bzw. der Ergänzung durch die Biomarkertests machen. Dazu wollte ich einfach sagen: Wir haben in der Pathologie seit Jahrzehnten Faktoren. Auch mit diesen Faktoren bilden wir ein Kontinuum ab, ob das das Grading ist, ob das Ki-67 ist, ob das der Hormonrezeptorstatus ist. Und auch die Biomarkertests sind in ihrem ... Nehmen Sie jetzt den Oncotype - über den haben wir am meisten gesprochen - mit dem Recurrence Score. Wir sehen immer wieder den Aspekt, dass wir Tumore haben, die ein Kontinuum darstellen. Und wir versuchen, die zu kategorisieren, damit wir zur richtigen Therapie kommen. Und das machen die Tests, die wir jetzt diskutieren, in unterschiedlicher Art und Weise, das heißt, mit verschiedenen Genen. Was diese Tests gemeinsam haben, ist, dass sie sich hauptsächlich die proliferative Aktivität angucken. Eine Ausnahme bildet etwas der PAM50, der an den ursprünglichen Test von Dolly angelehnt ist.

Meine Anmerkung vorhin war, ich möchte nicht - ich bin Pathologin - schon aus meinem Selbstverständnis heraus die konventionellen Faktoren grundsätzlich infrage stellen. Die liefern uns Informationen. Aber auch als Pathologin weiß ich, ich habe eine Gruppe von Patientinnen, die eben nicht im Extrembereich dieser sonstigen Biomarker liegen, also nicht besonders hohes Ki-67 oder besonders niedriges haben, wo das vielleicht auch nicht kongruent ist alle sonstigen Prognosefaktoren, die ich habe, sondern ich bin in einem Zwischenbereich, wo ich eine zusätzliche Entscheidungshilfe brauche oder die klinischen Kollegen, um zu einer Therapieempfehlung zu kommen. Und hier kommen für mich diese Biomarkertests mit dieser Zusatzinformation in Betracht, die eben eine zusätzliche biologische Eigenschaft abbilden, die dann sozusagen hilft, im individuellen Fall der Patientin eine bessere Empfehlung zu geben oder mit ihr das besser besprechen zu können, aber wohl wissend, ich brauche natürlich vorher für die Entscheidung, ob dieser Test mir diese Entscheidungshilfe gibt, die Gruppeneauswertung, die Sie hier einfordern, um grundsätzlich zu sagen: Gibt es eine Gruppe von Patientinnen, wo der Nutzen größer ist als der Schaden?

Ich hoffe, dass ich Ihre Frage beantwortet habe und mein Statement aber auch losgeworden bin.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Die Frage ist aus meiner Sicht beantwortet, auch in Kongruenz zu dem, was Herr Schmidt geschrieben hatte. Man kommt um diesen

Gruppenvergleich einfach nicht herum. Was das dann für die individuelle Entscheidungssituation bedeutet, ist dann wiederum eine andere Frage.

Frau Nitz habe ich jetzt, Frau Förster auch noch.

Ulrike Nitz: Was Frau Lebeau beschreibt, ist, glaube ich, der klinische Alltag jetzt, wie wir entscheiden. Was man sagen muss: Wenn Sie sich zum Beispiel eine Studie anschauen wie TAILORx, wenn Sie Gruppen vergleichen, haben Sie immer 2 oder 3 % dieses oder jenes. Wenn Sie aber mal schauen, wer in der Gruppe drin ist, dann werden Sie feststellen, wenn Sie „biomarker-guided“ Entscheidungen treffen, dass das eine sehr heterogene Gruppe ist, dass Sie klinisch anders entschieden hätten. Das heißt, Sie haben denselben Nettoeffekt, wenn Sie die Gruppenvergleiche machen, am Ende des Tages. Der wird aber bewirkt durch andere Patientinnen. Deswegen ist meine Ansicht, dass man tatsächlich diese Daten nur aus prospektiven Studien hat, auch wenn das sicher nicht das Ende der Fahnenstange ist. Aber schauen Sie sich an, in der TAILORx hätten 32 % aufgrund des hohen klinischen Risikos eine Chemotherapie bekommen. Effektiv waren das viel weniger. In allen Gruppen, auch in der Intermediate-Risk-Gruppe, sind fast 40 % klinisch „low“. Das zu Gruppenvergleichen. Das ist wichtig, sicher, aber es ist nicht der Maßstab aller Dinge.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Frau Förster.

Rabea Förster: Auch unsererseits wollen wir das auf keinen Fall infrage stellen, dass das die einzige Möglichkeit ist, Effekte zu bewerten, ... grundsätzlich die Rolle des Biomarkers bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie.

Zu dem, was Frau Professor Nitz gesagt hat, wollte ich ergänzen: Wir sehen eben in diesen sogenannten Decision Impact Studien, die wir durchgeführt haben, dass, wenn die Therapieentscheidung biomarkerbasiert ist, weniger Patienten eine Chemotherapie bekommen. Wir sehen aus den entsprechenden Outcomedaten der TAILORx, dass das nicht zulasten einer verschlechterten Prognose geht.

Eingehend auf das, was Frau Professor Lebeau gesagt hat, die Ergänzung des tumorbiologischen Risikos durch den Genexpressionstest zusammengenommen mit den klinisch-pathologischen Kriterien bildet eben dieses Gesamtbild ab. Initial kam von der Entscheidungsfindung her „clinical high-risk“, „clinical low-risk“.

Jetzt, sozusagen das genomische Risiko, so, wie das in der MINDACT bewertet wurde, oder eben im Oncotype über 25 mit hinzunimmt, führt das unserer Meinung nach auch zu einer besseren Vereinheitlichung von Therapiestandards, wie Therapieentscheidungen im frühen Mammakarzinom getroffen werden können im Sinne der Patientinnen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Ich habe jetzt Herrn Schmidt und Frau Wölfel.

Marcus Schmidt: Eigentlich kann ich meine Anmerkungen im Wesentlichen zurückziehen, weil das natürlich redundant ist zu dem, was schon angeklungen ist. Ich möchte aber trotzdem noch mal den wesentlichen Punkt aus meiner Sicht machen.

Es geht um das Risiko der Patientin und darum, die Patientin möglichst gut zu beraten. Natürlich bringen uns diese validierten Genexpressionstests weiter. Früher haben wir nur nach der Tumorgröße geschaut. Das war schon mal gut, aber alles andere als perfekt. Dann kamen die Lymphknoten dazu. Wie viel sind befallen? Dann kam das Grading dazu. Dann kam Ki-67 dazu. Das heißt, wir sind in unserer Einschätzung, Beratung über die Jahrzehnte - kann man sagen - immer effektiver geworden. Und auch die validierten Genexpressionstests bringen uns noch einen Schritt weiter. Das ist zwar noch nicht perfekt - zugegeben -, aber es ist merklich besser bei den Patienten. So haben wir das auch in der aktuellen Auflage der S3-Leitlinie formuliert. Wenn wir mit den klassischen Prognosefaktoren keine vernünftige Entscheidung bekommen, dann ist das genau die Indikation, solche zusätzlichen validierten Genexpressionstests durchzuführen. Vielen Dank.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Dann habe ich jetzt Frau Wölfel und dann Herrn Sauerland.

Irene Wölfel: Ja vielen Dank. Eine kurze Bitte, ob Sie vielleicht da, wo Sie sich eingewählt haben in das Meeting, auf Stummschalten gehen. Wir hören wirklich immer alles doppelt. Das ist wirklich anstrengend. Vielen Dank.

Ja, Wölfel, vormals Myriad, jetzt Eurobio Scientific. Ich wollte eigentlich nur noch mal kurz darauf hinweisen - das hatten wir auch schon in den Stellungnahmen gesagt -, dass allein schon die Definition „prämenopausal“ nur am Alter festmacht, ist, glaube ich, sehr schwierig und spiegelt auch überhaupt nicht den klinischen Alltag wieder. Wenn man sich die Literatur dazu anschaut, gibt es einfach sehr unterschiedliche Definitionen, und es wird in den Studien auch zum Teil sehr unterschiedlich eingeteilt in prä- und postmenopausal. Dieser Gruppenvergleich hier ist dann, wenn man das jetzt nur am Alter festmacht, allein schon aus unserer Sicht sehr schwierig und kritisch zu betrachten. Danke schön.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Vielleicht nur ganz kurz: In der Tat können wir dann den Doppelton bei Ihnen wegbekommen, wenn wir das ausschalten, allerdings hören Sie dann gar nichts mehr. Das haben wir nämlich eben ausprobiert. Es ist leider, wie es ist, aber ich denke, wir kommen jetzt langsam auch gegen das Ende. Jetzt werden wir das auch zu Ende bringen.

Ich habe jetzt Herrn Sauerland und dann Frau Lüftner.

Stefan Sauerland: Mich hat erst mal gefreut, dass grundsätzlich ein Konsens hier herrscht, dass die Tests eingesetzt werden sollen zur Entscheidung über eine Chemotherapie. Das ist

der Sinn der Bewertung, das ist unser Auftrag. Das ist auch das, was, wenn ich es richtig verstehe, bei den Tests in der medizinproduktrechtlichen Zulassung der maßgebliche Zweck dieser Diagnostik ist. Uns ging es noch mal darum, genauer zu verstehen, ob es da noch andere Dinge gibt, die eventuell im klinischen Alltag eine Rolle spielen, die vielleicht nicht erfasst sind. Da könnte man sich ja vorstellen, dass zum Beispiel ein Test dazu dient, um dann zum Beispiel einer Frau, die eine Chemotherapie erhalten soll, auch noch mal beizupflichten mit diesen Daten, um zum Beispiel ihre Adhärenz zu steigern, oder - umgekehrt - eine Frau, die im ganz niedrigen Risikobereich ist, bei einer Entscheidung für oder gegen OFS zu unterstützen. Das sind alles Dinge, die uns hier nicht relevant erscheinen. Da habe ich jetzt mitgenommen, dass wir uns innerhalb des Kontinuums für oder wider Chemotherapie bewegen.

Selbstverständlich ist auch klar, dass Frauen, die ohnehin in einer Situation sind, wo keine Chemotherapie infrage kommt oder wo völlig klar ist - umgekehrt -, dass eine Chemotherapie indiziert ist, dass man dort nicht noch mal mit Biomarkertests irgendetwas prüfen muss, weil die Entscheidung ist gefallen und da hat der Test keine Konsequenzen und ist damit nicht erforderlich.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Und offensichtlich ja auch nicht zugelassen.

Jetzt habe ich Frau Lüftner und dann Frau Ende.

Diana Lüftner: Ich bin jetzt mal sehr frech und führe das noch weiter aus, was Herr Schmidt gerade so elegant gesagt hat. Wir müssen uns einfach mal vor Augen führen, wie schlecht wir eigentlich sind. Ich zitiere jetzt mal einen Kollegen, der sagte: „Weiß einer wirklich, was ein Grading 2 ist?“. Wir haben jahrelang Universitäten gehabt, die keinen Ki-67 gemessen haben, weil sie gesagt haben, das geht gar nicht. Und wenn man ehrlich ist, ist die TNM-Klassifikation auch hoch arbiträr. Danach arbeiten wir. Und am Ende des Tages kommt das heraus, was Frau Nitz gesagt hat, „rule of thumb“, siehe inklusive St. Gallen. Und jetzt haben wir die Chance für eine bessere Zuordnung und lehnen sie vielleicht ab, weil wir referenzieren auf das, was traditionell schlecht ist. Tut mir leid, ich habe gesagt, ich bin frech.

Moderator Thomas Kaiser: Frau Lüftner, vielen Dank dafür. Das ist gar kein Problem, weil manchmal sind ja ... Ich will das jetzt nicht „frech“ nennen, sondern es sind ein bisschen provozierende Äußerungen, die, glaube ich, weniger in Richtung der Provokation der das Gutachten erstellenden Institution gehen, sondern vielleicht die Frage: Wie ist die Ärzteschaft aufgestellt? Damit werden Sie leben müssen, wenn das Wortprotokoll veröffentlicht ist. Aber solche potenziell provozierenden Aussagen lassen ja auch einfach noch mal nachdenken. Insofern gar kein Problem, sondern es ist sehr willkommen, auch so etwas mal zu bedenken.

Ich habe jetzt Frau Ende und dann Frau Nitz.

Stefanie Ende: Auch ich möchte mich den vorherigen Aussagen anschließen, dass wir natürlich auch einsehen, dass ein Gruppenvergleich in dieser Fragestellung sinnvoll ist. Trotz allem ist aber natürlich, wie wir vorher auch schon erklärt haben: Diese Entscheidung wird nicht durch den Biomarker getroffen. Die Entscheidung wird ja am Ende durch den Arzt und durch die Patientin zusammen getroffen, indem sie eben auch noch andere Parameter wie zum Beispiel die klinisch-pathologischen Risikoparameter in ihre Entscheidung mit einbeziehen. Deswegen denken wir, dass zwar grundsätzlich dieser Gruppenvergleich richtig ist, aber dieser stringente Schwellenwert von 3 % eventuell auch zu niedrig ist. Tatsächlich sehen wir nämlich in der klinischen Praxis - dazu können vielleicht die klinischen Kollegen hier auch noch etwas sagen -, dass heutzutage ein Chemotherapievorteil von 3 % in vielen Fällen gar nicht mehr als klinisch relevant angesehen wird. Und jetzt natürlich diesen Zusatznutzen, diese zusätzliche Informationsbeschaffung durch einen Genexpressionsassay zu unterbinden, indem wir sagen, diese Tests haben keine Aussagekraft und keine Auswirkung für die Ärzte und für die Patientinnen, ist in dem Fall zu stringent gedacht.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für diese Sichtweise. - Frau Nitz.

Ulrike Nitz: Ich spreche jetzt mal aus 20 Jahren klinischer Erfahrung mit Beratung Chemo ja oder nein. Sie wissen, was in den Kliniken los ist. Sie wissen, wie schwer es ist, Spezialisten zu finden, auch in den Brustzentren - das ist absolut problematisch - und auch in den Pathologien. Und Sie wissen, was Zeitfaktor bedeutet. Ich glaube, wenn Sie zum Beispiel einen Ergebnisbericht haben von einer genomischen Signatur, hat die Patientin eine Zahl, wo sie ein Chemo-Benefit für sich sieht, und kann sich selber entscheiden. Das entscheidet nicht der Arzt. Oder - das ist der häufigste Fall -, bei 90 % der Menschen kommt etwas heraus, was die sehr erfreut, denn die Überlebensdaten liegen bei über 90 %. Der normale Rheinländer tut sich das unter das Kopfkissen und sagt: Lasst mich in Ruhe mit der Chemotherapie. - Ich glaube, der Beratungsaufwand ist deutlich gefallen, seitdem wir diese Tests haben.

In der klinischen Praxis, wenn wir Zweitmeinungen machen, schauen wir immer, dass wir noch mal eine Immunhistochemie haben. Da haben wir in ungefähr 15 % der Fälle Abweichungen. Das ist einfach so. Das haben Sie natürlich mit so einem Test, der mit einer völlig anderen Methodik ist, nicht.

Sie sehen auch in der PlanB-Studie das Grading. Wir hatten 40 % Diskrepanz lokal-zentral. Ich will nicht sagen, dass die Pathologen das nicht können. Ich will nur sagen, Immunhistochemie hat einfach dieses Problem. Deswegen ist das präziser. Ich glaube, es ist sicherer, wenn Sie ein klinisches Konzept haben wollen, wenn Sie einen klinischen Alltag ändern wollen, dann müssen Sie es wirklich sehr einfach halten. Sie haben eben zu Recht gesagt: Warum werden diese vier Sätze, die wir schreiben, nicht gelesen? Wir müssen wirklich die Alltagssituation bedenken. Das finde ich wirklich wichtig. Denn da sind viele Leute, die Schaden erleiden, weil

wir da nicht realistisch sind, sowohl von ärztlicher Seite als auch ... Sie lesen Studien. Das ist etwas anderes als klinischer Alltag.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für die Sichtweise. - Vielleicht, wenn ich da einen Hinweis aus meiner Sicht geben darf: Ich habe auch lange Jahre klinisch gearbeitet. Man muss natürlich aufpassen, dass man mit einem vermeintlich einfachen Test andere sinnvolle Dinge dann nicht noch seltener entstehen lässt, als sie bislang entstehen. Da muss man einfach ein bisschen gucken. Ich kann sehr gut Ihren Hinweis auf „man muss die Realität betrachten“ verstehen. Aber je einfacher man bestimmte Dinge dann macht, führt das auch zu Ausweichstrategien, potenziell bestimmte, etwas aufwendigere, wichtige Dinge nicht mehr zu machen. Das ist auch Teil der Realität, einfach nur als Abwägungspunkt.

Jetzt hat sich noch Frau Lebeau gemeldet.

Annette Lebeau: Vielen Dank, Herr Kaiser. Im Grunde haben Sie schon einen Aspekt indirekt für die Pathologie aufgegriffen, indem Sie sozusagen daran erinnern haben, dass die Pathologie eben eine wesentliche Funktion hat in der Diagnose des Mammakarzinoms. Ich möchte einfach insofern das Wort hier ergreifen, weil es eben ein Wortprotokoll gibt, zu sagen, die Begründung für den Biomarkertest, dass in einer Studie diese Diskrepanzen im Grading festgestellt wurden, ist für mich jetzt nicht zielführend. Es gibt andere Studien, die zu anderen Ergebnissen kommen. Es kann nicht darum gehen, zu sagen, weil in bestimmten Studien Diskrepanzen festgestellt wurden, brauchen wir den Biomarkertest, sondern meine Begründung ist eine andere: Wir brauchen in bestimmten biologischen Situationen, sozusagen in bestimmten Konstellationen eine zusätzliche Entscheidungshilfe wegen dieses Kontinuums. Darum geht es doch. Es hilft jetzt nicht irgendwie ein Bashing, sondern es geht darum: Der Zweck eines solchen Tests besteht darin, die Patientin zu identifizieren in diesem biologischen Kontinuum, die dann von der Chemotherapie profitiert oder eben nicht profitiert. Da ist das, so wie Herr Schmidt es auch ausgeführt hat, in der historischen Entwicklung, die wir haben, eine zusätzliche Option, die wir dankenswerterweise heute haben und auf die wir nicht mehr verzichten wollen. Darum geht es.

Es wäre für uns ein Rückschritt, wenn wir auf diese Tests, die wir jetzt über Jahre etabliert haben, in Tumorboards diskutiert haben und die Kliniker gelernt haben, damit umzugehen, oder wir alle interdisziplinär in den Tumorboards, ... wenn wir den Schritt zurückmachen müssten, auf diesen zusätzlichen Faktor zu verzichten, der uns eben hilft, im Alltag für die Patientin die Entscheidung zu treffen.

So, wie wir jetzt diese Biomarkerentwicklung historisch betrachten, möchte ich auch die Frage der Chemotherapie oder der Indikation zur Chemotherapie betrachten. Wir haben in den 70er-Jahren mit Chemotherapien nach Bonadonna angefangen, nach den historischen Studien, und es wurden dann in den Jahrzehnten danach immer mehr Patientinnen

chemotherapiert, es wurde immer aggressiver chemotherapiert, und es war irgendwann, weil diese Medikamente eben so viele - lustig, dass ich das als Pathologin sage - Nebenwirkungen haben ... Die Standardtherapie, die wir geben, ist heute keine Standardtherapie mit CDx oder wie Bonadonna, sondern wir haben schwere Nebenwirkungen für die Patientinnen. Und natürlich möchte sie die nicht erleben, wenn sie keinen Benefit davon hat. Und so, wie sich diese Therapien entwickelt haben, effektiver werden, aber auch zum Teil eben mit erheblichen Nebenwirkungen, müssen wir diagnostisch mithalten, um sozusagen auch wirklich die Diskriminierung zwischen Nutzen und Schaden auch für die Patientinnen in dem Sinne zu halten, dass wir sagen, dann soll auch wirklich nur die Patientin das bekommen, die ein realistisches Maß an Benefit davon haben wird. Darum geht es doch. Das war's, danke.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - In der Tat, genau darum geht es.

Herr Schmidt hat sich gemeldet. Entschuldigung, Herr Schmidt, ich habe erst noch Frau Förster. - Frau Förster zieht ihre Wortmeldung zurück. Vielen Dank. Dann Herr Schmidt.

Marcus Schmidt: Dann mache ich es kurz. Ich wollte als Kliniker Frau Professor Lebeau uneingeschränkt recht geben. Das ist genau der Punkt, um den es geht. Wir werden damit etwas effektiver in der Risikoeinschätzung und - und das ist das Entscheidende - auch in der Beratung der Patientin über die Indikationsstellung für eine nicht wenig nebenwirkungsreiche Therapie. Von daher würde ich das auch unterstreichen. Diesen Weg zurück sollten wir nicht gehen. Vielen Dank.

Moderator Thomas Kaiser: Gut, wunderbar. - Dann, denke ich, haben wir uns zum Tagesordnungspunkt 3 ausreichend ausgetauscht. Wenn ich noch einmal in die Runde blicken darf, sehe ich keine weitere Wortmeldung.

Dann wären wir schon bei

2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Wie gesagt, ich habe meinen Punkt zurückgezogen, will vielleicht nur kurz, weil so eine Situation noch mal auftreten kann, kurz erwähnen, was ich angesprochen hätte, jetzt aber nicht mehr ansprechen muss.

Sie haben eine unpublizierte Publikation eingereicht, mit Ihrer Stellungnahme zugestimmt, dass wir unpublizierte Dokumente veröffentlichen. Dadurch, dass das jetzt veröffentlicht ist, ist es wieder kein Problem. Ich wollte nur darauf hinweisen. Deswegen wollte ich den Punkt auch machen.

Es gibt nach wie vor das Missverständnis, dass die Veröffentlichung von Daten und Informationen, die erst noch publiziert werden sollen im Rahmen von HTA-Berichten, und wir

sind ja hier in der Health Technology Assessment Agentur, die spätere Publikation verhindern würde. Das ist nicht der Fall. Die Journal-Editoren weltweit haben sich darauf geeinigt, die wesentlichen - dazu gehört das New England Journal auch -, dass eine solche Publikation im Rahmen von HTA-Berichten eine Publikation in Fachzeitschriften nicht infrage stellt. Insofern ist das kein Argument. In einem zukünftigen solchen Fall bietet es sich an, einen Anhang mit den kompletten Inhalten der Publikation, zum Beispiel auf Deutsch, vielleicht ohne Hintergrund, was man halt nicht braucht, einfach zu ergänzen. Das sollte möglich sein.

Ansonsten, wir hätten dieses Manuskript veröffentlicht.

Tim Jacobs: Das war uns bewusst. Wir haben das Kleingedruckte gelesen.

Moderator Thomas Kaiser: Okay, alles klar. Einfach nur, um so ein bisschen zu beschreiben, was der Hintergrund ist, was es auch nicht verhindert und was es auch für Möglichkeiten gibt, vielleicht nicht mit der Institution, die die Publikation erstellt hat, dann in einen Streit zu kommen. Das ist mehr so auf die Zukunft gerichtet. Jetzt haben wir hier ja nicht den Punkt.

Gut, dann wären wir aber bei „Verschiedenes“. Wer möchte sich gerne noch zu „Verschiedenes“ äußern? Ich schaue in die Runde. Herr Berndt hat sich gemeldet. Bitte sehr.

Karsten Berndt: Noch mal einen Punkt, der auf die Publikation der Berichte eingeht. Wir haben heute gesehen, diese Evidenz, die entwickelt wird zu allen ... Der Genexpressionstest wird vor allem von internationalen Forschungsgruppen erstellt. Da eben zum einen die Frage - Sie publizieren ja in Deutsch -: Wäre es nicht hilfreich für diese vielen Forschergruppen, wenn Sie auch künftig die Berichte in Englisch publizieren? Ich glaube, das würde vielleicht helfen, Ihre Sichtweisen und Ergebnisse breiten internationalen Forschergruppen besser zugänglich zu machen, was vielleicht auch zu besseren Studien in der Zukunft führen könnte.

Und dann eben noch die Frage: Gibt es noch weitere Möglichkeiten, mit Ihnen zu interagieren im Design der Studien? Ich denke, das ist im Moment stark auf die pharmazeutische Industrie fokussiert. Inwieweit wäre da eine Gleichbehandlung im stärkeren Maße denkbar?

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für diese beiden jetzt mal so übergeordneten Fragen. Auf die möchte ich gerne eingehen.

Zu dem ersten Punkt. In der Regel publizieren wir die Berichte, von denen wir davon ausgehen, dass die auch international von Relevanz sind - das ist bei vielen, nicht bei allen, Berichten der Fall -, im Nachgang auch in englischer Sprache. Wir haben eine englische Webseite. Wir publizieren jetzt nicht die Vorberichte in englischer Sprache, aber wir publizieren die Abschlussberichte auf jeden Fall auch in englischer Sprache. Das ist der eine Punkt.

Ich glaube, wenn es innerhalb ... Wir sprechen ja in der Regel auch von globalen Unternehmen, sowohl in der pharmazeutischen Industrie als auch in der Medizinprodukteindustrie und jetzt auch bei Ihnen in der Industrie. Da gibt es, glaube ich, keine großen Hindernisse, die wesentlichen Inhalte mit den entsprechenden Tools, die es inzwischen gibt, zu transportieren, wenn man international kommunizieren möchte. Aber tatsächlich, unser konkreter eigener Bericht wird in der Regel auch auf Englisch übersetzt und dann auf der englischen Webseite publiziert, auch in der Regel in PubMed verlinkt, sodass man ihn auch recherchieren kann.

Zu der Frage der Studienberatung, nenne ich das mal. Wir haben tatsächlich für die Arzneimittelstudien kein Mandat, sondern das Mandat hat der Gemeinsame Bundesausschuss. Der Gemeinsame Bundesausschuss zieht uns für die sogenannten anwendungsbegleitenden Datenerhebungen heran. Es ist aber so, dass wir produktunabhängig, und das kann ich jetzt in diesem Fall nur anbieten ... Wenn da die Frage ist, also wenn es um allgemeine Fragen der Durchführung von solchen Studien hier zu dem Thema „Biomarker“ gibt, vielleicht auch mal gesammelt von den einzelnen Firmen, so generell über dieses oder jenes nachzudenken, dann ist das durchaus möglich hier. Das haben wir auch schon meistens mit pharmazeutischen Unternehmen, aber teilweise auch mit Medizinprodukt gemacht. Also, wenn im Nachgang Sie untereinander denken, das sind mal so generelle Fragen, die wir mal diskutieren möchten, melden Sie sich gerne, dann finden wir auf jeden Fall eine Möglichkeit. Denn wir haben natürlich ein Interesse daran, dass wir gute Evidenz haben. Und gute Evidenz heißt Studien, die aussagekräftige Ergebnisse liefern, aber auch machbar sind. Beides muss erfüllt sein. Denn theoretisch gute Evidenz, die nicht machbar ist, ist auch keine gute Evidenz.

Okay, vielen Dank. Wenn das soweit beantwortet ist, die beiden Punkte, dann hätte sich Frau Reuter noch gemeldet.

Ines Reuter: Ich hoffe, man hört mich gut.

Moderator Thomas Kaiser: Wunderbar, wir hören Sie sehr gut.

Ines Reuter: Bitte erlauben Sie mir, jetzt am Ende noch einen Punkt zu machen, der mich so ein bisschen umtreibt nach all dem, was wir heute diskutiert haben. Ich glaube, wir wissen alle, die Situation ist sehr komplex. Ich möchte jetzt einfach noch mal eine Lanze brechen, dass vielleicht in der Situation, in der sich diese Patientinnen befinden, auch gerade Real-World-Daten eine ganz wichtige Rolle spielen, weil sie wirklich die aktuelle Ist-Situation gut darstellen können. Ich glaube, da gibt es ganz viele gute Studienergebnisse mit auch prognostischen Studienergebnissen, die vielleicht auch in Erwägung gezogen werden könnten.

Ich möchte auch noch mal den Begriff der Kleinteiligkeit aufgreifen, den Sie, Herr Professor Schmidt, heute am Anfang schon genannt hatten, und das dann auch noch in den Kontext mit

dem, was die Frau Professor Lebeau gesagt hat, stecken und Sie einfach bitten, das noch mal mit aufzunehmen.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. - Tatsächlich, so wie Frau Lüftner eben gesagt hat: „Ich sage jetzt mal was Freches“, und ich ja eher gesagt habe: „vielleicht was Provozierendes“, will ich es mal andersherum sagen: Der Begriff „real world“ provoziert mich immer ein wenig. Warum provoziert er mich? Das tut so ein bisschen so, als ob die TAILORx- und die RxPONDER-Studie auf dem Mond durchgeführt worden wären. Das ist ja nicht der Fall. Also, es sind natürlich bestimmte Rahmenbedingungen, aber das ist natürlich auch in der realen Welt. Reale Welt wird derzeit als ein Kontrabegriff zu, sage ich mal, interventionellen Studien von manchen genutzt, glücklicherweise in den letzten Jahren nicht mehr. Es gibt ein schönes Editorial im Journal of Clinical Epidemiology, das auch beschreibt, diesen Begriff wirklich fallen zu lassen und sich darüber Gedanken zu machen, um was für ein Studientyp es sich handelt. Also, es gibt registerbasierte randomisierte Studien, die sehr, sehr einfach, sehr, sehr nah an der Versorgung nur mit Randomisierung arbeiten. Es gibt Studien mit sehr starken Einschlusskriterien. Das gibt es sowohl randomisiert als auch nicht randomisiert. Zum Beispiel ist eine Studie zu COVID-19 damals in Brasilien nicht die „real world“ für Deutschland gewesen.

Also, ich kann Ihren Punkt verstehen, Frau Reuter, aber tatsächlich würde ich zur Präzision versuchen, zukünftig diesen Begriff zu vermeiden und eher die Studientypen ansprechen. Also, was möchte man sehen? Möchte man Prognosestudien sehen? Möchte man retrospektive Studien sehen, die bestimmte Dinge untersuchen? Das ist, glaube ich, das Wichtige, das zu unterscheiden. Aber den Punkt als solchen nehmen wir mit. Vielen Dank.

Wenn es keine weiteren Meldungen mehr gibt, die ich jetzt gerade nicht sehe ... Frau Förster.

Rabea Förster: Wenn Sie mir sozusagen die Pistole auf die Brust setzen.

Moderator Thomas Kaiser: Überhaupt nicht.

Rabea Förster: Weil jetzt sozusagen noch mal die Lanze gebrochen wird und vielleicht anschließend an die Diskussion auf Gruppenbetrachtungen und Nutzen oder Rezidiv-Cut-offs, die man dann sozusagen betrachtet für Nutzen oder Schaden, wollte ich noch mal die Lanze dafür brechen: Im Sinne einer partizipativen Therapieentscheidung Patientin, Arzt sehen wir den Nutzen tatsächlich jetzt über alle Patientinnen in Gruppen hinweg, prämenopausal, postmenopausal, eben im frühen Mammakarzinom mit oder ohne Lymphknotenbefall, weil die Information, die man durch den genomischen Test bekommt, immer hilft, eine informierte Entscheidungsfindung zu treffen. Auch wenn dann doch die Entscheidung für eine Chemotherapie hinterher fallen wird für einen niedrigen Score, weil der Wert, der eben in den Studien gesehen wird, als relevant in der individuellen Therapiesituation von der Patientin

zusammen mit dem Arzt eingeschätzt wird, denke ich, dass es immer einen Nutzen darstellt für jede Patientin im frühen Mammakarzinom.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank für das Schlusswort. - Mit dem Gedanken könnte man natürlich auch sagen: Warum hat der G-BA uns überhaupt beauftragt? Die Sache ist doch von vornherein klar, wenn es auf jeden Fall für etwas, was man machen kann, immer einen Nutzen gibt. Aber genau das ist, glaube ich, die Frage: Was zeigen die Daten an der Stelle? Kann das wirklich diskriminieren oder kann es nicht diskriminieren? Die individuelle Entscheidung unbenommen, es kann ja diskriminieren und dann trifft die Patientin sogar eine Entscheidung gegen das, was dieser Test sagen würde. Aber wenn der Test nicht diskriminiert, hat er keine Bedeutung, um es mal so zu sagen. Das sage ich jetzt mal auch so ganz platt. Gut, vielen Dank.

Dann noch mal die abschließende Frage, ob es noch eine Sache unter „Verschiedenes“ gibt. - Das ist nicht der Fall.

Dann danke ich Ihnen ganz herzlich für die Zeit, die Sie sich genommen haben, sowohl für die Stellungnahmen als auch für die Diskussion, die sehr austauschend, sehr engagiert war, viele klinische, auch andere Blicke gebracht hat und uns, glaube ich, bei der Erstellung des Abschlussberichts noch mal weiterhilft.

Dann wünsche ich Ihnen eine gute Heimreise, allen Daheimgebliebenen vor den Bildschirmen wünsche ich noch einen schönen Tag und alles Gute.

Vielen Dank. Tschüss.

3 Würdigung der Anhörung

In jeder Stellungnahme wurden Studien genannt, die dem Studienpool (Prognosestudien) zuzuordnen seien. Diese in den Stellungnahmen aufgeführten Studien werden in der Tabelle 44 im Abschlussbericht V1.0. zusammenfassend genannt und gewürdigt. Eine konsequente Würdigung in der untenstehenden Liste entfällt somit.

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
3.1 Agendia NV		
1)	Es ist bedauerlich, dass keine externen medizinischen Experten zur Bewertung der Methodik und der Annahmen für die Bewertung der Nichtunterlegenheit herangezogen wurden. Unabhängige medizinische Sachverständige hätten die Methodik und ihre Relevanz für den Bericht 2024 validieren und sicherstellen müssen, um die Übereinstimmung mit aktuellen bewährten Verfahren zu gewährleisten. Diese Experten hätten zudem die Annahmen, die den Schwellenwerten für die Nichtunterlegenheit zugrunde liegen, sowie die Bedeutung der verschiedenen Endpunkte wie Gesamtüberleben im Vergleich zum krankheitsfreien Überleben kritisch hinterfragen müssen. Weiterhin wären wertvolle Einblicke in die praktische Integration von Biomarkerbasierten Tests mit klinischen Risikofaktoren und dem ärztlichem Urteilsvermögen möglich gewesen, um die Notwendigkeit einer gemeinsamen Entscheidungsfindung und umfassender Patienteninformation bei Behandlungsentscheidungen zu betonen. In diesem Dossier geht es um Tests, die jährlich für mehr als 20.000 deutsche Brustkrebspatienten relevant sind. Da es so viele Patienten betrifft und die Tests bereits in der klinischen Praxis von Ärzten weit verbreitet sind, sollte die Bewertung sorgfältig und unter Einbeziehung von Expertenmeinungen erfolgen.	Bei dem vorliegenden Bericht handelt es sich um eine Aktualisierung vorangegangener Biomarker-Berichte. In diesen Projekten wurden die methodischen Grundlagen und Rahmenbedingungen für die Bewertung unter Beteiligung externer klinischer Sachverständiger festgelegt. Insofern erübrigte sich bei dieser Aktualisierung die Einbindung externer klinischer Sachverständiger. keine Änderung des Berichts
2)	3 S.5 <u>Anmerkung:</u> Die Methoden beschreiben nur das Gesamtüberleben (OS) und das krankheitsfreie Überleben (DFS) als patientenrelevante Endpunkte, da die vom IQWiG analysierten Studien diese Endpunkte enthalten. Eine Chemotherapie wird den Patienten verabreicht, um lebensbedrohliche "Ereignisse" zu verhindern, insbesondere die Fernmetastasierung. Dieser Ereignistyp wird in den Endpunkten Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) und Fernmetastasenfreies Intervall (DMFI) erfasst. Diese Endpunkte sind Prädiktoren für das langfristige Gesamtüberleben. Bei der klinischen Entscheidungsfindung berücksichtigen Ärzte die Wahrscheinlichkeit eines Fernrezidivs zur Entscheidung über eine Chemotherapieempfehlung. Lokal-regionale Ereignisse, die im DFS-Endpunkt erfasst werden, sind für die Entscheidungsfindung in Bezug auf die Chemotherapie weniger relevant.	Die für die Bewertung relevanten Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und krankheitsfreies Überleben (DFS) wurden prospektiv im Berichtsplan festgelegt – unabhängig von den in den eingeschlossenen Studien berichteten Endpunkten. Die beiden Endpunkte wurden für die Ableitung der Beleglage als gleich relevant betrachtet. Eine Erläuterung dazu, warum die Nutzenbewertung nicht auf Basis von Fernmetastasen (zum Beispiel DMFS) vorgenommen wird, findet sich im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.4.

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Für MINDACT sind Daten zum Langzeit-Gesamtüberleben verfügbar, so dass Surrogat-Endpunkte für Ihre Bewertung weniger relevant sind. Auch das Zorginstituut Nederland hat MammaPrint kürzlich mit einer ähnlichen Methodik wie das IQWiG bewertet und sich dabei in erster Linie auf das Gesamtüberleben konzentriert. Das Zorginstituut kam zu dem Schluss, dass die Kostenerstattung für MammaPrint positiv ist.¹</p> <p>Sollte das IQWiG weiterhin krankheitsbezogene Ergebnisse als relevanter als das Langzeitüberleben einstufen, plädiert Agendia dafür, dass das IQWiG DMFS und DMFI neben den bereits betrachteten Endpunkten bewertet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Gesamtüberleben sollte der wichtigste zu bewertende Endpunkt sein. Zusätzlich sollten Endpunkte wie DMFS und DMFI als patientenrelevante Endpunkte in die Methoden aufgenommen werden, um sie anschließend im Ergebnisteil des Berichts zu analysieren und zu interpretieren.</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p>
<p>3)</p>	<p>3 S.6</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die strikte Konzentration auf den Schwellenwert für die Nichtunterlegenheit, der auf 3 % nach 10 Jahren festgelegt wurde, und die lineare Annahme, die diesen Schwellenwert für einen kürzeren Nachbeobachtungszeitraum reduziert, scheint fehlerhaft zu sein. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen hin, dass der Überlebensunterschied zwischen Chemotherapie- und Nicht-Chemotherapie-Armen im Laufe der Zeit nicht linear ist.</p> <p>Die übermäßige Vereinfachung der primären Bewertungskriterien versucht, die Ungewissheit über die Größe des Unterschiedes im Überleben bei einer längeren Nachbeobachtungszeit auszugleichen. Dabei liefert die statistische Hazard Ratio bereits Informationen, um diese Lücke zu schließen.</p> <p>Anstatt den Schwellenwert für die Nichtunterlegenheit bei einer kürzeren Nachbeobachtungszeit linear zu senken, sollte das IQWiG die absoluten Unterschiede, die vollständige Kaplan-Meier-Kurve und die bereinigten Cox-Hazard-Ratios in Kombination betrachten, um die Wahrscheinlichkeit über das Fehlen eines Chemotherapienutzens festzustellen.</p> <p>Die kombinierte Bewertung der absoluten Unterschiede, der Kaplan-Meier-Kurven und der bereinigten Cox-Hazard-Ratios ermöglicht eine ganzheitlichere Sichtweise, die die nichtlineare Natur der Überlebensunterschiede im Zeitverlauf berücksichtigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Bewertungskriterien sollten dahingehend geändert werden, dass alle verfügbaren Belege (absolute Unterschiede, vollständige Kaplan-Meier-Kurve und Hazard Ratio) zusammen bewertet und als wertvolle Daten betrachtet werden, um Hinweise auf das Fehlen eines Nutzens der Chemotherapie festzustellen.</p>	<p>Gemäß dem Berichtsplan wird die Risikodifferenz für das DFS als Effektmaß zur Bewertung des Gruppenunterschieds gewählt. Hazard Ratios werden nur als Alternative herangezogen, falls eine Bewertung über die Risikodifferenz nicht möglich ist.</p> <p>In der vorliegenden Situation ist das Eintreten eines Ereignisses primär von Bedeutung, nicht der Zeitpunkt. D. h., es wird untersucht, wie groß die Wahrscheinlichkeit für das DFS ist, also dass in einem gegebenen Zeitraum, z. B. 10 Jahre, kein Ereignis auftritt.</p> <p>Die Betrachtung von Kaplan-Meier-Kurven sowie den Ergebnissen von Cox-Regressionen untersucht dagegen die Frage, wann ein Ereignis auftritt, also ob in einer Gruppe Ereignisse früher auftreten als in der anderen.</p> <p>Außerdem wurde infrage gestellt, dass die Unterschiede linear im Zeitverlauf sind. Unabhängig davon, ob die Annahme der Linearität angemessen ist, müsste</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>beispielsweise bei den in RxPONDER beobachteten Unterschieden die Nichtunterlegenheitsschwelle zu 5 Jahren etwa 8 bis 9 Prozentpunkte betragen. Nur dann läge das beobachtete 95 %-KI der Risikodifferenz vollständig unterhalb der Schwelle, sodass eine Nichtunterlegenheit gezeigt werden könnte. Eine solch hohe Schwelle erscheint nicht angemessen, siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.5.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
4)	<p>4.2.1.1 S.9 Anmerkung: Obwohl prämenopausale Patientinnen nach dem MINDACT-Konzept eine Behandlung zur Unterdrückung der Eierstockfunktion (Ovariale Funktionssuppression - OFS) hätten erhalten sollen, wurde die Mehrheit der Patientinnen (80 %) nicht mit OFS behandelt.² Dies ist wichtig, da die OFS eine große Rolle bei der Behandlung prämenopausaler Patientinnen spielt. Deutsche (und internationale) Ärzte gehen davon aus, dass der beobachtete verstärkte Nutzen der Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen nicht auf die primäre zytotoxische Wirkung der Chemotherapie zurückzuführen ist, sondern auf einen sekundären, indirekten endokrinen Effekt, der durch die chemotherapiebedingte Suppression der Eierstöcke und die frühe Menopause entsteht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Obwohl die OFS vorgeschrieben war, wurde die Mehrheit der prämenopausalen Patientinnen nicht mit OFS behandelt. Lediglich 20 % erhielten OFS.</p>	<p>Gemäß dem Studienprotokoll von MINDACT sollten alle Patientinnen ≤ 50 Jahren eine 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.</p> <p>Die in der Stellungnahme adressierten OFS-Effekte wurden in der Erörterung unter der „Rolle der ovariären</p>

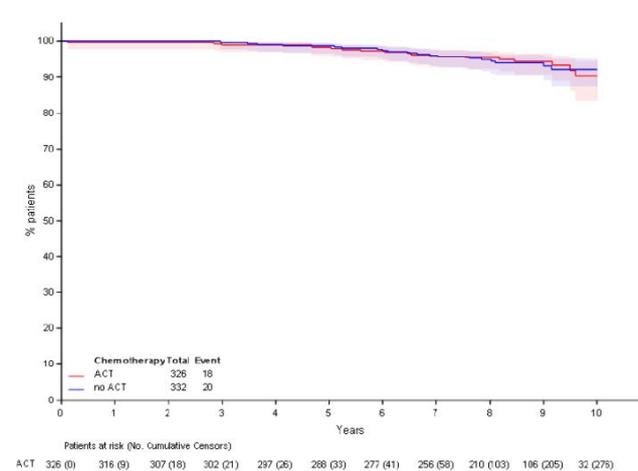
Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		Funktions suppression“ thematisiert. siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.2 Die entsprechende Textstelle wurde im Abschlussbericht in Abschnitt 4.2.1.1 überarbeitet.
5)	<p>4.2.3 S.13</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im Bericht wird angeführt, dass es in RxPONDER keinen Hinweis darauf gibt, dass das klinische Risiko der Studienteilnehmer ermittelt wurde. Dies wurde jedoch dokumentiert und ist im ergänzenden Anhang von Kallinsky et al. 2021 dargestellt. Tabelle S1 zeigt, dass 16,7% der in RxPONDER eingeschlossenen Patienten ein klinisch niedriges Risiko nach Modified Adjuvant! Online aufweisen. Ein klinisch geringes Risiko ist hier definiert als N1 mit einem Grad 1 Tumor mit einer Größe von ≤ 2 cm.³</p> <p>Nur in MINDACT wurde eine streng klinische Hochrisikokohorte randomisiert, also genau diejenigen Patientinnen, die für eine Chemotherapie in Frage kommen, um die Frage nach dem Fehlen eines Chemotherapie Nutzens zu beantworten. MINDACT ist die einzige Studie, die mit ihrer Randomisierung von HR+/HER2-/LN+ Erkrankungen zu 100 % mit der tatsächlich klinisch relevanten Population übereinstimmt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In dem Bericht sollte anerkannt werden, dass das klinische Ausgangsrisiko der Kohorte von RxPONDER niedriger ist als das von MINDACT. Es sollte darauf hingewiesen werden, dass es schwieriger ist, den Schwellenwert für die Nichtunterlegenheit in einer Kohorte mit höherem klinischen Risiko zu erreichen als in einer Kohorte mit niedrigerem klinischen Risiko. Dies ist insbesondere wichtig, wenn fast eine von fünf Patientinnen aufgrund des niedrigen klinischen Risikos voraussichtlich nicht von einer Chemotherapie profitieren wird.</p>	<p>Die entsprechende Textstelle zum klinischen Risiko der Studienteilnehmerinnen in RxPONDER wurde im Abschlussbericht in Abschnitt 4.2.3 korrigiert. Darüber hinaus wurden die Daten zum klinischen Risiko in Tabelle 27 ergänzt.</p> <p>siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.6</p>
6)	<p>4.3.1 S.13</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der Bericht stuft die Endpunkte DMFS und DMFI als so genannte "Teilendpunkte" ein, während DMFS der primäre Endpunkt von MINDACT war und DMFI der von Ärzten am häufigsten verwendete Endpunkt ist, um die Notwendigkeit einer Chemotherapie zu bestimmen.</p> <p>Wie bereits in einem früheren Kommentar erwähnt, sollte das langfristige Gesamtüberleben der wichtigste Endpunkt bei dieser Bewertung sein. Sollte das IQWiG weiterhin krankheitsbezogene Ergebnisse als relevanter einstufen als das Langzeitüberleben, setzt</p>	siehe Würdigung in Index 2)

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>sich Agendia dafür ein, dass das IQWiG auch DMFS und DMFI neben den bereits bewerteten Endpunkten bewerten sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Endpunkte wie DMFS und DMFI sollten als patientenrelevante Endpunkte in den Ergebnissen hinzugefügt werden, indem diese im Ergebnisteil des Berichts analysiert und interpretiert werden.</p>	
7)	<p>4.5.1.1 S.18</p> <p>Anmerkung: In Anlehnung an frühere Kommentare sollten die Endpunkte DMFS und DMFI in die Tabelle 4 der in MINDACT bewerteten Endpunkte aufgenommen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Endpunkten wie DMFS und DMFI sollten als patientenrelevante Endpunkte in den Ergebnissen eingefügt werden, indem diese im Ergebnisteil des Berichts analysiert und interpretiert werden.</p> <p>Definition: Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) Für den Endpunkt DMFS wurden nur Fernmetastasen-Rezidive und Todesfälle (jeglicher Ursache) als Ereignisse berücksichtigt. Kontralateraler Brustkrebs und Sekundärkarzinome wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Fernmetastasenfreies Intervall (DMFI) Für den Endpunkt DMFI wurden nur das Auftreten von Fernmetastasen und Todesfälle aufgrund einer fortschreitenden Erkrankung oder Behandlungstoxizität als Ereignisse berücksichtigt. Patienten mit unbekannter Todesursache gelten ebenfalls als Ereignis für das DMFI.</p>	siehe Würdigung in Index 2)
8)	<p>4.5.1.1 S.18 und 4.5.1.2 S.21</p> <p>Anmerkung: Tabelle 4 und Tabelle 5 definieren das krankheitsfreie Überleben in MINDACT bzw. RxPONDER trotz unterschiedlicher Definitionen als denselben Endpunkt. In MINDACT schließt das DFS (krankheitsfreies Überleben) DCIS als Ereignistyp ein, während iDFS (invasives krankheitsfreies Überleben) in RxPONDER dies nicht tut. DCIS kommt häufig vor, ist gut therapierbar und wird typischerweise nicht durch eine Chemotherapie verhindert. Diese Diskrepanz wurde bei der Bewertung der Nichtunterlegenheit nicht berücksichtigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der verschiedenen Definition der beiden Endpunkte aus MINDACT und RxPONDER können diese nicht als identisch betrachtet werden. Somit wurden unterschiedliche Kriterien zur Bewertung der beiden Studien herangezogen. Dies sollte bei der Bewertung des krankheitsfreien Überlebens als Endpunkt für Nichtunterlegenheitsbewertungen berücksichtigt werden.</p>	zur Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.4

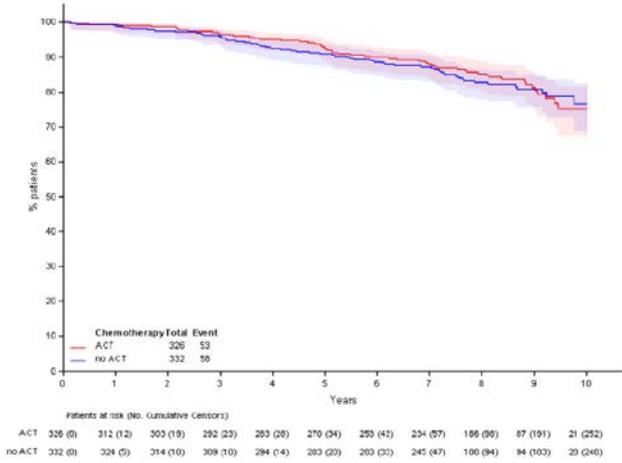
Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																																				
9)	<p>4.5.1.1.2 S.19</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG hat die von EORTC und Agendia vorgelegten Daten fehlerhaft dargestellt. Der Logrank-p-Wert von 0,864 wurde auf Grundlage der Kaplan-Meier-Kurven berechnet. Der Logrank-p-Wert vergleicht die gesamten Überlebenskurven und berücksichtigt somit alle verfügbaren Informationen über alle in die Analyse eingeschlossenen Patienten sowie alle verfügbaren Follow-up-Zeitpunkte. Ein p-Wert von 0,864 bedeutet nicht nur, dass der beobachtete Unterschied von 0,6 % beim 8-Jahres-Gesamtüberleben nicht signifikant ist, sondern auch, dass die Überlebenskurven von Patienten mit und ohne Chemotherapie statistisch nicht signifikant unterschiedlich sind. Dies deutet darauf hin, dass die Chemotherapie über die gesamte Nachbeobachtungszeit von MINDACT keinen Nutzen bringt.</p> <p>Kaplan Meier - ITT cH/gL HR+/HER2-/LN+ Population (zuvor mit IQWiG geteilt):</p> <p><u>os</u></p>  <table border="1" data-bbox="367 1411 1005 1456"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACT</td> <td>326 (0)</td> <td>316 (9)</td> <td>307 (18)</td> <td>302 (21)</td> <td>297 (26)</td> <td>288 (33)</td> <td>277 (41)</td> <td>256 (58)</td> <td>210 (103)</td> <td>106 (205)</td> <td>32 (276)</td> </tr> <tr> <td>no ACT</td> <td>332 (0)</td> <td>327 (5)</td> <td>322 (10)</td> <td>321 (10)</td> <td>316 (13)</td> <td>308 (20)</td> <td>291 (33)</td> <td>269 (51)</td> <td>221 (96)</td> <td>111 (203)</td> <td>37 (275)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Cox-bereinigte Hazard Ratio unterstützt diesen Befund, indem sie einen schwachen relativen Risikounterschied zwischen den beiden Armen anzeigt (HR 1,05 [0,56 - 1,99]). Diese relative Risikodifferenz stellt nur eine schwache relative Risikoreduktion von 5 % durch die zusätzliche Chemotherapie über die gesamte Nachbeobachtungszeit dar.</p> <p>Zum Vergleich: Die Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group geht davon aus, dass das Rezidivrisiko durch eine adjuvante Chemotherapie um mindestens 30 % gesenkt werden kann.⁴ Die in der MINDACT-Studie beobachteten Werte liegen weit darunter und lassen keinen klinisch relevanten Nutzen der Chemotherapie vermuten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In Abschnitt 4.5.1.1.2 sollten die in der Anmerkung beschriebenen Ergebnisse korrekt und vollständig beschrieben werden.</p>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	ACT	326 (0)	316 (9)	307 (18)	302 (21)	297 (26)	288 (33)	277 (41)	256 (58)	210 (103)	106 (205)	32 (276)	no ACT	332 (0)	327 (5)	322 (10)	321 (10)	316 (13)	308 (20)	291 (33)	269 (51)	221 (96)	111 (203)	37 (275)	<p>In Abschnitt 4.5.1.1.2 wird übereinstimmend mit der Darstellung in der Stellungnahme der Gruppenunterschied im Gesamtüberleben als statistisch nicht signifikant beschrieben und auch die genannten Schätzungen stimmen überein.</p> <p>Die Information, dass sich der p-Wert von 0,864 auf einen Log-rank Test bezieht, ist im Abschlussbericht in Tabelle 3 sowie in Tabelle 34, auf die in diesem Zusammenhang verwiesen wird, zu finden.</p> <p>Eine Schätzung der Risikodifferenz erfolgt für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht. Die Risikodifferenz wird zur Untersuchung der Nichtunterlegenheit herangezogen, diese ist ausschließlich für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben vorgesehen.</p>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																											
ACT	326 (0)	316 (9)	307 (18)	302 (21)	297 (26)	288 (33)	277 (41)	256 (58)	210 (103)	106 (205)	32 (276)																											
no ACT	332 (0)	327 (5)	322 (10)	321 (10)	316 (13)	308 (20)	291 (33)	269 (51)	221 (96)	111 (203)	37 (275)																											

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
10)	<p>4.5.1.1.2 S.19 Anmerkung: Wird der Schwellenwert für die Nichtunterlegenheit von 2,4 % Überlebensunterschied auf den absoluten Unterschied beim Gesamtüberleben nach 8 Jahren von 0,6 % (-2,91 % - 4,04 %, p = 0,864) übertragen, liegt die Punktschätzung deutlich unter dem Schwellenwert. Auch wenn die obere Grenze des Konfidenzintervalls nicht unter den Schwellenwert fällt, da es sich um eine Subgruppenanalyse mit einem geringeren Stichprobenumfang handelt, liefert dies zusammen mit der nur 5 %igen relativen Risikoreduktion ausreichende Belege dafür, dass die Nichtunterlegenheit sehr wahrscheinlich nachgewiesen ist. Vorgeschlagene Änderung: Die Nichtunterlegenheit sollte auch in Bezug auf das Gesamtüberleben beurteilt und zusammen mit der beobachteten relativen Risikoreduktion bewertet werden.</p>	<p>Die Untersuchung der Nichtunterlegenheit erfolgt ausschließlich für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben, siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.4.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
11)	<p>4.5.1.1.3 S.19 Anmerkung: Das IQWiG hat die von EORTC & Agendia vorgelegten Daten fehlerhaft dargestellt. Der Logrank p-Wert von 0,784 wird auf der Grundlage der Kaplan-Meier-Kurven geschätzt. Der logrank p-Wert vergleicht die gesamten Überlebenskurven, d.h. alle verfügbaren Informationen über alle in die Analyse eingeschlossenen Patienten und alle in der Analyse verfügbaren Follow-up-Zeitpunkte. Daher bedeutet der p-Wert von 0,784 nicht nur, dass der beobachtete Unterschied von 2,5 % beim 8-jährigen krankheitsfreien Überleben nicht signifikant ist, sondern auch, dass die Kurve der Chemotherapie gegenüber der Kurve ohne Chemotherapie nicht statistisch signifikant unterschiedlich ist. Dies deutet darauf hin, dass die Chemotherapie während der gesamten Nachbeobachtungszeit von MINDACT keinen Nutzen bringt. Das wird ebenfalls durch die Hazard Ratio von 1,06 (0,72 - 1,53) bestätigt. Die Kaplan-Meier-Kurve des DFS zeigt auch, dass die Annahme der Linearität in der Nichtunterlegenheitsmethode des IQWiG fehlerhaft zu sein scheint und dass das Bestehen der Bewertung stark von der gewählten Nachbeobachtungszeit abhängt. Würde das IQWiG beispielsweise den absoluten Unterschied bei einer Nachbeobachtungszeit von 5, 7 oder 9 Jahren bewerten, würde sich ein DFS-Unterschied von etwa 0 % ergeben. Die Wahl eines dieser Zeitpunkte hätte zu anderen Schlussfolgerungen geführt, die für MammaPrint günstig gewesen wären. Kaplan Meier - ITT cH/gL HR+/HER2-/LN+ Population (zuvor mit IQWiG geteilt):</p>	<p>In Abschnitt 4.5.1.1.3 wird übereinstimmend mit der Darstellung in der Stellungnahme der Gruppenunterschied im krankheitsfreien Überleben als statistisch nicht signifikant beschrieben und auch die genannten Schätzungen (bis auf kleine Abweichungen) stimmen überein.</p> <p>Die Information, dass sich der p-Wert von 0,784 auf einen Log-rank Test bezieht, ist im Abschlussbericht in Tabelle 3 sowie in Tabelle 36, auf die in diesem Zusammenhang verwiesen wird, zu finden.</p> <p>Aus einem statistisch nicht signifikanten Effekt im krankheitsfreien Überleben kann keine Nichtunterlegenheit bei Verzicht auf eine Chemotherapie abgeleitet werden.</p> <p>Zur Untersuchung der Nichtunterlegenheit für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben wird die Risikodifferenz herangezogen. Der p-Wert des Log-rank Tests ist zur Beurteilung der Nichtunterlegenheit bezüglich der Risikodifferenz nicht geeignet, da</p>

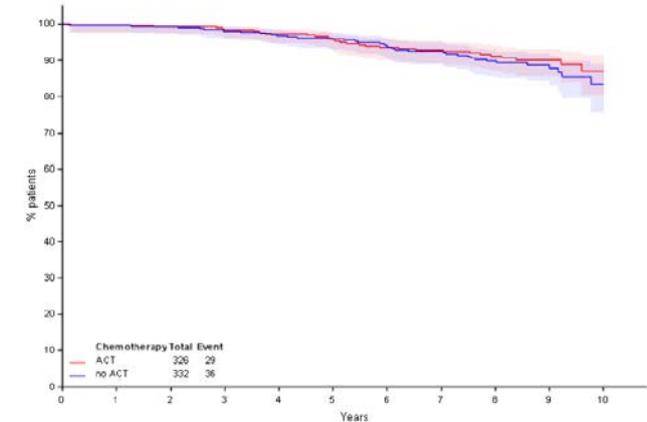
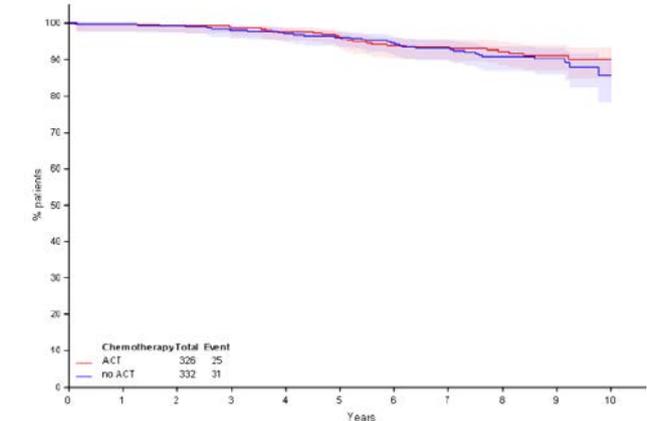
Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>DFS</p>  <p>Aus diesem Grund sollten die Ergebnisse, wie in einem früheren Kommentar gefordert, im Kontext der verfügbaren Daten bewertet werden und nicht nur auf der Grundlage eines absoluten Unterschieds zu einem einzigen Zeitpunkt.</p> <p>Darüber hinaus unterstützt die Cox-bereinigte Hazard Ratio diesen Befund, indem sie einen schwachen relativen Risikounterschied zwischen den beiden Armen anzeigt (HR 1,06 [0,73 - 1,53]). Diese relative Risikodifferenz stellt nur eine schwache relative Risikoreduktion von 5% durch die zusätzliche Chemotherapie über die gesamte Nachbeobachtungszeit dar.</p> <p>Zum Vergleich: Die Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group geht davon aus, dass das Rezidivrisiko durch eine adjuvante Chemotherapie um mindestens 30 % gesenkt werden kann. Fehler! Textmarke nicht definiert. Der in MINDACT beobachtete Vorteil ist weitaus geringer und deutet auf keinen klinisch relevanten Nutzen der Chemotherapie hin.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: In Abschnitt 4.5.1.1.3 sollten die in der Anmerkung beschriebenen Ergebnisse korrekt und vollständig beschrieben werden.</p>	<p>der Log-rank Test eine andere Hypothese testet.</p> <p>Maßgeblich bei der Bewertung sind grundsätzlich die Konfidenzintervalle und nicht die Punktschätzungen.</p> <p>Außerdem wurde infrage gestellt, dass die Unterschiede linear im Zeitverlauf sind. Unabhängig davon, ob die Annahme der Linearität angemessen ist, müsste beispielsweise bei den in MINDACT beobachteten Unterschieden die Nichtunterlegenheitsschwelle nach 8 bzw. 10 Jahren etwa 8 bis 9 Prozentpunkte betragen, damit das beobachtete 95 %-KI der Risikodifferenz vollständig darunterliegt und damit eine Nichtunterlegenheit gezeigt werden könnte. Eine solch hohe Schwelle erscheint nicht angemessen.</p> <p>Die Nachbeobachtungsdauer sollte gemäß dem Berichtsplan idealerweise 10 Jahre betragen. Zu keinem der über die Stellungnahmen eingereichten Auswertungszeitpunkte hätte sich anhand der oberen Konfidenzintervallgrenzen für die Risikodifferenzen eine andere Schlussfolgerung über die Nichtunterlegenheit ergeben. Die 10-Jahres-Daten werden im Bericht dargestellt. Die Anzahl der Patientinnen unter Risiko ist zu diesem Zeitpunkt allerdings sehr gering – ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen wurde zensiert.</p>
12)	<p>4.6.1.1 S.31 Anmerkung: Die in Tabelle 8 gezogenen Schlussfolgerungen, dass MammaPrint "keinen Anhaltspunkt" auf einen Nutzen einer MammaPrint-basierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische</p>	<p>siehe Würdigung in Index 10)</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Chemotherapie bei der Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben liefert, sind angesichts der verfügbaren Belege nicht gerechtfertigt. Insbesondere, da die Schlussfolgerungen gezogen werden, ohne den nicht-signifikanten beobachteten Überlebensunterschied auf Nicht-Unterlegenheit zu testen, und ohne die vollständige Kaplan-Meier-Kurve und die relative Risikoreduktion (Hazard Ratio) zu berücksichtigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wenn alle verfügbaren Belege für das Gesamtüberleben in die Bewertung einfließen, sollte dies zu dem Ergebnis führen, dass eine auf MammaPrint basierende Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie von Nutzen ist.</p>	
13)	<p>4.6.1.1 S.31 Anmerkung: Die in Tabelle 8 gezogenen Schlussfolgerungen, dass MammaPrint "keinen Anhaltspunkt" auf einen Nutzen einer MammaPrint-basierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei der Bewertung des Endpunkts DFS liefert, sind angesichts der verfügbaren Evidenz nicht gerechtfertigt.</p> <p>Wie bereits in einem früheren Kommentar erwähnt, ist die Kaplan-Meier-Kurve des DFS nicht signifikant ($p = 0,784$) und zeigt außerdem, dass die Annahme der Linearität in der Nichtunterlegenheitsmethode des IQWiG fehlerhaft zu sein scheint und das "Bestehen der Bewertung" stark von der gewählten Nachbeobachtungszeit abhängt. Würde das IQWiG beispielsweise den absoluten Unterschied bei einer Nachbeobachtungszeit von 5, 7 oder 9 Jahren bewerten, würde ein DFS-Unterschied von etwa 0 % festgestellt. Die Wahl eines dieser Zeitpunkte hätte zu anderen, für MammaPrint günstigeren Schlussfolgerungen geführt. Daher hätten die Ergebnisse im Kontext aller verfügbaren Daten interpretiert werden müssen, wobei die vollständige Kaplan-Meier-Kurve zusammen mit der beobachteten relativen Risikoreduktion (Hazard Ratio) zu betrachten gewesen wäre.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wenn alle verfügbaren Belege für das DFS in die Bewertung einfließen, sollte folgende Schlussfolgerung gezogen werden: Es gibt Belege für einen Nutzen einer MammaPrint-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie.</p>	siehe Würdigung in Index 11)
14)	<p>4.6.1.1 S.31 Anmerkung: Bei der Bewertung wurden die Endpunkte DMFS und DMFI nicht berücksichtigt.</p> <p>Die in der ITT cH/gL HR+/HER2- LN+-Population durchgeführten Analysen für DMFS und DMFI zeigten, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven analog zum OS und DFS nicht signifikant voneinander unterscheiden ($p = 0,487$ bzw. $p = 0,523$). Wie in den Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven in diesem Kommentar dargestellt, zeigt</p>	siehe Würdigung in Index 2)

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>sich eine mehrfache Überschneidung der Chemo- und Nicht-Chemo-Arme über die gesamte Nachbeobachtungszeit für beide Endpunkte.</p> <p>Diese Daten stimmen mit den Daten zu OS und DFS überein, die zeigen, dass die Chemotherapie bei cH//gL HR+/HER2- LN+- Patientinnen offensichtlich keinen Nutzen hat.</p> <p>Kaplan Meier - ITT cH/gL HR+/HER2-/LN+ Population (zuvor mit IQWiG geteilt):</p> <p>DMFS</p>  <p>Kaplan Meier - ITT cH/gL HR+/HER2-/LN+ Population (zuvor mit IQWiG geteilt):</p> <p>DMFI</p>  <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die konsistenten Ergebnisse, dass bei Patientinnen mit MammaPrint Niedrigrisiko über alle verfügbaren Endpunkte hinweg kein klinisch relevanter Nutzen einer Chemotherapie zu beobachten ist, sollte abgewogen werden. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass die Evidenz den Nutzen einer MammaPrint-</p>	

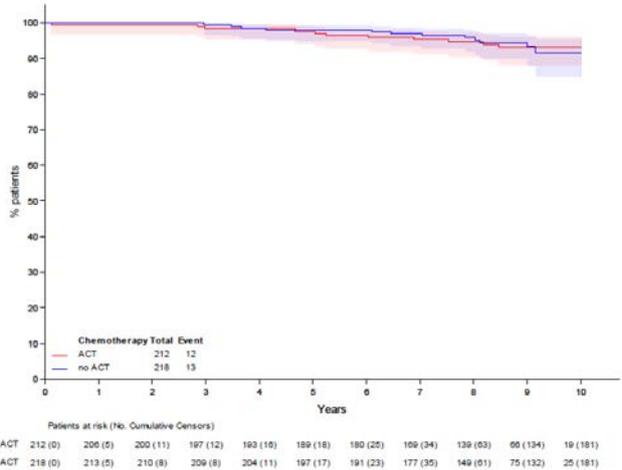
Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie belegt.	
15)	<p>5 S.40</p> <p>Anmerkung: Der Bericht besagt, dass MINDACT die prognostische Fähigkeit von MammaPrint nicht bestätigen kann. Dies ist nicht korrekt, da eine Evidenz der Stufe 1A vorliegt. Tatsächlich hat MINDACT die intakte prognostische Fähigkeit von MammaPrint in einer multivariaten Analyse nachgewiesen, die klinische Risikofaktoren und den Menopausenstatus korrigiert: Piccart et al. 2021² - Tabelle S15 MammaPrint Hochrisiko vs. Niedrigrisiko - Hazard Ratio: 2,13 (p-Wert < 0,0001)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: In dem Bericht sollte anerkannt werden, dass MammaPrint unabhängig von den Beobachtungen aus den vom IQWiG angeforderten und analysierten Subgruppenanalysen ein unabhängiger prognostischer Marker für das Rezidivrisiko mit Evidenzgrad 1A ist.</p>	<p>Bei der mit der Ziffer 2 zitierten Referenz handelt es sich gemäß Literaturverzeichnis der Stellungnahme um ein Editorial von Piccart zu den Studien MINDACT, TAILORx und RxPONDER. Aus dem Kontext ergibt sich jedoch, dass stattdessen die Referenz Piccart 2021 zur MINDACT-Studie gemeint ist, dementsprechend bezieht sich der nachfolgende Kommentar auf diese Referenz.</p> <p>Wie bereits im Vorbericht in Kapitel 5 beschrieben, kann der Nutzen von Biomarkern auch nur auf ihrer rein prognostischen Fähigkeit basieren, nämlich darauf, dass die identifizierte Population nur noch ein sehr geringes Rezidivrisiko aufweist. Der in der Stellungnahme genannten multivariaten Analyse ist zu entnehmen, dass eine statistisch signifikante Korrelation des fernmetastasenfreien Überlebens mit dem genomischen Risiko, gemessen mittels MammaPrint, vorliegt. Diese Erkenntnis bedeutet jedoch nicht, dass die identifizierte Population ein sehr geringes Rezidivrisiko (krankheitsfreies Überleben) aufweist, sodass eine Chemotherapie keinen relevanten Effekt mehr zeigen kann.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
16)	<p>5 S.41</p> <p>Anmerkung: Der Bericht geht auf die Bedeutung der Analyse von Subgruppen ein. Dabei wurde jedoch nicht auf die Risiken eingegangen. Post-hoc-Subanalysen, die nicht ausreichend leistungsfähig sind, wurden</p>	<p>Die Festlegung der Subgruppenanalyse nach Menopausenstatus erfolgte bereits im Berichtsplan und ist daher – auch wenn diese</p>

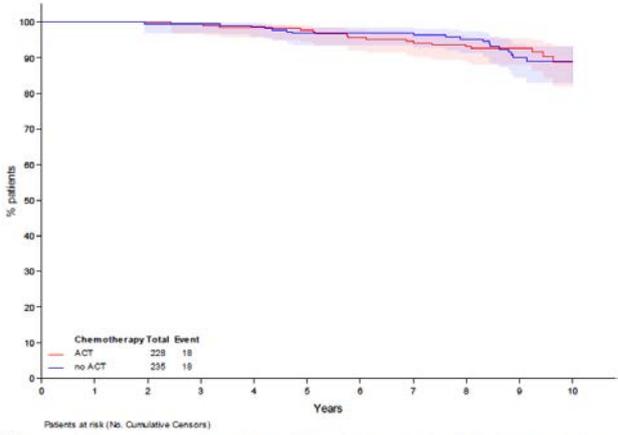
Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>im Bericht so interpretiert, als wären sie die Hauptanalyse der Studie. Bei Subanalysen mit zu geringem Wirkungsgrad kann der Zufallseffekt nicht ausgeschlossen werden. Deshalb hat der EORTC-Statistiker den Bericht für das IQWiG mit zusätzlichen Analysen erstellt, mit dem Hinweis, dass die Analysen nach Alter explorativ und hypothesengenerierend sind.</p> <p>Darüber hinaus haben kleinere Gruppengrößen einen direkten Einfluss auf die 95%-Konfidenzintervalle der absoluten Unterschiede und Hazard Ratios. Im Rahmen einer Nichtunterlegenheitsbewertung ist es eine unmögliche Aufgabe, gleichzeitig Subgruppenanalysen und dichte Konfidenzintervalle zu verlangen. Im IQWiG-Bericht wird in keiner Weise reflektiert oder anerkannt, dass ein kleiner Stichprobenumfang zwangsläufig zu breiten Konfidenzintervallen führt. Dies resultiert in Szenarien, in denen konsistente Befunde über keinen klinisch relevanten Nutzen der Chemotherapie (kleine absolute Unterschiede und HRs nahe 1,00) immer noch mit einem breiten Konfidenzintervall gepaart sein können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Diese statistischen Vorbehalte, die bei den Methoden der IQWiG-Bewertung unvermeidlich sind, sollten reflektiert und bei der Bewertung der reichhaltigen Verfügbarkeit von Daten abgewogen werden (absolute Differenz, Kaplan-Meier-Kurve und Hazard Ratio).</p>	<p>Subgruppenanalyse nicht während der Studienplanung angelegt wurde – für diesen Bericht vorab spezifiziert und daher belastbar.</p> <p>Die Auffassung, es sei eine unmögliche Aufgabe, in den betrachteten Populationen präzise Schätzungen und ausreichend schmale Konfidenzintervalle zu erreichen, ist nicht nachvollziehbar, denn im Rahmen der Nutzenbewertung D23-01A ist dies für Oncotype DX in der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen gelungen.</p> <p>Dass kleinere Gruppen zu unpräziseren Ergebnissen führen, ist unabhängig von der Hypothesentestung natürlich richtig und liegt in der Natur der Statistik.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
17)	<p>5 S.44 Anmerkung: Wir sind mit den Schlussfolgerungen für Patientinnen mit cH/gL HR+/HER2- LN+, alle Altersgruppen, nicht einverstanden.</p> <p>Auf der Grundlage der umfassenden Daten, die von EORTC und Agendia für Frauen mit 1 bis 3 positiven Lymphknoten vorgelegt wurden, wurde durchweg kein Nutzen einer Chemotherapie bei MammaPrint Niedrigrisiko-Patientinnen gezeigt. Bei der 8-Jahres-Nachbeobachtung und während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums werden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen der Chemotherapie- und der Nicht-Chemotherapie-Gruppe beobachtet.</p> <p>Die Ergebnisse sind sogar noch besser, wenn man die Population auf Frauen >50 Jahre beschränkt, mit einem absoluten Unterschied für das Gesamtüberleben von nicht signifikanten -1,1 % (zugunsten keiner Chemotherapie), wobei sich die Kaplan-Meier-Kurven während der gesamten Nachbeobachtungszeit überschneiden (p = 0,962), und einer Hazard Ratio von 1,01 (0,46 - 2,21).</p> <p>Insbesondere für diese Gruppe ist es daher inakzeptabel, dass das IQWiG zu dem Schluss kommt, MammaPrint sei nicht in der Lage, die Entscheidungsfindung für eine Chemotherapie zu unterstützen. In Anbetracht der Tatsache, dass im Verlauf der Stellungnahme von Agendia deutlich wurde, dass das IQWiG nicht alle relevanten</p>	<p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben zeigt sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen bezüglich des Effektmodifikators Alter. Aus diesem Grund wurde in der Nutzenbewertung D23-01A die Gesamtpopulation betrachtet. Eine Bewertung nur für die Patientinnen über 50 Jahre würde nicht anders ausfallen. Die Nichtunterlegenheit für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben könnte auch in dieser Gruppe mit einer Schätzung der Risikodifferenz von 2,10, 95 %-KI [-5,77; 9,97] nicht gezeigt werden.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Belege berücksichtigt hat, sollte der vorläufige Bericht auf der Grundlage einer Bewertung überarbeitet werden, die alle relevanten und verfügbaren Belege einbezieht.</p> <p>Kaplan Meier - ITT cH/gL HR+/HER2-/LN+ >50 Jahre Population (zuvor mit IQWiG geteilt):</p> <p><u>OS</u></p>  <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Schlussfolgerungen zu MammaPrint in Tabelle 13 sollten auf der Grundlage der in der Stellungnahme von Agendia wiedergegebenen Daten revidiert werden, da die RCT-Evidenz die Verwendung von MammaPrint zur Entscheidungsunterstützung unterstützt.</p>	
18)	<p>5. S44</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Schlussfolgerungen für Lymphknoten-negative Patienten ≤ 50 Jahre sind angesichts der statistischen Vorbehalte von Post-hoc-Subgruppenanalysen mit kleinen Stichprobengrößen zu starr. Der Bericht sollte die Tatsache berücksichtigen, dass ein Zufallseffekt nicht ausgeschlossen werden kann, und die intakte prognostische Fähigkeit von MammaPrint in dieser Untergruppe anerkennen.</p> <p>Die Schlussfolgerungen für Lymphknoten-negative Patientinnen >50 Jahre sind angesichts der Daten zum Gesamtüberleben nach 8 Jahren nicht gerechtfertigt. Diese zeigen einen eindeutigen Mangel an Nutzen der Chemotherapie in dieser Gruppe (-2,2 % [-6,5 - 2,4]), wobei sich die Kaplan-Meier-Kurven während der gesamten Nachbeobachtungszeit überlappen ($p = 0,964$), und eine Hazard Ratio von 1,02 (0,53 - 1,97).</p> <p>Kaplan Meier - ITT cH/gL HR+/HER2-/LN0 >50 Jahre Population (zuvor mit IQWiG geteilt):</p>	<p>Die Festlegung der zu betrachtenden Population der Patientinnen ohne Lymphknotenbefall ≤ 50 Jahre erfolgte bereits im Auftrag des Projekts D23-01B und ist daher – auch wenn diese Subgruppenanalyse nicht während der Studienplanung angelegt wurde – für diesen Bericht vorab spezifiziert und daher belastbar.</p> <p>Für die Schlussfolgerungen in Tabelle 12 zum MammaPrint für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall > 50 Jahre ist nicht der statistisch nicht signifikante Gruppenunterschied im Gesamtüberleben ausschlaggebend, sondern die Ergebnisse zur Risikodifferenz</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>OS</p>  <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Schlussfolgerungen zu MammaPrint in Tabelle 13 sollten auf der Grundlage der oben genannten Punkte überarbeitet werden.</p>	<p>zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben. keine Änderung des Berichts</p>
19)	<p>A1.2 S.50 Anmerkung: Die Rolle des Gesamtüberlebens im gesamten Bericht ist zu gering für die klinische Bedeutung dieses Endpunkts. Krankheitsspezifische Ergebnisse sind schließlich Prädiktoren für das Gesamtüberleben und sind nur dann von Interesse, wenn das krankheitsspezifische Ergebnis tatsächlich das Gesamtüberleben vorhersagt. In Studien, die den Nutzen der Zugabe eines Medikaments bewerten, sind die Ergebnisse nur dann aussagekräftig, wenn eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens auch zu einer entsprechenden Verbesserung des Gesamtüberlebens auf längere Sicht führt. Es wäre daher logisch, wenn das IQWiG eine ähnliche Logik anwenden würde, allerdings in umgekehrter Weise für Studien, die die fehlende Beeinträchtigung des Langzeitüberlebens bei Patienten mit niedrigem genomischen Risiko und unterbliebener Chemotherapie nachweisen sollen. Für MINDACT sind langfristige Gesamtüberlebensdaten verfügbar, die zeigen, dass Patienten mit nodal positiver Erkrankung keinen Nutzen von einer Chemotherapie haben, wenn sie als MammaPrint Niedrigrisiko eingestuft werden. Die aktuelle Bewertung des IQWiG lässt jedoch zu, dass ein nicht klinisch relevanter 8-Jahres-DFS-Unterschied die OS-Ergebnisse überschattet. Vorgeschlagene Änderung: Die Rolle des Endpunkts "Gesamtüberleben" in der Bewertung sollte verstärkt werden, damit er in der Bewertung und den anschließenden Empfehlungen eine bedeutendere Rolle spielt.</p>	<p>siehe Würdigung in Index 2)</p>
20)	<p>A4.2 96 Anmerkung:</p>	<p>Im Abschlussbericht wurden entsprechende Texte zu den</p>

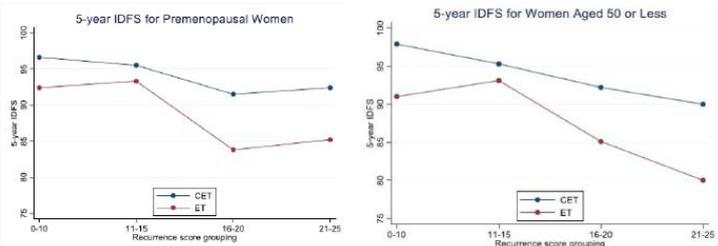
Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>In dem Bericht heißt es, dass die AGO-Leitlinien ihre Empfehlungen für MammaPrint und Oncotype DX weder für nodal negative noch für nodal positive Patientinnen oder für beides spezifizieren. Diese Aussage ist Falsch. In den AGO-Leitlinien ist eindeutig festgelegt, dass sowohl MammaPrint als auch Oncotype DX bei N0- und N1-Erkrankungen indiziert sind, wie im Abschnitt "Frühes Mammakarzinom (M0) - eBC Prognosefaktoren III" (Folie 12) dargestellt. Danach wird bei jeder Wiederholung eines genomischen Tests nur noch der Produktname genannt.⁵ Das schließt jedoch nicht aus, dass die Empfehlungen sowohl für N0- als auch für N1-Erkrankungen gelten. In der Tat sind sie für beide Tests positiv, und zwar für beide Patientengruppen. Daher können die AGO-Empfehlungen sowohl dem D23-01A als auch dem D23-01B zugeordnet werden und sollten mit den Schlussfolgerungen des Berichts verglichen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Bewertungsergebnisse des IQWiG-Berichts sollten mit der positiven Empfehlung von MammaPrint und Oncotype DX bei N0- und N1-Erkrankungen in den AGO-Leitlinien verglichen werden.</p>	<p>Leitlinien in den Abschnitten A4.2.1 und A4.2.2 ergänzt.</p>
21)	<p>A4.2 96</p> <p>Anmerkung: Die ESMO-Leitlinien 2024 bauen weiter auf den Leitlinien von 2019 auf. In der Version von 2019 wurden die genomischen Tests im Manuskript selbst erwähnt und sowohl MammaPrint als auch Oncotype DX die Evidenzstufe 1A zuerkannt.⁶ Der Evidenzgrad und die positive Empfehlung für den Einsatz beider Tests bei N0- und N1-Erkrankungen werden in den ESMO 2024-Leitlinien beibehalten.⁷ Obwohl die ESMO 2024-Leitlinien die Produkte im Hauptmanuskript nicht nennen, werden sie im ergänzenden Anhang, Tabelle S5, erwähnt. Daher können die ESMO-Empfehlungen sowohl der D23-01A als auch der D23-01B zugeordnet werden und sollten mit den im Bericht gezogenen Schlussfolgerungen verglichen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Bewertungsergebnisse des IQWiG-Berichts sollten mit der positiven Empfehlung von MammaPrint und Oncotype DX bei N0- und N1-Erkrankungen in den ESMO-Leitlinien verglichen werden.</p>	<p>Im Abschlussbericht wurden entsprechende Texte zu den Leitlinien in den Abschnitten A4.2.1 und A4.2.2 ergänzt.</p>
<p>3.2 BIO Deutschland e. V.</p>		
22)	<p>1 Prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit Recurrence Score 0 – 10</p> <p>Im aktuellen Vorbericht ändert sich die Einschätzung des IQWiG für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit Recurrence Score (RS) 0 – 10. Während in einer früheren Bewertung ein Anhaltspunkt für den Nutzen des Oncotype DX® bei diesen Patientinnen festgestellt wurde [3], wird nun ein Schaden festgestellt [1].</p>	<p>Die in der Stellungnahme adressierten Punkte wurden in der Erörterung unter „Oncotype DX: aktuelle Bewertung der Ergebnisse für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall“ thematisiert.</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>BIO Deutschland widerspricht diesem Fazit und hält die vom IQWiG getroffenen Schlussfolgerungen sowie die genutzte Methodik an dieser Stelle für nicht sachgerecht. Dies wird im Folgenden begründet.</p> <p>1.1 Schlussfolgerungen auf Basis der Studie RxPonder nicht sachgerecht</p> <p>Auf Seite 36 ff. des aktuellen Vorberichts [1] wird dargelegt, warum die in einem früheren Addendum [3] getroffenen Annahmen durch neue Daten in Frage gestellt werden. Dies wird durch eine Übertragung von Daten der prämenopausalen Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Studie RxPONDER) auf prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (Studie: TAILORx) begründet. Auf Basis der Abbildung S2 der Publikation zu RxPonder [4] stellt das IQWiG fest, dass</p> <p><i>„Patientinnen mit endokriner Therapie (ET: Endocrine Therapy Alone) ein schlechteres krankheitsfreies Überleben über alle RS-Bereiche hinweg [haben] als Patientinnen mit chemoendokriner Therapie (CET: Chemotherapy Followed by Endocrine Therapy), insbesondere ist der Unterschied zwischen den Therapiegruppen bei einem RS von 0 bis 10 sogar erkennbar größer als bei einem RS von 11 bis 15“</i> [1]</p> <p>Dabei wird im Vorbericht zwar darauf hingewiesen, dass die Studien RxPONDER und TAILORx hinsichtlich des Lymphknotenstatus unterschiedliche Patientengruppen untersuchen – eine detaillierte Diskussion der Übertragbarkeit von Ergebnissen zwischen den Populationen findet jedoch nicht statt, obwohl diese hier zwingend notwendig erscheint. Neben Unterschieden im Design der beiden Studien unterscheiden sich die Patientenpopulationen mit und ohne Lymphknotenbefall beispielsweise bezüglich des erwarteten Nutzens einer Chemotherapie sowie des allgemeinen Risikos eines Rezidivs. Zudem konnte im Rahmen der Studie RxPONDER keine konstante Interaktion zwischen RS und Chemotherapienutzen gezeigt werden, während diese der Studie TAILORx vorlag.</p> <p>Insgesamt ist das gewählte Vorgehen des IQWiG, den Unterschied zwischen den Therapiegruppen mit einem RS 0 – 10 und einem RS 11 – 15 rein optisch auf Basis der vorliegenden Abbildungen aus Kalinsky et al. [4] (siehe unten) vorzunehmen methodisch fragwürdig. In den Abbildungen sind beispielsweise keine Konfidenzintervalle zu finden, mit deren Hilfe eine statistische Signifikanz abschätzbar wäre, was aber für eine Interpretation der Daten wichtig wäre, zumal die Skalierung der y-Achse lediglich einen Bereich von 75 – 100 % abdeckt. Darüber hinaus stellt die Aussage des IQWiG eine sehr selektive Beschreibung der Abbildung dar. Viel deutlicher als der nicht sichtbare Unterschied zwischen den Gruppen mit einem RS von 0 - 10 und RS 11 – 15 ist das Absinken des krankheitsfreien Überlebens ab einem RS von 16. Bei einem ereignisfreien Anteil von erkennbar > 90 % bei den</p>	<p>siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.1</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																											
	<p>Patientinnen mit RS von 0 – 15 keine offensichtlichen Korrelationen ableiten zu können, ist überraschend.</p>  <p>Quelle: Abb. S2, [4]</p> <p>Insgesamt erscheint das methodische Vorgehen nicht sachgerecht und die Schlussfolgerung nicht nachvollziehbar. Die vorgenommene Übertragung von entsprechend wenig validen Schlussfolgerungen auf Basis von RxPONDER-Daten auf Patienten ohne Lymphknotenbefall, d. h. auf eine andere Studienpopulation und unter selektiver Auswahl einzelner Werte wird dem üblichen methodischen Anspruch des IQWiG nicht gerecht. Es bleibt zudem unklar, warum die Notwendigkeit eines solchen Vorgehens gesehen wird, da aus der Studie TAILORx sowie der Vorgängerstudie NSABP B-20 relevante (Subgruppen)Ergebnisse vorliegen, welche die korrekte medizinische Fragestellung untersuchen und daher auch die weiterhin gültige Grundlage der bisherigen Schlussfolgerung darstellen (siehe folgender Absatz).</p>																												
23)	<p>1.2 Ergebnisse aus TAILORx und NSABP B-20 mit höherer Aussagekraft</p> <p>Relevante Subgruppenergebnissen aus TAILORx, sind in Abbildung S11 der Publikation von Sparano et al. [5] zu finden.</p> <table border="1" data-bbox="287 1332 1005 1736"> <thead> <tr> <th>Subgruppe</th> <th>n</th> <th>Krankheitsfreies Überleben Endokrine Therapie vs. Chemoendokrine Therapie HR [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Prämenopausal</td> </tr> <tr> <td>RS 11 – 15</td> <td>887</td> <td>0,85 [0,54; 1,35]</td> </tr> <tr> <td>RS 16 – 20</td> <td>1014</td> <td>1,76 [1,20; 2,59]</td> </tr> <tr> <td>RS 21 – 25</td> <td>515</td> <td>1,50 [0,93; 2,42]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">≤ 50 Jahre</td> </tr> <tr> <td>RS 11 – 15</td> <td>801</td> <td>0,99 [0,62; 1,58]</td> </tr> <tr> <td>RS 16 – 20</td> <td>923</td> <td>1,90 [1,27; 2,84]</td> </tr> <tr> <td>RS 21 – 25</td> <td>492</td> <td>1,70 [1,03; 2,80]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Figure S11 [5]</p> <p>Diese Daten zeigen deutlich, dass der Nutzen einer chemoendokrinen Therapie für prämenopausale bzw. unter 50jährige Patientinnen erst ab einem RS zwischen 16 – 20 statistisch signifikant und klinisch relevant wird. Im Bereich eines RS 11 – 15 wird kein Vorteil einer chemoendokrinen Behandlung im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben detektiert. Weiterhin</p>	Subgruppe	n	Krankheitsfreies Überleben Endokrine Therapie vs. Chemoendokrine Therapie HR [95%-KI]	Prämenopausal			RS 11 – 15	887	0,85 [0,54; 1,35]	RS 16 – 20	1014	1,76 [1,20; 2,59]	RS 21 – 25	515	1,50 [0,93; 2,42]	≤ 50 Jahre			RS 11 – 15	801	0,99 [0,62; 1,58]	RS 16 – 20	923	1,90 [1,27; 2,84]	RS 21 – 25	492	1,70 [1,03; 2,80]	<p>Die in der Stellungnahme adressierten Punkte wurden in der Erörterung unter „Oncotype DX: aktuelle Bewertung der Ergebnisse für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall“ thematisiert.</p> <p>siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.1</p> <p>Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
Subgruppe	n	Krankheitsfreies Überleben Endokrine Therapie vs. Chemoendokrine Therapie HR [95%-KI]																											
Prämenopausal																													
RS 11 – 15	887	0,85 [0,54; 1,35]																											
RS 16 – 20	1014	1,76 [1,20; 2,59]																											
RS 21 – 25	515	1,50 [0,93; 2,42]																											
≤ 50 Jahre																													
RS 11 – 15	801	0,99 [0,62; 1,58]																											
RS 16 – 20	923	1,90 [1,27; 2,84]																											
RS 21 – 25	492	1,70 [1,03; 2,80]																											

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																																															
	<p>werden auch Daten für die Gruppe der Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem RS von 0 – 10 berichtet [5].</p> <p>Zudem wird zeitnah eine Publikation von neuen Daten aus der Studie TAILORx mit einem medianen Follow-Up von 11 Jahren erwartet, die im Rahmen der Stellungnahme zum Vorbericht von Exact Sciences bereits zur Verfügung gestellt wurde [6]. Diese Daten bestätigen die bisherigen Schlussfolgerungen und Ergebnisse, dürfen jedoch aus rechtlichen Gründen an dieser Stelle nicht wiedergegeben werden.</p> <table border="1" data-bbox="284 689 1007 1077"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Krankheitsfreies Überleben</th> </tr> <tr> <th>Rate nach 5 Jahren [%]</th> <th>Rate nach 9 Jahren [%]</th> <th>Rate nach 11 Jahren* [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Patientinnen ≤ 50 Jahre, endokrine Therapie</td> </tr> <tr> <td>RS ≤ 10</td> <td>95,1 \pm 1,1</td> <td>87,4 \pm 2,0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>RS 11 – 15</td> <td>95,1 \pm 1,1</td> <td>85,7 \pm 2,2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>RS 16 – 20</td> <td>92,0 \pm 1,3</td> <td>80,6 \pm 2,5</td> <td></td> </tr> <tr> <td>RS 21 – 25</td> <td>86,3 \pm 2,3</td> <td>79,2 \pm 3,3</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Patientinnen ≤ 50 Jahre, chemoendokrine Therapie</td> </tr> <tr> <td>RS 11 – 15</td> <td>94,3 \pm 1,3</td> <td>89,2 \pm 1,9</td> <td></td> </tr> <tr> <td>RS 16 – 20</td> <td>94,7 \pm 1,1</td> <td>89,6 \pm 1,7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>RS 21 – 25</td> <td>92,1 \pm 1,8</td> <td>85,5 \pm 3,0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>RS ≥ 26</td> <td>86,4 \pm 1,9</td> <td>80,3 \pm 2,9</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Daten nach 5 bzw. 9 Jahren: Table 3 [5]; Daten nach 11 Jahren: [6] *Verweis auf Stn. zum Vorbericht von Exact Sciences</p> <p>Quelle: Daten nach 5 bzw. 9 Jahren: Table 3 [5]; Daten nach 11 Jahren: [6] *Verweis auf Stn. zum Vorbericht von Exact Sciences</p> <p>In diesen Daten ist klar zu erkennen, dass die Raten für das krankheitsfreie Überleben sowohl nach 5, 9 als auch 11 Jahren jeweils mit zunehmendem RS abnehmen. Auch wenn auf Grund des Studiendesigns für die Patientinnen mit RS ≤ 10 kein Vergleich vorliegt, ist auf Basis dieses Trends kein relevanter Vorteil der Chemotherapie für diese Patientinnen zu erwarten, was einer Entscheidung für eine Chemotherapie in Einzelfällen nicht entgegensteht.</p> <p>Dies wird ebenfalls durch die Ergebnisse der Vorgängerstudie NSABP B-20 gestützt. Hier konnte für Patientinnen mit einem RS < 18 kein bzw. nur ein minimaler Chemotherapienutzen („minimal, if any“) gezeigt werden [7]. Die Ergebnisse dieser prospektiven-retrospektiven Studie waren die Grundlage für die Planung der Studie TAILORx, wobei die RS-Strata entsprechend verfeinert wurden um den unsicheren Bereich zwischen RS 11 – 25 genauer zu analysieren. Eine Randomisierung außerhalb dieses Bereichs wurde als unethisch betrachtet, da NSABP B-20 hier einen eindeutigen Vorteil für bzw. gegen eine zusätzliche Chemotherapie erwarten ließ. Dies wurde in einer post-hoc Analyse von NSABP B-20, auf Basis der durch TAILORx verfeinerten RS-Strata, bestätigt [8], in der sich kein Vorteil bei RS ≤ 10 zeigte (wobei jedoch keine weitere Stratifizierung nach Alter vorliegt).</p> <p>Durch den Einsatz des Oncotype DX® Test kann folglich bei einem relevanten Anteil der Patientinnen ≤ 50 Jahre eine Chemotherapie</p>		Krankheitsfreies Überleben			Rate nach 5 Jahren [%]	Rate nach 9 Jahren [%]	Rate nach 11 Jahren* [%]	Patientinnen ≤ 50 Jahre, endokrine Therapie				RS ≤ 10	95,1 \pm 1,1	87,4 \pm 2,0		RS 11 – 15	95,1 \pm 1,1	85,7 \pm 2,2		RS 16 – 20	92,0 \pm 1,3	80,6 \pm 2,5		RS 21 – 25	86,3 \pm 2,3	79,2 \pm 3,3		Patientinnen ≤ 50 Jahre, chemoendokrine Therapie				RS 11 – 15	94,3 \pm 1,3	89,2 \pm 1,9		RS 16 – 20	94,7 \pm 1,1	89,6 \pm 1,7		RS 21 – 25	92,1 \pm 1,8	85,5 \pm 3,0		RS ≥ 26	86,4 \pm 1,9	80,3 \pm 2,9		
	Krankheitsfreies Überleben																																																
	Rate nach 5 Jahren [%]	Rate nach 9 Jahren [%]	Rate nach 11 Jahren* [%]																																														
Patientinnen ≤ 50 Jahre, endokrine Therapie																																																	
RS ≤ 10	95,1 \pm 1,1	87,4 \pm 2,0																																															
RS 11 – 15	95,1 \pm 1,1	85,7 \pm 2,2																																															
RS 16 – 20	92,0 \pm 1,3	80,6 \pm 2,5																																															
RS 21 – 25	86,3 \pm 2,3	79,2 \pm 3,3																																															
Patientinnen ≤ 50 Jahre, chemoendokrine Therapie																																																	
RS 11 – 15	94,3 \pm 1,3	89,2 \pm 1,9																																															
RS 16 – 20	94,7 \pm 1,1	89,6 \pm 1,7																																															
RS 21 – 25	92,1 \pm 1,8	85,5 \pm 3,0																																															
RS ≥ 26	86,4 \pm 1,9	80,3 \pm 2,9																																															

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>vermieden werden. Auf Basis einer Untersuchung der zwischen 2004 und 2013 im zentralen Referenzlabor von Genomic Health untersuchten Proben (N = 362.000) betrug der Anteil von N0-Patientinnen < 50 Jahre ca. 21 % [9]. Dabei wurde bei ca. der Hälfte dieser Patientinnen < 40 Jahre bzw. knapp 60 % der Patientinnen zwischen 40 –49 Jahren ein niedriger RS (damals definiert als < 18) ermittelt. Dies ist umso wichtiger, da diese Frauen in der Regel berufstätig sind und ggf. auch noch kleine(re) Kinder haben. Hier kann sich eine Chemotherapie noch belastender auswirken, zudem leben die Patientinnen meist noch Jahrzehnte nach bzw. mit der Brustkrebserkrankung.</p> <p>Insgesamt ist kritisch anzumerken, dass im Vorbericht nicht auf Basis der einzelnen Strata des RS differenziert wird. Stattdessen wird aus TAILORx ein gemeinsames Fazit bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit RS 11 – 25 gezogen. Die detaillierte Betrachtung der Subgruppenergebnisse zeigt jedoch durchaus unterschiedliche Tendenzen bei niedrigeren RS (siehe oben). Zudem konnte gezeigt werden, dass eine weitere Stratifizierung nach und RS und klinischem Risiko einen Mehrwert bringen kann [10]. Dies wird auch im Rahmen der neuen Daten mit 11 Jahren Follow-Up deutlich, nach denen bei prämenopausalen Patientinnen mit einem RS 16 – 20 und niedrigem klinischem Risiko kein Vorteil einer zusätzlichen Chemotherapie im Hinblick auf das fernmetastasenfreie Überleben vorliegt. Bei einem hohem klinischen Risiko wird dagegen ein Chemotherapienutzen von etwa 3 % ermittelt [6].</p> <p>Die pauschalen und undifferenzierten Schlussfolgerungen des Vorberichts sind daher kritisch zu prüfen.</p>	
24)	<p>1.3 Nutzen des Oncotype für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit Recurrence Score 0 – 10 weiterhin gegeben</p> <p>Die Ergebnisse aus TAILORx zeigen einen nicht signifikanten Unterschied des Hazard Ratio bei prämenopausalen (bzw. unter 50jährigen) Patientinnen mit einem Testergebnis im Bereich RS 11 – 15. Gleichzeitig ist sowohl nach 5, 9 als auch 11 Jahren ein Trend im krankheitsfreien Überleben sichtbar, welches jeweils mit zunehmendem RS abnimmt [5]. Dies wird ebenfalls durch die Ergebnisse der Vorgängerstudie NSABP B-20 gestützt [7, 8]. Diese Daten stellen eine valide Basis für die Annahme dar, dass prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit Recurrence Score 0 – 10 mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht von einer zusätzlichen Chemotherapie profitieren.</p> <p>Es ist methodisch nicht nachvollziehbar, warum Daten aus einer anderen Studie mit einer nicht vergleichbaren Population mehr Gewicht beigemessen wird, und die vorliegenden Daten aus TAILORx – bestätigt durch NSABP B-20 – damit entwertet werden. Aus unserer Sicht liegt keine überzeugende Begründung vor, warum der bestätigte Nutzen des Oncotype DX® bei</p>	<p>Die in der Stellungnahme adressierten Punkte wurden in der Erörterung unter „Oncotype DX: aktuelle Bewertung der Ergebnisse für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall“ thematisiert.</p> <p>siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.1</p> <p>Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit RS 0 – 10 in Frage gestellt werden sollte.</p> <p>Der Vorbericht des IQWiG sollte an dieser Stelle entsprechend angepasst werden.</p> <p style="padding-left: 40px;">Bei Verwendung von Oncotype DX liegt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei prämenopausalen Patientinnen bzw. bei Patientinnen bis einschließlich 50 Jahre mit einem RS 0 – 10 vor</p>	
25)	<p>2 Nebenwirkungen der Chemotherapie werden nicht vollumfänglich thematisiert</p> <p>Der Vorbericht des IQWiG legt dar, warum die im Rahmen der Studien RxPONDER und TALORx erfolgte Erfassung von Nebenwirkungen nicht den Anforderungen an die Nutzenbewertung genügt. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar, allerdings ist auch anzumerken, dass das primäre Ziel der Studien nicht in der vergleichenden Betrachtung Nebenwirkungsprofilen bestand.</p> <p>2.1 Die Nebenwirkungen von Chemotherapien sind bekannt, mit dem im Vorbericht gewählten Vorgehen werden jedoch nur schwere Nebenwirkungen berücksichtigt</p> <p>Endokrine und chemotherapeutische Behandlungen zählen seit langem zum Behandlungsstandard beim Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom. Entsprechend gut charakterisiert ist das jeweilige Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil der verschiedenen Wirkstoffe bzw. Substanzklassen. Dabei ist es unzweifelhaft, dass eine zusätzliche Chemotherapie die Patientinnen im Vergleich zu einer rein endokrinen Therapie einer stärkeren Belastung aussetzt. Entsprechend geht es bei der Therapieentscheidung zur zusätzlichen Chemotherapie immer um die Abwägung des potenziellen Nutzens gegenüber der möglichen Toxizität („Schaden“). Der Grundgedanke bei der Entwicklung des Oncotype DX® bestand zum einen darin, diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die keinen oder nur einen geringen Nutzen aus einer zusätzlichen Chemotherapie ziehen können und dadurch die Behandlungsbelastung zu reduzieren und mögliche Toxizität zu vermeiden. Zum anderen kann durch den Oncotype DX® der erwartete Nutzen einer Chemotherapie quantifiziert werden.</p> <p>Die Abwägung des potenziellen Nutzens gegenüber der möglichen Toxizität wird immer von verschiedenen, klinischen und patientenindividuellen Faktoren beeinflusst (siehe auch 4). Ein objektives Maß dafür, welche Relation von potenziellem Nutzen und erwarteter Toxizität für eine Patientin akzeptabel ist, lässt sich nicht definieren. Im Vorbericht des IQWiG wird die schwere Toxizität indirekt mittels der gewählten Nichtunterlegenheitsschwelle einer Risikodifferenz von 3 % beim krankheitsfreien Überleben nach 10 Jahren berücksichtigt, wobei der Schwellenwert auf einer Publikation der American Society of</p>	<p>Die Nebenwirkungen der Chemotherapie wurden im Abschnitt zur Nichtunterlegenheitsschwelle thematisiert, siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.5.</p> <p>Für die Herleitung der Nichtunterlegenheitsschwelle siehe D18-01 Anhang B.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Clinical Oncology beruht [11]. Demnach haben verschiedene Studien ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit tödlicher, lebensbedrohlicher oder dauerhaft lebensverändernder Vergiftungen bei gesunden Frauen, die an einer prospektiven Studie teilnehmen, bei <u>mindestens</u> („at least“) 2 bis 3 % liegt [11]. Der im Vorbericht genutzte Schwellenwert von 3 % ist daher zum einen eher als konservativ einzuschätzen und berücksichtigt zum anderen nur schwere Toxizität.</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG definiert die Nichtunterlegenheitsschwelle als den Vorteil im krankheitsfreien Überleben, der dem angenommenen Nachteil in der (schweren) Toxizität von 3 % entspricht. Aus einer methodisch, formalen und objektivierenden Bewertungsperspektive ist dieses Vorgehen nicht zu beanstanden. In der klinischen Realität und im Kontext der patientenindividuellen Entscheidungsfindung ist diese ausgleichende „schwarz-weiß“ Betrachtung jedoch zu einfach und die Rate an schweren und lebensbeeinträchtigten Nebenwirkungen ist mit 3 % eher niedrig geschätzt.</p> <p>Typische Langzeittoxizitäten von Chemotherapien sind Kardiomyopathien, periphere Neurotoxizität, die Beeinträchtigung neurokognitiver Funktionen, eine Beeinflussung der Fertilität und die Entwicklung sekundärer Malignitäten; insgesamt können Chemotherapien aber auch Einfluss auf psychosoziale Faktoren haben [12]. Langfristig kann die kardiovaskuläre Toxizität dabei ein konkurrierendes Risiko zum Gesamtüberleben darstellen [13, 14]. Von Patientinnen unmittelbar wahrgenommen werden periphere Neurotoxizitäten. Im Rahmen eines Reviews, welches sich auf Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität fokussiert, werden allein für diese Art der Nebenwirkungen hohe Langzeitraten berichtet [15]. Diese haben zwar nicht zwingend einen hohen Schweregrad, können den Alltag und die Lebensqualität der Patientinnen dennoch beeinflussen. Demnach liegen bei bis zu 39 % der mit Paclitaxel behandelten Patientinnen auch nach 3 Jahren noch objektive neurologische Anomalien vor [15]. Mit Oxaliplatin werden auch nach 2 Jahren noch bei 15 % der Patientinnen neurotoxische Symptome berichtet [15]. Für Cisplatin werden bis zu 20 % persistierende sensorischen Neuropathien genannt [15]. Natürlich wird im klinischen Alltag versucht diese Nebenwirkungen durch die Intensität und Wahl des Chemotherapieregimes sowie Begleitmaßnahmen zu minimieren. Dennoch zeigt sich auch in klinischen Studien immer wieder, dass ein relevanter Anteil an Patienten eine chemotherapeutische Behandlung auf Grund von akuter Toxizität abbricht. Nur weil sich eine Patientin also für eine Chemotherapie entscheidet, bedeutet dies nicht, dass diese auch zu Ende geführt wird und somit den erwarteten Vorteil im Hinblick auf das (krankheitsfreie) Überleben erbringen kann. Wo immer möglich sollte daher auf die zusätzliche Belastung durch eine Chemotherapie verzichtet werden.</p>	

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Dieses Spannungsfeld sollte in der Auswertung des IQWiG stärker Berücksichtigung finden, auch wenn eine methodisch saubere Objektivierung dieses Aspekts auf Grund der Vielzahl an möglichen Ausprägungen sowie subjektiven Wahrnehmung der Toxizität herausfordernd erscheint. Beispielsweise wird eine instrumentenspielende Musikerin das Risiko einer permanenten Polyneuropathie anders einschätzen als die ältere Dame im Ruhestand.</p> <p>Mit dem Oncotype DX® liegt ein Test vor, der nachgewiesenermaßen eine Quantifizierung des erwarteten Nutzens einer Chemotherapie erlaubt. Diese kann dann, unter individueller Abwägung, der möglichen Toxizität entgegengestellt werden. Dabei können Patientinnen zu höchst unterschiedlichen/individuellen Nutzen-Risiko-Abwägungen kommen.</p>	
26)	<p>2.2 Chemotherapienutzen teilweise sehr klein</p> <p>Der absolute Vorteil einer Chemotherapie ist, trotz vorliegendem statistisch signifikantem Effekt, teilweise sehr gering. So gibt das IQWiG auf Seite 42 des Vorberichts korrekt wieder, dass bei prämenopausalen Patientinnen auf Basis von RxPONDER, also mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten, bei einem RS von 0 – 25 nur ein geringer Chemotherapienutzen für das fernrezidivfreie Überleben nach 5 Jahren erwartet wird. Auf Basis neuer Daten sind dies etwa 2,4% (RS 0-13: 2,3%; RS 14-25: 2,8%). Der automatischen Schlussfolgerung des IQWiG, dass daher eine biomarkerunabhängige Strategie zur Therapieentscheidung empfohlen werden sollte, wird jedoch nicht gefolgt.</p> <p>Bei nachgewiesener Nichtunterlegenheit von endokriner vs. chemoendokriner Therapie lässt sich schließen, dass sich Chemotherapienutzen im Hinblick auf das fernrezidivfreie Überleben und das Risiko einer schweren Toxizität (siehe 3.1) in etwa ausgleichen. Geht man nun, wie oben dargelegt, beim Schwellenwert von 3 % von einer eher konservativen Schätzung der Toxizität aus, ist mit Sicherheit davon auszugehen, dass sich nicht alle Frauen in dieser Situation tatsächlich für eine Chemotherapie entscheiden würden bzw. diese für alle sinnvoll ist. Diese Entscheidung ist insbesondere unter Berücksichtigung der persönlichen Situation einer jeden Patientin individuell zu treffen (siehe 4). Wenn der erwartete Chemotherapienutzen die potenziell schwere Toxizität deutlich überwiegt – so stellt es sich z. B. ab einem RS von ≥ 26 bei prämenopausalen Patientinnen mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten dar, werden sich mehr Patientinnen für eine Chemotherapie entscheiden. Für diese Patientinnen und ihre Familien ist die Entscheidung für die belastendere Therapie möglicherweise leichter und ggf. auch die Therapie leichter durchzustehen, wenn sie datenbasiert über ihren erwarteten Nutzen informiert werden können.</p>	<p>Die Nebenwirkungen der Chemotherapie wurden im Abschnitt zur Nichtunterlegenheitsschwelle thematisiert, siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.5.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Dieses Szenario illustriert bereits den Mehrwert und damit den Nutzen einer Testung mit dem Oncotype DX®, da der Patientin eine evidenzbasierte, quantitative Risikoeinschätzung zur Verfügung gestellt wird, die in die Therapieentscheidung einfließen kann.	
3.3	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für 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)	
27)	<p>Stellungnahme zum Vorbericht (Vorläufige Nutzenbewertung) „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“ D23-01A / D23-01B</p> <p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V. und dem Bundesverband Deutscher Pathologen e. V. geben wir zum 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“ D23-01A / D23-01B vor der abschließenden Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p>	<p>zur Kenntnis genommen</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
28)	<p>Es ist unstrittig, dass Patientinnen mit einem Mammakarzinom insgesamt von einer adjuvanten medikamentösen Tumortherapie profitieren [1]. Eine Chemotherapie kann über die akuten Toxizitäten hinaus auch eine nicht unbeträchtliche Rate an unerwünschten Nebenwirkungen haben, die potentiell langfristig lebensqualitätseinschränkend oder sogar lebensbedrohlich sind [2]. Daher kommt einer möglichst akkuraten Risikoeinschätzung eine entscheidende Rolle zu. Neben den klassischen klinisch-pathologischen Prognosefaktoren spielen validierte Multigentests wie Oncotype DX®, MammaPrint®, EndoPredict® und Prosigna® eine zunehmend wichtige Rolle [3–5]. Die Risikoeinschätzung ist von großer Bedeutung, da Patientinnen mit einem geringen absoluten Risiko nur einen geringen absoluten Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie haben [1]. Aus diesem Grund ist es entscheidend, dass Multigentests beim Mammakarzinom nach klaren und stringenten Kriterien der Evidenz beurteilt werden [6]. Entscheidend für die Beurteilung eines Biomarkers in diesem Kontext ist, dass einerseits die Prognose der Patientinnen mit</p>	<p>zur Kenntnis genommen</p> <p>Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>einem frühen Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom unter rein endokriner Therapie möglichst genau abgeschätzt werden kann und andererseits ein Prognosevorteil durch die Hinzunahme der adjuvanten Chemotherapie zur adjuvanten Antihormontherapie möglichst genau abgeschätzt wird.</p> <p>Tatsächlich liegen umfangreiche Untersuchungen für zahlreiche Biomarker beim Mammakarzinom vor. Von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden aktuell Leitlinien für den Einsatz von Biomarkern für die adjuvante Therapieentscheidung bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom publiziert [4, 7]. Der Stellenwert von Multigentests bei Patientinnen mit 0-3 positiven Lymphknoten wird auch in der in Überarbeitung befindlichen Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms sowie in den aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) bestätigt. Hier wird explizit aufgeführt, dass ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest nur im Kontext der klinisch-pathologischen Faktoren (Alter, Menopausenstatus, Tumorgröße, Nodalbefall, histologischer Typ, Lymph- sowie Hämangiosis carcinomatosa, Grading, Ki-67, ER, PR, HER2) eingesetzt werden soll. Hier ist wesentlich, dass in zahlreichen Analysen, die sowohl nodal-positive als auch prämenopausale Patientinnen berücksichtigen, klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentests multivariat unabhängige zusätzliche Informationen erzielt werden und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann [8–16]. Der prognostische Wert von Multigentests konnte aktuell auch in großen populationsbasierten Kohorten nachgewiesen werden [13, 17].</p>	
29)	<p>Sowohl die ASCO als auch die AGO sehen grundsätzlich Indikationen für den Einsatz von Multigentests bei 0-3 befallenen axillären Lymphknoten [4, 5].</p>	<p>Im Abschlussbericht wurden entsprechende Texte zur AGO-Leitlinie in den Abschnitten A4.2.1 und A4.2.2 ergänzt.</p>
30)	<p>Die interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms befindet sich aktuell im Überarbeitungsprozess, die Ergebnisse der Abstimmungen aus den Konsensuskonferenzen müssen noch in der Konsultationsfassung durch die beteiligten Fachgesellschaften bestätigt werden. In einer strukturierten Abstimmung im Juni 2024 sprachen sich bereits 100% der Mandatsträgerinnen der Fachgesellschaften dafür aus, dass auch bei 1-3 tumorbefallenen Lymphknoten ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung herangezogen werden kann, falls die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben. Bezüglich der therapeutischen Interpretation von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen wird jedoch weiterer</p>	<p>Der Auszug aus dem Entwurf der Leitlinie steht den Ergebnissen des Berichts zu prämenopausalen Patientinnen nicht entgegen.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz				
	<p>Forschungsbedarf aufgrund einer heterogenen Studien- und Datenlage gesehen.</p> <table border="1" data-bbox="284 459 1011 757"> <tr> <td data-bbox="284 459 475 517">4.79</td> <td data-bbox="475 459 1011 517">Evidenzbasierte Empfehlung - modifiziert 2024</td> </tr> <tr> <td data-bbox="284 517 475 757">Empfehlungsgrad 0</td> <td data-bbox="475 517 1011 757"> Wenn bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall oder bei 1-3 befallenen Lymphknoten 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 der therapeutischen Interpretation von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf, da die Studien- und Datenlage heterogen ist. </td> </tr> </table>	4.79	Evidenzbasierte Empfehlung - modifiziert 2024	Empfehlungsgrad 0	Wenn bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall oder bei 1-3 befallenen Lymphknoten 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 der therapeutischen Interpretation von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf, da die Studien- und Datenlage heterogen ist.	
4.79	Evidenzbasierte Empfehlung - modifiziert 2024					
Empfehlungsgrad 0	Wenn bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall oder bei 1-3 befallenen Lymphknoten 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 der therapeutischen Interpretation von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf, da die Studien- und Datenlage heterogen ist.					
31)	<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bearbeitet in seinem Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) D23-01A D23-01B Version 1.0 Stand 13.06.2024 zwei Fragestellungen. So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die im Vorbericht D23-01A D23-01B dargelegte Interpretation der Ergebnisse einschließlich der Beschränkung auf einzelne RCTs durch das IQWiG:</p>	<p>Gemäß dem Berichtsplan erfolgen die Nutzenbewertungen auf Basis von RCTs, da diese, im Gegensatz zu Prognosestudien, Evidenz zu den hier relevanten prädiktiven Fragestellungen liefern können (Nutzenbewertungen von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie).</p> <p>Es besteht keine Beschränkung auf einzelne RCTs, sondern es handelt sich um eine umfassende Darstellung aller für die Fragestellung relevanten RCTs.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>				
32)	<p><u>Anmerkung:</u> 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.</p>	<p>zur Kenntnis genommen</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>				

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)</p> <p>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.</p> <p>Das IQWiG kommt zu folgendem Fazit: Fazit Die vorliegenden Nutzenbewertungen 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, HER2/neu-negativem Mammakarzinom basieren größtenteils auf aktuellen Ergebnissen zu den 2 Biomarkern Oncotype DX Breast Recurrence Score (im Folgenden kurz als Oncotype DX bezeichnet) (Studien RxPONDER und TAILORx) und MammaPrint (Studie MINDACT). Es wurde keine RCT identifiziert, die 2 biomarkerbasierte Entscheidungsstrategien vergleicht. Für die Biomarker EndoPredict, Prosigna oder weitere Biomarker wurden keine RCTs identifiziert. Aus den nachfolgend beschriebenen Ergebnissen lassen sich keine Einschätzungen zu solchen weiteren Biomarkern ableiten, da sich klare Unterschiede im Nutzen-Risiko-Profil der beiden in den RCTs untersuchten Biomarker zeigen.</p> <p>Projekt D23-01A: Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten Für die Population dieser Fragestellung ergibt sich für eine biomarkerbasierte Entscheidung gegen eine Chemotherapie abhängig vom betrachteten Biomarker und dem Menopausenstatus ein unterschiedliches Fazit: Bei Verwendung von Oncotype DX:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 Jahren <p>Bei Verwendung von MammaPrint:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Anhaltspunkt für einen Nutzen in der Gruppe mit einem hohen klinischen Risiko unabhängig vom Alter 	

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
33)	ad A) Sowohl die ASCO als auch die AGO sehen grundsätzlich Indikationen für den Einsatz von Multigentests bei 0-3 befallenen axillären Lymphknoten [4, 5, 7].	Im Abschlussbericht wurden entsprechende Texte zur AGO-Leitlinie in den Abschnitten A4.2.1 und A4.2.2 ergänzt.
34)	Im Rahmen der randomisierten RxPONDER-Studie wurde die 21-Gen-Signatur, der Recurrence Score (RS), bei Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten untersucht [18]. Patientinnen mit einem RS ≤ 25 wurden zwischen alleiniger endokriner Therapie oder Chemotherapie plus endokriner (chemoendokriner) Therapie randomisiert. Insgesamt wurden 5083 Frauen (33,2% prämenopausal und 66,8% postmenopausal) randomisiert. Bei der vordefinierten dritten Zwischenanalyse unterschied sich der Nutzen der Chemotherapie in Bezug auf die Verlängerung des invasiven krankheitsfreien Überlebens je nach Menopausenstatus ($p=0,008$ für den Vergleich des Chemotherapienutzens bei prämenopausalen und postmenopausalen Teilnehmerinnen), und es wurden separate vordefinierte Analysen durchgeführt. Bei den postmenopausalen Frauen betrug das krankheitsfreie Überleben (DFS) nach 5 Jahren 91,9% in der rein endokrinen Gruppe und 91,3% in der chemoendokrinen Gruppe, ohne dass die Chemotherapie einen Vorteil brachte: Hazard Ratio (HR) 1,02; $p=0,89$. Bei den prämenopausalen Frauen lag (v.a. bei denjenigen < 50 Jahre alt) die DFS-Rate nach 5 Jahren bei 89,0% unter ausschließlicher endokriner Therapie und bei 93,9% unter chemoendokriner Therapie: HR 0,60; $p=0,002$; Interaktionstest negativ). Auch das metastasenfrie Überleben verbesserte sich nach chemoendokriner Therapie: HR 0,58; $p=0,009$ mit dem absoluten Unterschied von 3.3% nach 5 Jahren, das metastasenfrie Intervall konnte um 2.5% verbessert werden. Der relative Nutzen der Chemotherapie nahm allerdings nicht zu, je höher der RS war. Die Autoren schlossen daraus, dass prämenopausale Patientinnen durch eine chemoendokrine Therapie ein längeres DFS und ein längeres metastasenfrie Überleben hatten, während postmenopausale bzw. > 50 -jährige Frauen nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitierten.	zur Kenntnis genommen keine Änderung des Berichts
35)	Kritisch wäre jedoch anzumerken, dass bei 83 % der Patientinnen im endokrinen Arm der Studie eine alleinige Tamoxifen Therapie ohne ovarielle Funktionssuppression (OFS) eingesetzt wurde. Diese (in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer) wird aktuell von allen nationalen und internationalen Leitlinien in der Behandlung des Hochrisiko HR+/HER2- Mammakarzinoms (beispielweise mit positiven Lymphknoten) übereinstimmend als notwendig erachtet und ist mit einer zirka 20% Reduktion der Fernmetastasierungsrate assoziiert [19]. Desweiteren ist es de facto so, dass im klinischen Setting die meisten Patientinnen wie postmenopausal betrachtet werden, sobald die notwendige ovarielle Funktionssuppression bei prämenopausalen Patientinnen eingesetzt wird.	Die in der Stellungnahme adressierten Punkte wurden in der Erörterung unter „Rolle der ovariellen Funktionssuppression“ thematisiert. siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.2 keine Änderung des Berichts

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Ähnliche Ergebnisse werden in der MINDACT Studie gezeigt, wo in der N1-Kohorte der HR+/HER2- Mammakarzinome lediglich 1.4% (+/- 2.4%) Unterschied im 8-Jahres fernmetastasenfreien-Überleben (0.1% nach 5 Jahren) für chemoendokrine vs. endokrine Behandlung beobachtet wurde. Auch hier wurde lediglich bei ca. 20% der prämenopausalen Patientinnen eine, aus der heutigen Sicht notwendige, ovarielle Suppression eingesetzt [20].</p> <p>In der Zusammenschau mit unterschiedlichen Vergleichstherapien bei pre- (meistens Tamoxifen allein) und postmenopausalen (Aromatasehemmer oder Tamoxifen) Patientinnen bzw. chemotherapie-induzierter Amenorrhoe als möglichem Mechanismus der divergenten Wirkung der zytotoxischen Therapie bei pre- und postmenopausalen Patientinnen erschweren signifikant die Interpretation der Ergebnisse. Aktuell beim Jahresmeeting 2024 der ASCO präsentierte explorative Ergebnisse aus der RxPonder Studie zeigen des Weiteren, dass der Haupteffekt der Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen nur auf diejenigen mit vorhandener (vs. eingeschränkte) ovariellen Reserve (gemessen an Anti-Müller-Hormon Werten) zurückzuführen war, was als weiterer Hinweis der endokrinen Wirkung der Chemotherapie in Abwesenheit der OFS gedeutet werden kann [21].</p>	
36)	<p>Diese prospektive Publikation unterstützt die bereits umfänglich vorliegende prospektiv-retrospektive Evidenz, dass Multigentests, in diesem Fall Oncotype DX®, die Prognose auch bei Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten einschätzen und dadurch Hinweise auf die etwaige Indikationsstellung einer adjuvanten Chemotherapie geben können. Bei intermediärem Risiko gemäß Oncotype DX® spielt der Menopausenstatus eine Rolle. Bei nodal-negativen Patientinnen konnte in der TAILORx-Studie bei intermediärem Risiko ebenfalls gezeigt werden, dass eine Chemotherapie bei jüngeren Patientinnen unter 51 Jahren eine größere Rolle als bei postmenopausalen älteren Patientinnen spielt. Insofern unterstützen sich diese beiden Studien in der Beurteilung des altersabhängigen Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie bei intermediärem Risiko im Recurrence Score.</p>	<p>zur Kenntnis genommen</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
37)	<p>Wie oben ausgeführt liegen zahlreiche und zum Teil auch vergleichende Studien zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests beim frühen Mammakarzinom vor, die neben nodal-negativen auch nodal-positive Patientinnen berücksichtigten, und in denen klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentests multivariat unabhängige zusätzliche Informationen erzielt werden und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann [8-13, 16, 17, 22, 23].</p>	<p>Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
38)	<p>Auch aus Deutschland liegen die Ergebnisse der prospektiven WSG PlanB- und der ADAPT Studien vor, die bei N0 und N1 Patientinnen mit HR+/HER2- Mammakarzinom beispielweise den OncotypeDX® zum Einsatz gebracht haben [14, 15]. In beiden Studien wird eine sehr hohe Sicherheit beim RS 0-11 mit der alleinigen endokrinen Therapie auch bei Patientinnen mit N1 gezeigt. Im Rahmen der ADAPT Studie wurde auch in der intermediären Risiko-Gruppe (RS 12-25) das genomische Profil mit der Messung von Ki-67 nach einer 2-4 wöchigen endokrinen präoperativen Therapie kombiniert. Hier zeigt sich bei einem Ki-67 von $\leq 10\%$ nach einer solchen präoperativen endokrinen Induktionstherapie auch eine hohe onkologische Sicherheit mit der alleinigen endokrinen Therapie in der Adjuvanz in der Gruppe mit 0-3 positiven Lymphknoten. Die hohe biologische Heterogenität der Gruppe der jüngeren Patientinnen zeigt sich in der Tatsache, dass die <50 Jahre alt Patientinnen mit RS 11-25 und postendokrinen Ki-67 $>10\%$, die alle mit einer Chemotherapie behandelt wurden, eine signifikant schlechtere Prognose vs. ET-responder ohne Chemotherapiebehandlung gezeigt haben. In der neoadjuvanten Kohorte der Studie konnte keine höhere Chemosensitivität bei pre- vs. postmenopausalen Patientinnen bezogen auf pCR beobachtet werden [24].</p> <p>Das hat in der Zusammenschau mit den Ergebnissen der RxPonder Studie vor allem bei prämenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom und 1-3 positiven Lymphknoten einen hohen Stellenwert in der Praxis.</p>	<p>Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien (einschließlich der Studie PlanB) findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.</p> <p>In der Studie ADAPT liegen entgegen der Berichtsmethodik für Prognosestudien keine prognostischen Daten zu den Testpositiven vor. Verzichtet man auf diesen Abgleich und betrachtet ausschließlich die Testnegativen (RS 0-11), so lässt sich aus den Ergebnissen zum krankheitsfreien Überleben keine Nichtunterlegenheit ableiten: Allein aus den Schätzern für Patientinnen \leq bzw. > 50 Jahre (94,8 % bzw. 93,5 %) ergäbe sich, dass die Vorhersage des Rezidivrisikos über der in D14-01 festgelegten Schwelle von 5 % liegt.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
39)	<p>Des Weiteren liegen aktuelle prospektive Ergebnisse zu EndoPredict® (EP) und EPclin vor, die die multivariat unabhängige prognostische Bedeutung dieses Genexpressionstests nicht nur bei Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom sondern auch bei 1-3 befallenen Lymphknoten sowohl in der Prämenopause als auch in der Postmenopause belegen [25–27].</p>	<p>Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
40)	<p>Ähnliches gilt auch für die weiteren oben genannten Multigentests MammaPrint® und Prosigna® [28–30].</p>	<p>Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
41)	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die negative Einschätzung des IQWiG lässt sich nicht nachvollziehen. Aus den genannten Gründen kann bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall oder bei 1-3 befallenen Lymphknoten, falls die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest eingesetzt</p>	<p>Gemäß dem Berichtsplan erfolgen die Nutzenbewertungen auf Basis von RCTs, da diese, im Gegensatz zu Prognosestudien, Evidenz zu den hier relevanten prädiktiven Fragestellungen liefern können (Nutzenbewertungen von biomarkerbasierten Tests zur</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	werden, ohne dass dies auf einen einzelnen Multigentest beschränkt wird. Jegliche validierte zusätzliche Information zur Prognoseabschätzung und zur Vermeidung von Über- und Untertherapien ist für die gemeinsame Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie essentiell. Unter der Voraussetzung der adäquaten leitlinien-empfohlenen endokrin-basierten Behandlung sollten die Tests unabhängig von Alter zur Planung der (neo)adjuvanten Therapie eingesetzt werden.	Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie). Für die prädiktive Anwendung liegt nur für die beiden Biomarker Oncotype DX und MammaPrint RCT-Evidenz vor. Zum weiteren Forschungsbedarf bei prämenopausalen Patientinnen siehe Index 30). keine Änderung des Berichts
42)	Anmerkung: Projekt D23-01B: Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall Für die Population dieser Fragestellung ergibt sich für die biomarkerbasierte Entscheidung gegen eine Chemotherapie abhängig vom betrachteten Biomarker folgendes Fazit: bei Verwendung von Oncotype DX ein Anhaltspunkt für einen Schaden bei Verwendung von MammaPrint ein Anhaltspunkt für einen Schaden spezifisch für die Gruppe mit hohem klinischen Risiko Für Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict, Prosigna und weitere Biomarker wurden keine aktuellen Prognosestudien identifiziert.	zur Kenntnis genommen keine Änderung des Berichts
43)	ad B) Der Stellenwert von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom wird auch in der in Überarbeitung befindlichen Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms sowie in den aktuellen Empfehlungen der AGO diskutiert [3, 5]. Hier wird explizit aufgeführt, dass ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest nur im Kontext der klinisch-pathologischen Faktoren (Alter, Menopausenstatus, Tumorgröße, Nodalstatus, histologischer Typ, Lymph- bzw. Hämangiosis carcinomatosa, Grading, Ki-67, ER, PR, HER2) eingesetzt werden soll.	Im Abschlussbericht wurden entsprechende Texte zur AGO-Leitlinie in den Abschnitten A4.2.1 und A4.2.2 ergänzt.
44)	Es ist wesentlich, dass in zahlreichen Analysen, die auch prämenopausale Patientinnen berücksichtigten, klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentests multivariat unabhängige zusätzliche prognostische Informationen erzielt werden und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann [9, 14, 15, 23, 30–32]. Der prognostische Wert von Multigentests konnte aktuell auch in großen populationsbasierten Kohorten nachgewiesen werden, die auch prämenopausale nodal-negative Patientinnen beinhalteten [17]. Insgesamt sind in den Untersuchungen zu Multigentests mehr post- als prämenopausale Patientinnen untersucht worden, was der natürlichen	Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht. keine Änderung des Berichts

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Altersverteilung bei Brustkrebs entspricht. Die Untersuchungen zeigen allerdings keinen signifikanten Unterschied in der prognostischen Aussagekraft der Multigentests zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen.	
45)	Grundsätzlich ist, bedingt wahrscheinlich durch die ungünstigere Tumorbiologie, signifikant unterschiedliche oder suboptimal durchgeführte Systemtherapien bzw. verringerte Adhärenz, das Rückfallrisiko bei vor allem sehr jungen (<35 Jahre alt) prämenopausalen Patientinnen höher als bei älteren Patientinnen [33].	zur Kenntnis genommen keine Änderung des Berichts
46)	Für das gesamte Studienkollektiv der TAILORx-Studie (n= 10273) war bei intermediärem Recurrence Score (RS) (n=6711) der nodal-negativen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eine rein endokrine Therapie nicht einer zusätzlich zur endokrinen Therapie eingesetzten Chemotherapie unterlegen (1,08; 95% Konfidenzintervall 0,94-1,24; P = 0,26) [23]. Die Autoren fanden eine signifikante Interaktion zwischen Chemotherapieeffekt und Alter (P = 0,03). In einer explorativen Analyse bei Patientinnen ≤ 50 Lebensjahre zeigte sich, anders als bei älteren Patientinnen, ein geringer Effekt einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie für ein verbessertes erkrankungsfreies Überleben (DFS). Keine signifikante Interaktion fand sich dagegen zwischen Chemotherapieeffekt und Menopausenstatus, so dass anhand dieser Studie kein Zusammenhang zwischen adjuvanter Chemotherapie und Menopausenstatus hergeleitet werden kann. Zudem ist festzuhalten, dass in der prämenopausalen Situation im klinischen Alltag bei prämenopausale Frauen mit nodal negativer Situation nicht der cut-off von RS > 25 für die Indikation zur Chemotherapie verwendet wird, wie im Bericht des IQWiGs genannt, sondern auch bei RS 21-25 die Chemotherapie [34] empfohlen wird. Die gute Prognose der Patientinnen mit dem RS von 0-15/20 (je nach klinischen Risiko) ohne Chemotherapie macht die Verwendung der genomischen Tests unabdingbar, um diese sicher Niedrig-Risiko-Gruppe (ca. 50% aller Patientinnen mit prämenopausalem NO HR+/HER2- Mammakarzinom zu identifizieren.	zur Kenntnis genommen keine Änderung des Berichts
47)	Ähnlich wie in der RxPonder-Studie kann in der TailorX und in der NO-Population der MINDACT-Studie nicht zwischen dem zytotoxischen Effekt vs. dem endokrinen Effekt der Chemotherapie unterschieden werden. Alle Studien haben auch in der klinischen NO-Hochrisiko Situation (T2-3, G3 etc.) nur bei wenigen Patientinnen ovarielle Suppression eingesetzt. Explorative Subgruppen-Analyse aus der TAILORx Studie, deutet auf den höchsten Effekt der chemo-endokrinen vs. endokrinen Therapie nur bei 45–50-Jährigen, jedoch nicht jüngeren Patientinnen (die mit deutlich weniger chemotherapie-iduzierter Amenorrhoe konfrontiert sind), hin.	Die in der Stellungnahme adressierten Punkte wurden in der Erörterung unter „Rolle der ovariellen Funktions-suppression“ thematisiert. siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.2 Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Dieser Aspekt ist besonders aufgrund der präsentierten Ergebnisse aus den ADAPT/ ADAPT-Cycle Studien interessant, die einen klaren Unterschied in der endokrinen Sensitivität zwischen den <50-jährigen (meistens Tamoxifen-behandelt) vs. >50-jährigen (meistens AI-behandelt) sehen [15]. Dieser Unterscheid scheint nicht mehr zu bestehen, sobald die ovarielle Suppression zum Einsatz gebracht wird	keine Änderung des Berichts
48)	In der RxPonder Studie bei HR-positiven, HER2-negativen Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten konnten Kalinsky et al. [18] zeigen, dass bei niedrigem und intermediärem RS (0-25) in der Gesamtkohorte kein Vorteil einer zusätzlichen Chemotherapie bestand [18]. In Subgruppenanalysen profitierten hier nur prämenopausale, nicht aber postmenopausale Patientinnen von einer adjuvanten Chemotherapie zusätzlich zu einer endokrinen Therapie im Vergleich zu einer rein endokrinen Therapie. Da diese Studie allerdings ausschließlich nodal-positive Patientinnen rekrutierte, kann auch anhand dieser Studie kein Zusammenhang zwischen Therapieeffekt und Menopausenstatus bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall abgeleitet werden.	zur Kenntnis genommen keine Änderung des Berichts
49)	Des Weiteren liegen aktuelle prospektive Ergebnisse zu EndoPredict (EP) und EPclin vor, die die multivariat unabhängige prognostische Bedeutung dieses Genexpressionstests nicht nur bei Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom sondern auch bei Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten ungeachtet des Menopausenstatus belegen [25–27].	siehe Würdigung in Index 39)
50)	Ähnliches gilt auch für die weiteren oben genannten Multigentests MammaPrint® und Prosigna® [28–30].	siehe Würdigung in Index 40)
51)	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die negative Einschätzung des IQWiG lässt sich nicht nachvollziehen. Aus den genannten Gründen kann nicht nur bei postmenopausalen sondern auch bei prämenopausalen Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall oder bei 1-3 befallenen Lymphknoten, falls die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest eingesetzt werden, ohne dass dies auf einen einzelnen Multigentest beschränkt wird. Jegliche validierte zusätzliche Information zur Prognoseabschätzung und zur Vermeidung von Über- und Untertherapien ist für die gemeinsame Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie essentiell. Unter der Voraussetzung der adäquaten leitlinien-empfohlenen endokrin-basierten Behandlung sollten die Tests unabhängig von Alter zur Planung der (neo)adjuvanten Therapie eingesetzt werden.	siehe Würdigung in Index 41)

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
3.4 Exact Sciences Deutschland GmbH		
52)	<p>Die Exact Sciences Deutschland GmbH (im Weiteren: Exact Sciences) vertreibt u. a. in Deutschland den Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test (Oncotype DX®).</p> <p>Vom IQWiG wurde im Rahmen des Projekts D23-01 der Nutzen bzw. Schaden von „Biomarkerbasierte[n] 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“ untersucht [1]. Dabei wurden, abhängig vom Lymphknotenstatus, zwei Teilfragestellungen (D23-01a für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall und D23-01b für Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten) untersucht. Im Rahmen des Vorberichts werden neben dem Oncotype DX® auch die Tests MammaPrint, EndoPredict und Prosigna evaluiert. Auf Grund der unmittelbaren Betroffenheit fokussiert sich Exact Sciences jedoch auf Aussagen des Vorberichts zum Oncotype DX® – die Ergebnisse zu weiteren Tests werden nur im Rahmen allgemeiner Anmerkungen aufgegriffen.</p> <p>Aus Sicht von Exact Sciences ist die Bewertung des IQWiG zwar zu großen Teilen methodisch nachvollziehbar, an verschiedenen Stellen werden jedoch nicht alle relevanten Aspekte und Daten vollumfänglich und abschließend berücksichtigt, stellenweise ist die Darstellung missverständlich. Daher nimmt Exact Sciences im Folgenden zu verschiedenen, allgemeinen sowie spezifischen, Themenbereichen und Aspekten Stellung.</p>	<p>Anders als in der Stellungnahme dargestellt bezieht sich das Projekt D23-01A auf Patientinnen mit Lymphknotenbefall. Das Projekt D23-01B bezieht sich prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall.</p> <p>zur Kenntnis genommen</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
53)	<p>1 Wortwahl des vorliegenden Berichts</p> <p>Zunächst sind zwei allgemeine Anmerkungen zur Wortwahl innerhalb des Vorberichts zu machen, da durch diese Wortwahl das Fazit verzerrt wird.</p> <p>1.1 „Schaden“ von biomarkerbasierten Tests</p> <p>So verwendet das IQWiG in seinem Vorbericht mehrfach die Formulierung eines „Schadens“ durch die Anwendung biomarkerbasierter Tests, wodurch vor allem in den verkürzten zusammenfassenden Nutzensaussagen eine falsche Interpretation des tatsächlichen Ergebnisses begünstigt wird. Es ist nachvollziehbar, dass sich das IQWiG am üblichen Vorgehen der Nutzenbewertung orientiert und im Vorbericht allgemein zwischen „Schaden“ und „Nutzen“ der biomarkerbasierten Tests unterscheidet.</p> <p>Bei diesem Vorgehen bleibt jedoch unberücksichtigt, dass ein Test wie der Oncotype DX® niemals die alleinige Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine Chemotherapie darstellen soll, sondern immer in der Gesamtbetrachtung und mit Würdigung von verschiedenen anderen Aspekten (siehe auch die folgenden Punkte 3 und 4) die Entscheidungsfindung unterstützen soll. Entsprechend greift die pauschalisierte Aussage des „Schadens</p>	<p>In dem vorliegenden Bericht wird die IQWiG-spezifische Terminologie von Nutzen und Schaden gemäß den Allgemeinen Methoden 7.0 beibehalten. Die Schilderung der möglichen Implikationen hinsichtlich Therapieentscheidung ist nachvollziehbar.</p> <p>Die Arzt-Patientin-Beziehung ist der geeignete Rahmen, um die Ergebnisse dieser Bewertung im Dialog so einzuordnen, dass die Patientin für sich eine gute Entscheidung treffen kann (und dazu auch unabhängig vom klinischen Outcome stehen kann).</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung liefert für ein solches Gespräch die erforderlichen inhaltlichen</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>einer biomarkerbasierten Entscheidung gegen eine Chemotherapie“ [1] zu kurz.</p> <p>Des Weiteren möchte Exact Sciences richtigstellen, dass durch die Anwendung des Oncotype DX® keine direkten Nebenwirkungen entstehen, also kein Schaden verknüpft ist. Der potenzielle Schaden, der hier gemeint ist, bezieht sich allein darauf, dass eine Patientin, die sich gegen eine Chemotherapie entscheidet, obwohl sie einen Nutzen gehabt hätte, indirekt dadurch einen Schaden erleidet. Unter Berücksichtigung der Vereinfachung, dass ein bestimmter Recurrence Score® (RS) ohne weitere Faktoren eine einfache Ja/Nein-Entscheidung zur Folge hat, ist das Ergebnis vom IQWiG für eine Teilpopulation zwar korrekt dargestellt, stellt aber die tatsächliche Therapieentscheidungssituation missverständlich vereinfacht dar. Dies wird dadurch verstärkt, dass keine weitere Differenzierung nach RS-Kategorie und klinischem Risiko vorgenommen wird, was jedoch der klinischen Praxis entspricht (siehe auch 2, 3 und 4).</p> <p>Aufgrund der Formulierung eines „Schadens“ kann die Darstellung im IQWiG-Bericht jedoch zu einer ebenfalls negativen Therapieentscheidung führen bzw. den Patientinnen eine wichtige und durch Evidenz auf dem höchsten Level validierte Entscheidungshilfe nehmen. Exact Sciences möchte dies im Folgenden gerne erläutern.</p> <p>Die Erfahrungsberichte von Betroffenen, auf die das IQWiG auf Seite 3 des Vorberichts referenziert, zeigen, wie schwierig die Erkrankung für die Betroffenen ist und wie sehr die Patientinnen auf eine gute Beratung auch in Bezug auf die Therapieentscheidung angewiesen sind. Eine absolute Sicherheit gibt es nicht, weder in Bezug auf Nutzen noch auf Schaden einer Therapie oder Verzicht einer Therapie. Der Oncotype DX® ermöglicht jedoch datenbasiert, die Wahrscheinlichkeiten einzugrenzen und somit den Patientinnen eine echte Hilfe zu sein (siehe auch 4). Eine Betroffene bringt die Schwierigkeit der Patientinnen gut auf den Punkt:</p> <p>„Heilung kann niemals zugesichert werden. Sie ist immer erhofft und erwünscht und in vielen Fällen statistisch gesehen durchaus möglich. Aber das Risiko einer Wiedererkrankung oder Neuerkrankung bleibt immer bestehen“</p> <p>Die Aussage im Vorbericht, dass prämenopausale Patientinnen und Patientinnen = 50 Jahre durch die Verwendung des Oncotype DX® einen „Schaden“ haben, suggeriert, dass der Vorteil der chemoendokrinen Therapie gegenüber der endokrinen Therapie dazu führt, dass die Patientinnen einen Fehler machen, wenn sie sich gegen die Chemotherapie entscheiden und dann ein Rezidiv erleiden. Im Sinne der Patientinnen halten wir diese Formulierung für problematisch, da der Chemotherapienutzen in vielen Fällen nur einige Prozentpunkte beträgt (siehe auch 2 und 3).</p> <p>In der klinischen Realität wird die Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Gesamtheit aller Faktoren getroffen; am Ende</p>	<p>Grundlagen (Nutzen-Schaden-Abwägung). Teile der in der Stellungnahme adressierten Punkte wurden in der Erörterung unter der „Rolle des Biomarkers bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie“ thematisiert, siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.3.</p> <p>Im Bericht wurden in Abschnitt 4.5.2.2.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 9 Jahren stratifiziert nach dem klinischen Risiko ergänzend dargestellt.</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>soll die Patientin fähig sein, eine Nutzen-Schaden Analyse durchzuführen und eine individualisierte Entscheidung zu treffen (siehe auch 3 und 4). Aus diesem Grund bringt eine differenzierte Auskunft über den erwartbaren Nutzen einer Chemotherapie einen deutlichen Mehrwert für Arzt und Patientin.</p> <p>Für den respektvollen Umgang mit den Patientinnen ist es wichtig, klarzustellen, dass es keine Sicherheit gibt und es immer eine individuelle Entscheidung ohne Garantien ist. Im Patientengespräch wird selbstverständlich auch der potenzielle Nutzen einer Chemotherapie aufgezeigt und diskutiert. Die Frage, die sich stellt, ist entsprechend nicht, ob es einen RS-Score gibt, der mit 100%iger Sicherheit aussagt, ob eine Chemotherapie einen Vor- oder Nachteil hat, weil es eine solche Sicherheit nicht geben kann. Die Frage ist vielmehr: sind die Daten aus RxPONDER und TAILORx geeignet – weil ausreichend validiert – die individuellen Wahrscheinlichkeiten einzugrenzen, Gruppen zu differenzieren und die schwierige Therapieentscheidung zu unterstützen – und das kann klar mit „ja“ beantwortet werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Im Bericht sollte daher das irreführende Wort „Schaden“ vermieden werden. Die entsprechende Wortwahl ist stärker zu differenzieren, um den Sachverhalt korrekt abzubilden – <u>beispielsweise</u>:</p> <p>Die ausschließlich biomarkerbasierte Entscheidung gegen eine Chemotherapie im Hinblick auf das „krankheitsfreie Überleben“ ist potenziell zum Nachteil der Patientinnen in Gruppe X.</p>	
54)	<p>Weiterhin muss der Prozess der tatsächlichen klinischen Entscheidungsfindung im Rahmen der vorliegenden Fragestellung viel stärker Berücksichtigung finden, da dieser einen wesentlichen Einfluss auf die Bewertung des Nutzens von biomarkerbasierten Tests hat, im aktuellen Vorbericht jedoch nicht adressiert wird.</p> <p>Nach Aussage des IQWiG wurde der Vorbericht ohne Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Wir möchten anregen und empfehlen, zumindest für die Formulierung des Fazits/der abschließenden Bewertung und deren klinischer Einordnung, die Meinung von klinischen Fachexperten und Anwendern aus der Praxis heranzuziehen.</p>	siehe Würdigung in Index 1)
55)	<p>1.2 Höherer potenzieller Nachteil durch fehlende Evidenz</p> <p>In Übereinstimmung mit früheren Berichten des IQWiG wird erneut festgestellt, dass für zwei der untersuchten biomarkerbasierten Tests keine Evidenz aus hochwertigen randomisierten klinischen Studien (RCT) vorliegt. Deren frühere Bewertung erfolgte mittels Rapid-Report und nicht im Sinne einer Nutzenbewertung [2]. Auf Grund der fehlenden Evidenz werden im aktuellen Vorbericht aus methodisch nachvollziehbaren Gründen für diese beiden biomarkerbasierten Tests keine abschließenden Aussagen zum Nutzen oder „Schaden“ (siehe Anmerkungen unter 1.1) getroffen. Dies führt jedoch zum paradoxen Fazit, dass aus</p>	Diese Situation (Biomarker ohne RCT-Evidenz im Vergleich zu solchen mit RCT-Evidenz) wurde im Bericht dargestellt. Eine Gewichtung der Nachteile (Evidenz für einen Schaden vs. keine Evidenz) wird im Rahmen der Nutzenbewertungen jedoch nicht vorgenommen, da diese spekulativ und damit ohne Informationswert wäre.

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Sicht des IQWiG ein „Schaden“ für (Teil-)Populationen nur bei Tests mit Evidenz aus bewertbaren RCT belegt ist.</p> <p>Rein objektiv betrachtet wiegt der (potenzielle) Nachteil einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie auf Basis eines Tests ohne Evidenz jedoch ungleich schwerer als der (potenzielle) Nachteil auf Basis eines Tests, bei dem der Effekt im „krankheitsfreien Überleben“ numerisch untersucht und damit quantifizierbar ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Im Bericht sollte der potenziell höhere Nachteil von biomarkerbasierten Tests ohne bewertbare Evidenz aus RCT klar benannt werden.</p>	keine Änderung des Berichts
56)	<p>1.3 Auswahl der relevanten Endpunkte</p> <p>Im Rahmen des Vorberichts greift das IQWiG die Ergebnisse der Studien RxPONDER und TAILORx auf. Dabei wird, wie bereits in früheren Berichten, der Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ herangezogen. Dieser Endpunkt stellt im Hinblick auf Nutzenbewertungen von Arzneimittel, vor allem in einer potenziell kurativen Therapiesituation, eine wichtige Operationalisierung dar. Aus Sicht von Exact Sciences ist das „krankheitsfreie Überleben“ jedoch für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung(en) nicht das am besten geeignete Maß. Der primäre Zweck einer Chemotherapie liegt in der Vermeidung der Ausbreitung in andere Organe (Metastasierung, nicht mehr kurativ). Lokalrezidive werden davon nicht oder nur in geringem Umfang beeinflusst. Daher ist das „fernrezidivfreie Überleben“ bzw. das „fernrezidivfreie Intervall“ ein direkteres Maß für die Bestimmung des klinischen Nutzens einer Chemotherapie. Neben Lokalrezidiven gehen zudem auch weitere, tendenziell weniger schwerwiegende Ereignisse wie invasive zweite Brusttumore, die ebenfalls noch kurativ behandelt werden können, in den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ ein, deren Behandlung grundsätzlich auch mit anderen, weniger belastenden Therapieformen möglich ist. Auch ist fraglich, inwieweit nicht mit dem Mammakarzinom assoziierte Todesursachen, die im Rahmen des „krankheitsfreien Überlebens“ (und im „fernrezidivfreien Überleben“) berücksichtigt werden, für die vorliegende Bewertung wirklich relevant sind. Es sollte daher evaluiert werden, ob nicht das „fernrezidivfreie Überleben“ bzw. das „fernrezidivfreie Intervall“ das geeignetere Maß für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung(en) darstellen.</p>	siehe Würdigung in Index 2)
57)	<p>2 Ergebnisse für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall</p> <p>Im aktuellen Vorbericht ändert sich die Einschätzung des IQWiG für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit niedrigem Recurrence Score (RS). Während in einer früheren Bewertung ein Anhaltspunkt für den Nutzen des Oncotype DX® bei diesen Patientinnen festgestellt wurde [3], wird nun ein Schaden festgestellt (siehe generelle Anmerkung in 1.1) [1]. Exact Sciences</p>	siehe Würdigung in Index 22)

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>widerspricht diesem Fazit und hält die vom IQWiG getroffenen Schlussfolgerungen sowie die genutzte Methodik an dieser Stelle für nicht sachgerecht. Dies wird im Folgenden begründet.</p> <p>2.1 Schlussfolgerungen auf Basis der Studie RxPONDER nicht sachgerecht</p> <p>Auf Seite 36 ff. des aktuellen Vorberichts [1] wird dargelegt, warum die in einem früheren Addendum [3] getroffenen Annahmen durch neue Daten in Frage gestellt werden. Dies wird durch eine Übertragung von Daten der prämenopausalen Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Studie: RxPONDER) auf prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (Studie: TAILORx) begründet. Auf Basis der Abbildung S2 der Publikation zu RxPONDER [4] stellt das IQWiG fest, dass</p> <p><i>„Patientinnen mit endokriner Therapie (ET: Endocrine Therapy Alone) ein schlechteres krankheitsfreies Überleben über alle RS-Bereiche hinweg [haben] als Patientinnen mit chemoendokriner Therapie (CET: Chemotherapy Followed by Endocrine Therapy), insbesondere ist der Unterschied zwischen den Therapiegruppen bei einem RS von 0 bis 10 sogar erkennbar größer als bei einem RS von 11 bis 15“ [1]</i></p> <p>Dabei wird im Vorbericht zwar darauf hingewiesen, dass die Studien RxPONDER und TAILORx hinsichtlich des Lymphknotenstatus unterschiedliche Patientengruppen untersuchen – eine detaillierte Diskussion der Übertragbarkeit von Ergebnissen zwischen den Populationen findet jedoch nicht statt, obwohl diese hier zwingend notwendig erscheint. Neben Unterschieden im Design der beiden Studien unterscheiden sich die Patientenpopulationen mit und ohne Lymphknotenbefall beispielsweise bezüglich des erwarteten Nutzens einer Chemotherapie, des allgemeinen Risikos eines Rezidivs, der allgemeinen (Überlebens-)Prognose sowie der Baselinecharakteristika.</p>	
58)	<p>Auch variiert die Art der erhaltenen endokrinen Therapie zwischen den Studien. In RxPONDER haben je nach Studienarm 75 – 84 % der prämenopausalen Patientinnen eine endokrine Therapie mit Tamoxifen erhalten (Table S2A in [4]). Bei den prämenopausalen Patientinnen mit RS 0 – 25 in TAILORx lag der Anteil einer ausschließlichen Tamoxifenbehandlung nur bei 38 – 50 %, während bei 30 – 40 % der Patientinnen Tamoxifen mit einem Aromataseinhibitor kombiniert wurde (Table S2 in [5]).</p> <p>Der differenzierte aber durchgehende Nutzen einer Chemotherapie für die (prämenopausalen) Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten in RxPONDER verdeutlicht die Unterschiede zu prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall aus TAILORx, da in dieser Studie teilweise kein, oder sogar ein negativer Nutzen-Effekt einer Chemotherapie gezeigt wird.</p>	<p>Die These, dass das unterschiedliche Ausmaß des Chemotherapie-Ansprechens einzelner vom Test differenzierter Gruppen mehr von der endokrinen Basistherapie als von den Eigenschaften des Tests abhängt, ist spekulativ. Zudem sollte durch einen Verzicht auf eine Chemotherapie auf Basis eines Biomarker-Testergebnisses der betreffenden Patientin unabhängig von ihrer jeweiligen endokrinen Behandlung kein relevanter Nachteil im</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		krankheitsfreien Überleben entstehen. keine Änderung des Berichts
59)	<p>Insgesamt ist das gewählte Vorgehen des IQWiG, den Unterschied zwischen den Therapiegruppen mit einem RS 0 – 10 und einem RS 11 – 15 rein optisch auf Basis der vorliegenden Abbildungen aus Kalinsky et al. [4] (siehe unten) vorzunehmen zudem methodisch fragwürdig. In den Abbildungen sind beispielsweise keine Konfidenzintervalle zu finden, mit deren Hilfe eine statistische Signifikanz abschätzbar wäre, was aber für eine Interpretation der Daten wichtig ist. Hier ist anzumerken, dass sich rein statistisch kein Unterschied zwischen prämenopausalen Patientinnen bei einem RS von 0 – 10 sowie 11 – 15 zeigt (Fig. 3B in [4]). Die Aussage eines „erkennbar größeren Unterschieds“ ist damit auch aus statistischer Sicht nicht korrekt.</p> <p>Darüber hinaus stellt die Aussage des IQWiG eine sehr selektive Beschreibung der Abbildung dar. Viel deutlicher als der nicht-signifikante Unterschied zwischen den Gruppen mit einem RS von 0 – 10 und RS 11 – 15 ist das deutliche Absinken des „krankheitsfreien Überlebens“ ab einem RS von 16. Bei einem ereignisfreien Anteil von erkennbar > 90 % bei den Patientinnen mit RS von 0 – 15 keine offensichtlichen Korrelationen ableiten zu können, ist überraschend.</p> <div data-bbox="284 1198 1013 1444" style="text-align: center;"> <p>The figure contains two line graphs. The left graph is titled '5-year IDFS for Premenopausal Women' and the right graph is titled '5-year IDFS for Women Aged 50 or Less'. Both graphs have 'Recurrence score grouping' on the x-axis (0-10, 11-15, 16-20, 21-25) and '5-year IDFS (%)' on the y-axis (75, 80, 85, 90, 95, 100). Each graph shows two lines: a blue line with diamond markers for CET and a red line with square markers for ET. In the left graph, CET starts at ~95% and ends at ~92%, while ET starts at ~92% and ends at ~90%. In the right graph, CET starts at ~95% and ends at ~88%, while ET starts at ~92% and ends at ~80%.</p> </div> <p>Quelle: Abb. S2, [4]</p> <p>Insgesamt erscheint das methodische Vorgehen nicht sachgerecht und die Schlussfolgerung nicht nachvollziehbar. Die vorgenommene Übertragung von entsprechend wenig validen Schlussfolgerungen auf Basis von RxPONDER-Daten auf Patientinnen ohne Lymphknotenbefall, d. h. auf eine andere Studienpopulation und unter selektiver Auswahl einzelner Werte, wird dem üblichen methodischen Anspruch des IQWiG nicht gerecht. Es bleibt zudem unklar, warum die Notwendigkeit eines solchen Vorgehens gesehen wird, da aus der Studie TAILORx sowie der Vorgängerstudie NSABP B-20 relevante (Subgruppen-)Ergebnisse vorliegen, welche die korrekte medizinische Fragestellung untersuchen und daher auch die weiterhin gültige Grundlage der bisherigen Schlussfolgerung darstellen (siehe folgender Absatz).</p>	siehe Würdigung in Index 22)
60)	2.2 Ergebnisse aus TAILORx und NSABP B-20	siehe Würdigung in Index 23)

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																																																																																					
	<p>Relevante Subgruppenergebnisse aus TAILORx, sind in Abbildung S11 der Publikation von Sparano et al. [5] zu finden.</p> <table border="1" data-bbox="288 461 1007 864"> <thead> <tr> <th>Subgruppe</th> <th>n</th> <th>Krankheitsfreies Überleben Endokrine Therapie vs. Chemoendokrine Therapie HR [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Prämenopausal</td> </tr> <tr> <td>RS 11 – 15</td> <td>887</td> <td>0,85 [0,54; 1,35]</td> </tr> <tr> <td>RS 16 – 20</td> <td>1014</td> <td>1,76 [1,20; 2,59]</td> </tr> <tr> <td>RS 21 – 25</td> <td>515</td> <td>1,50 [0,93; 2,42]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">≤ 50 Jahre</td> </tr> <tr> <td>RS 11 – 15</td> <td>801</td> <td>0,99 [0,62; 1,58]</td> </tr> <tr> <td>RS 16 – 20</td> <td>923</td> <td>1,90 [1,27; 2,84]</td> </tr> <tr> <td>RS 21 – 25</td> <td>492</td> <td>1,70 [1,03; 2,80]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Figure S11 [5]</p> <p>Diese Daten zeigen deutlich, dass der Nutzen einer chemoendokrinen Therapie für prämenopausale bzw. Patientinnen = 50 Jahre erst ab einem RS zwischen 16 – 20 statistisch signifikant und klinisch relevant wird. Im Bereich eines RS 11 – 15 wird kein Vorteil einer chemoendokrinen Behandlung im Hinblick auf das „krankheitsfreie Überleben“ detektiert. Weiterhin werden auch Daten für die Gruppe der Patientinnen = 50 Jahre mit einem RS von 0 – 10 berichtet [5] (siehe folgende Tabelle).</p> <p>Zudem wird zeitnah eine Publikation von neuen Daten aus der Studie TAILORx mit einem medianen Follow-Up von 11 Jahren erwartet, die im Rahmen dieser Stellungnahme bereits zur Verfügung gestellt werden kann [6]. Diese Daten bestätigen die bisherigen Schlussfolgerungen und Ergebnisse der Studie sowie der früheren Bewertungen des IQWiG. So zeigt sich nach Aussage der Autoren hinsichtlich des „fernrezidivfreien Intervalls“ für RS 16 – 20 ein bedingter („some“), und im Bereich RS 11 – 15 kein Chemotherapienutzen. Auch für das „krankheitsfreie Überleben“ werden neue Daten berichtet:</p> <table border="1" data-bbox="288 1469 1007 1794"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Krankheitsfreies Überleben</th> </tr> <tr> <th>Rate nach 5 Jahren [%]</th> <th>Rate nach 9 Jahren [%]</th> <th>Rate nach 11 Jahren [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Patientinnen ≤ 50 Jahre, endokrine Therapie</td> </tr> <tr> <td>RS ≤ 10</td> <td>95,1 ± 1,1</td> <td>87,4 ± 2,0</td> <td>Nicht berichtet</td> </tr> <tr> <td>RS 11 – 15</td> <td>95,1 ± 1,1</td> <td>85,7 ± 2,2</td> <td>82,3 ± 2,2</td> </tr> <tr> <td>RS 16 – 20</td> <td>92,0 ± 1,3</td> <td>80,6 ± 2,5</td> <td>77,2 ± 2,3</td> </tr> <tr> <td>RS 21 – 25</td> <td>86,3 ± 2,3</td> <td>79,2 ± 3,3</td> <td>75,0 ± 3,2</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Patientinnen ≤ 50 Jahre, chemoendokrine Therapie</td> </tr> <tr> <td>RS 11 – 15</td> <td>94,3 ± 1,3</td> <td>89,2 ± 1,9</td> <td>83,9 ± 2,4</td> </tr> <tr> <td>RS 16 – 20</td> <td>94,7 ± 1,1</td> <td>89,6 ± 1,7</td> <td>84,8 ± 2,0</td> </tr> <tr> <td>RS 21 – 25</td> <td>92,1 ± 1,8</td> <td>85,5 ± 3,0</td> <td>82,4 ± 2,9</td> </tr> <tr> <td>RS ≥ 26</td> <td>86,4 ± 1,9</td> <td>80,3 ± 2,9</td> <td>Nicht berichtet</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Daten nach 5 bzw. 9 Jahren: Table 3 in [5]; Punktschätzer nach 11 Jahren: Figure 2 in [6]. Angaben zum Standardfehler nach 11 Jahren: Exact Sciences, Data on file.</p> <p>Anmerkung: eine Ausgeglichenheit innerhalb der Gruppen ist auf Grund der Randomisierungsstrategie in TAILORx formal nur</p> <table border="1" data-bbox="288 1861 1007 1962"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Krankheitsfreies Überleben</th> </tr> <tr> <th>Rate nach 5 Jahren [%]</th> <th>Rate nach 9 Jahren [%]</th> <th>Rate nach 11 Jahren [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">innerhalb des Bereichs RS 11 – 25 gewährleistet. Dies ist beim direkten Vergleich der Patientinnen mit RS ≤ 10 bzw. RS ≥ 26 zu berücksichtigen.</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppe	n	Krankheitsfreies Überleben Endokrine Therapie vs. Chemoendokrine Therapie HR [95%-KI]	Prämenopausal			RS 11 – 15	887	0,85 [0,54; 1,35]	RS 16 – 20	1014	1,76 [1,20; 2,59]	RS 21 – 25	515	1,50 [0,93; 2,42]	≤ 50 Jahre			RS 11 – 15	801	0,99 [0,62; 1,58]	RS 16 – 20	923	1,90 [1,27; 2,84]	RS 21 – 25	492	1,70 [1,03; 2,80]		Krankheitsfreies Überleben			Rate nach 5 Jahren [%]	Rate nach 9 Jahren [%]	Rate nach 11 Jahren [%]	Patientinnen ≤ 50 Jahre, endokrine Therapie				RS ≤ 10	95,1 ± 1,1	87,4 ± 2,0	Nicht berichtet	RS 11 – 15	95,1 ± 1,1	85,7 ± 2,2	82,3 ± 2,2	RS 16 – 20	92,0 ± 1,3	80,6 ± 2,5	77,2 ± 2,3	RS 21 – 25	86,3 ± 2,3	79,2 ± 3,3	75,0 ± 3,2	Patientinnen ≤ 50 Jahre, chemoendokrine Therapie				RS 11 – 15	94,3 ± 1,3	89,2 ± 1,9	83,9 ± 2,4	RS 16 – 20	94,7 ± 1,1	89,6 ± 1,7	84,8 ± 2,0	RS 21 – 25	92,1 ± 1,8	85,5 ± 3,0	82,4 ± 2,9	RS ≥ 26	86,4 ± 1,9	80,3 ± 2,9	Nicht berichtet		Krankheitsfreies Überleben			Rate nach 5 Jahren [%]	Rate nach 9 Jahren [%]	Rate nach 11 Jahren [%]	innerhalb des Bereichs RS 11 – 25 gewährleistet. Dies ist beim direkten Vergleich der Patientinnen mit RS ≤ 10 bzw. RS ≥ 26 zu berücksichtigen.				
Subgruppe	n	Krankheitsfreies Überleben Endokrine Therapie vs. Chemoendokrine Therapie HR [95%-KI]																																																																																					
Prämenopausal																																																																																							
RS 11 – 15	887	0,85 [0,54; 1,35]																																																																																					
RS 16 – 20	1014	1,76 [1,20; 2,59]																																																																																					
RS 21 – 25	515	1,50 [0,93; 2,42]																																																																																					
≤ 50 Jahre																																																																																							
RS 11 – 15	801	0,99 [0,62; 1,58]																																																																																					
RS 16 – 20	923	1,90 [1,27; 2,84]																																																																																					
RS 21 – 25	492	1,70 [1,03; 2,80]																																																																																					
	Krankheitsfreies Überleben																																																																																						
	Rate nach 5 Jahren [%]	Rate nach 9 Jahren [%]	Rate nach 11 Jahren [%]																																																																																				
Patientinnen ≤ 50 Jahre, endokrine Therapie																																																																																							
RS ≤ 10	95,1 ± 1,1	87,4 ± 2,0	Nicht berichtet																																																																																				
RS 11 – 15	95,1 ± 1,1	85,7 ± 2,2	82,3 ± 2,2																																																																																				
RS 16 – 20	92,0 ± 1,3	80,6 ± 2,5	77,2 ± 2,3																																																																																				
RS 21 – 25	86,3 ± 2,3	79,2 ± 3,3	75,0 ± 3,2																																																																																				
Patientinnen ≤ 50 Jahre, chemoendokrine Therapie																																																																																							
RS 11 – 15	94,3 ± 1,3	89,2 ± 1,9	83,9 ± 2,4																																																																																				
RS 16 – 20	94,7 ± 1,1	89,6 ± 1,7	84,8 ± 2,0																																																																																				
RS 21 – 25	92,1 ± 1,8	85,5 ± 3,0	82,4 ± 2,9																																																																																				
RS ≥ 26	86,4 ± 1,9	80,3 ± 2,9	Nicht berichtet																																																																																				
	Krankheitsfreies Überleben																																																																																						
	Rate nach 5 Jahren [%]	Rate nach 9 Jahren [%]	Rate nach 11 Jahren [%]																																																																																				
innerhalb des Bereichs RS 11 – 25 gewährleistet. Dies ist beim direkten Vergleich der Patientinnen mit RS ≤ 10 bzw. RS ≥ 26 zu berücksichtigen.																																																																																							

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>In diesen Daten ist klar zu erkennen, dass die Raten für das „krankheitsfreie Überleben“ sowohl nach 5, 9 als auch 11 Jahren jeweils mit zunehmendem RS abnehmen. Auch wenn aufgrund des Studiendesigns für die Patientinnen mit RS = 10 kein Vergleich vorliegt, ist auf Basis dieses Trends kein relevanter Vorteil der Chemotherapie für diese Patientinnen zu erwarten, was einer Entscheidung für eine Chemotherapie in Einzelfällen nicht entgegensteht.</p> <p>Dies wird ebenfalls durch die Ergebnisse der Vorgängerstudie NSABP B-20 gestützt. Hier konnte für Patientinnen mit einem RS < 18 kein bzw. nur ein minimaler Chemotherapienutzen („minimal, if any“) gezeigt werden [7]. Die Ergebnisse dieser prospektiven-retrospektiven Studie waren die Grundlage für die Planung der Studie TAILORx, wobei die RS-Strata entsprechend verfeinert wurden, um den Bereich zwischen RS 11 – 25 genauer zu analysieren. Eine Randomisierung außerhalb dieses Bereichs wurde als unethisch betrachtet, da NSABP B--20 hier einen eindeutigen Vorteil für bzw. gegen eine zusätzliche Chemotherapie erwarten ließ. Dies wurde in einer post-hoc Analyse von NSABP B-20 auf Basis der durch TAILORx verfeinerten RS-Strata bestätigt [8], in der sich kein Vorteil bei RS = 10 zeigte (wobei jedoch keine weitere Stratifizierung nach Alter vorliegt).</p>	
61)	<p>Selbst wenn man dieser Argumentation nicht folgt und einen absoluten Chemotherapienutzen für Patientinnen mit RS = 10 unterstellen würde, zeigt sich auf Basis der neuen Daten aus TAILORx nach 11 Jahren [6], dass dieser Chemotherapienutzen auf Grund des niedrigen Baseline-Risikos klinisch nicht relevant sein kann. Nach 11 Jahren zeigt sich für Patientinnen mit RS = 10 für das fernrezidivfreie Intervall eine Eventrate von $6,8\% \pm 1,7\%$. Im Vergleich mit den Eventraten der randomisierten Studienarme ist kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar. Auch wird für Patientinnen mit RS 11 – 15 auf Basis des „krankheitsfreien Überlebens“ nach 11 Jahren ein Chemotherapienutzen von nur 1,6 % berichtet (Fig 2A in [6]).</p> <p>Weiterhin ist anzumerken, dass die beobachteten Ereignisraten – insbesondere für das „krankheitsfreie Überleben“ – über die Beobachtungsdauer nicht konstant sind. In den Nachbeobachtungsjahren 6 – 11 treten im Vergleich zu den Jahren 1 – 5 höhere jährliche Ereignisraten auf. Dies stellt zum einen die vom IQWiG im Vorbericht getroffene Annahme eines linearen Anstiegs des Risikos über den angestrebten Auswertungszeitraum von 10 Jahren in Frage. Zum anderen ist die Wirkung einer Chemotherapie vor allem innerhalb der ersten 5 Jahre zu erwarten [9, 10]. Auch nach einer endokrinen Therapie besteht im Verlauf von 20 Jahren, abhängig von verschiedenen Faktoren wie beispielsweise initialem Tumorstatus, immer ein Risiko eines Rezidivs [11].</p> <p>Durch den Einsatz des Oncotype DX® Tests kann folglich bei einem relevanten Anteil der Patientinnen = 50 Jahre eine Chemotherapie</p>	<p>Die in der Stellungnahme adressierten Punkte wurden in der Erörterung unter „Oncotype DX: aktuelle Bewertung der Ergebnisse für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall“ thematisiert, siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.1.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>vermieden werden. Auf Basis einer Untersuchung der zwischen 2004 und 2013 im zentralen Referenzlabor von Genomic Health untersuchten Proben (N = 362.000) betrug der Anteil von N0-Patientinnen < 50 Jahre ca. 21 % [12]. Dabei wurde bei ca. der Hälfte dieser Patientinnen < 40 Jahre bzw. knapp 60 % der Patientinnen zwischen 40 --49 Jahren ein niedriger RS (damals definiert als < 18) ermittelt. Dies ist umso wichtiger, da diese Frauen in der Regel berufstätig sind und ggf. auch noch kleine(re) Kinder haben. Hier kann sich eine Chemotherapie noch belastender auswirken, zudem leben die Patientinnen meist noch Jahrzehnte nach bzw. mit der Brustkrebserkrankung.</p> <p>1 Exact Sciences, Data on file</p>	
62)	<p>Insbesondere ist auch kritisch anzumerken, dass im Vorbericht nicht auf Basis der einzelnen Strata des RS differenziert wird. Stattdessen wird aus TAILORx ein gemeinsames Fazit bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit RS 11 – 25 gezogen. Die detaillierte Betrachtung der Subgruppenergebnisse zeigt jedoch durchaus unterschiedliche Tendenzen bei niedrigeren RS (siehe oben). Zudem konnte gezeigt werden, dass eine weitere Stratifizierung nach RS und klinischem Risiko einen Mehrwert bringen kann [13]. Dies wird auch im Rahmen der neuen Daten mit 11 Jahren Follow-Up deutlich, nach denen bei prämenopausalen Patientinnen mit einem RS 16 – 20 und niedrigem klinischen Risiko kein Vorteil (Δ: 0,5 %) einer zusätzlichen Chemotherapie im Hinblick auf das „fernmetastasenfreie Überleben“ vorliegt (Figure 2 in [6]). Bei einem hohen klinischen Risiko wird ein Chemotherapienutzen von etwa 3,1 % ermittelt [6]. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei einem RS 21 – 25 sowohl bei niedrigem als auch hohem klinischen Risiko ein Chemotherapienutzen von mindestens 5,9 % [6].</p> <p>Auf Basis der bisherigen sowie neuen Erkenntnisse sind die pauschalen und undifferenzierten Schlussfolgerungen des Vorberichts kritisch zu prüfen.</p>	<p>Die Unterteilung in kleinere RS-Bereiche ist 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 diente damals ausschließlich als Indiz hinsichtlich der Annahme, die Chemotherapie könnte im noch niedrigeren RS-Bereich von 0 bis 10 keinen Nutzen für die Patientinnen mehr haben.</p> <p>Die Subgruppenanalyse in Abschnitt 4.5.2.2 erfolgte ergänzend und wurde dahingehend untersucht, ob die Hinzunahme klinischer Informationen die Prädiktion des Therapieeffektes verbessern kann, was nicht der Fall ist.</p> <p>Unabhängig davon kann die Nichtunterlegenheit für keine der berichteten Subgruppen gezeigt werden.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
63)	<p>2.3 Nutzen des Oncotype DX® für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall</p> <p>Die Ergebnisse aus TAILORx zeigen einen nicht signifikanten Unterschied des Hazard Ratio bei prämenopausalen Patientinnen (bzw. = 50 Jahre) mit einem Testergebnis im Bereich RS 11 --15. Gleichzeitig ist sowohl nach 5, 9 als auch 11 Jahren ein Trend im „krankheitsfreien Überleben“ sichtbar, welches jeweils mit zunehmendem RS abnimmt [5]. Dies wird ebenfalls durch die Ergebnisse der Vorgängerstudie NSABP B-20 gestützt [7, 8]. Diese Daten stellen eine valide Basis für die Annahme dar, dass prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit Recurrence Score 0 – 10 mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht von einer zusätzlichen Chemotherapie profitieren.</p> <p>Es ist methodisch nicht nachvollziehbar, warum Daten aus einer anderen Studie mit einer nicht vergleichbaren Population mehr Gewicht beigemessen wird und die vorliegenden Daten von 78 prämenopausalen Patientinnen mit RS = 10 aus TAILORx – bestätigt durch NSABP B-20 – damit entwertet werden. Aus Sicht von Exact Sciences liegt keine überzeugende Begründung vor, warum der bestätigte Nutzen des Oncotype DX® bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit RS 0 – 10 in Frage gestellt wird.</p> <p>Der Bericht des IQWiG sollte an dieser Stelle entsprechend angepasst werden.</p> <p>Bei Verwendung von Oncotype DX® liegt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei prämenopausalen Patientinnen bzw. bei Patientinnen = 50 Jahre mit einem RS 0 – 10 vor.</p>	siehe Würdigung in Index 24)
64)	<p>Auch bei anderen Patientengruppen erscheint ein klinisch relevanter Chemotherapienutzen fraglich, wie sich auch durch neue Daten mit 11 Jahren Follow-Up zeigt [6]. So wird für Patientinnen mit RS 11 – 15 auf Basis des „krankheitsfreien Überlebens“ nach 11 Jahren ein Chemotherapienutzen von nur 1,6 % berichtet. Ebenfalls zeigt sich bei prämenopausalen Patientinnen mit einem RS 16 – 20 und niedrigem klinischen Risiko kein Vorteil (Δ: 0,5 %) einer zusätzlichen Chemotherapie im Hinblick auf das „fernmetastasenfreie Überleben“. Nach Einschätzung der klinischen Experten auf Basis des „fernrezidivfreien Intervalls“ zeigt sich für RS 16 – 20 ein bedingter („some“) und im Bereich RS 11 – 15 kein Chemotherapienutzen [6].</p> <p>Diesen neuen Erkenntnissen sollten im Bericht Rechnung getragen werden. Neben einer rein methodischen Bewertung sollte hier auch eine klinische Einordnung der Erkenntnisse erfolgen. So liegt bei Verwendung des Oncotype DX® ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei prämenopausalen Patientinnen bzw. bei Patientinnen = 50 Jahre mit einem RS 11 – 15 sowie RS 16 – 20 mit niedrigem klinischen Risiko vor.</p>	siehe Würdigung in Index 62)
65)	<p>3 Nebenwirkungen der Chemotherapie werden nicht vollumfänglich thematisiert</p>	siehe Würdigung in Index 25)

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Der Vorbericht des IQWiG legt dar, warum die im Rahmen der Studien RxPONDER und TAILORx erfolgte Erfassung von Nebenwirkungen nicht den Anforderungen an die Nutzenbewertung genügt. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar, allerdings ist auch anzumerken, dass das primäre Ziel der Studien nicht in der vergleichenden Betrachtung von Nebenwirkungsprofilen bestand.</p> <p>3.1 Die Nebenwirkungen von Chemotherapien sind bekannt, mit dem im Vorbericht gewählten Vorgehen werden jedoch nur schwere Nebenwirkungen berücksichtigt</p> <p>Endokrine und chemotherapeutische Behandlungen zählen seit langem zum Behandlungsstandard beim Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom. Entsprechend gut charakterisiert ist das jeweilige Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil der verschiedenen Wirkstoffe bzw. Substanzklassen. Dabei ist es unzweifelhaft, dass eine zusätzliche Chemotherapie die Patientinnen im Vergleich zu einer rein endokrinen Therapie einer stärkeren Belastung aussetzt. Entsprechend geht es bei der Therapieentscheidung zur zusätzlichen Chemotherapie immer um die Abwägung des potenziellen Nutzens gegenüber der möglichen Toxizität („Schaden“). Der Grundgedanke bei der Entwicklung des Oncotype DX® bestand zum einen darin, diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die keinen oder nur einen geringen Nutzen aus einer zusätzlichen Chemotherapie ziehen können und dadurch die Behandlungsbelastung zu reduzieren und mögliche Toxizität zu vermeiden – gleichzeitig können diejenigen Patientinnen identifiziert werden, die mit großer Wahrscheinlichkeit von einer Chemotherapie profitieren werden. Zum anderen kann durch den Oncotype DX® der erwartete Nutzen einer Chemotherapie quantifiziert werden.</p> <p>Die Abwägung des potenziellen Nutzens gegenüber der möglichen Toxizität wird immer von verschiedenen, klinischen und patientenindividuellen Faktoren beeinflusst (siehe auch 4). Ein objektives Maß dafür, welche Relation von potenziellem Nutzen und erwarteter Toxizität für eine Patientin akzeptabel ist, lässt sich nicht definieren. Im Vorbericht des IQWiG wird die schwere Toxizität indirekt mittels der gewählten Nichtunterlegenheitsschwelle einer Risikodifferenz von 3 % beim „krankheitsfreien Überleben“ nach 10 Jahren berücksichtigt, wobei der Schwellenwert auf einer Publikation der American Society of Clinical Oncology beruht [14]. Demnach haben verschiedene Studien ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit tödlicher, lebensbedrohlicher oder dauerhaft lebensverändernder Vergiftungen bei gesunden Frauen, die an einer prospektiven Studie teilnehmen, bei mindestens („at least“) 2 bis 3 % liegt [14]. Der im Vorbericht genutzte Schwellenwert von 3 % ist daher zum einen eher als konservativ einzuschätzen und berücksichtigt zum anderen nur schwere Toxizität.</p>	

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Das Vorgehen des IQWiG definiert die Nichtunterlegenheitsschwelle als den Vorteil im „krankheitsfreien Überleben“, der dem angenommenen Nachteil in der (schweren) Toxizität von 3 % entspricht. Aus einer methodisch, formalen und objektivierenden Bewertungsperspektive ist dieses Vorgehen nicht zu beanstanden. In der klinischen Realität ist diese ausgleichende „schwarz-weiß“ Betrachtung jedoch zu einfach und die Rate an schweren und lebensbeeinträchtigenden Nebenwirkungen ist mit 3 % eher niedrig geschätzt.</p> <p>Typische Langzeittoxizitäten von Chemotherapien sind Kardiomyopathien, periphere Neurotoxizität, die Beeinträchtigung neurokognitiver Funktionen, eine Beeinflussung der Fertilität und die Entwicklung sekundärer Malignitäten; insgesamt können Chemotherapien aber auch Einfluss auf psychosoziale Faktoren haben [15]. Langfristig kann die kardiovaskuläre Toxizität dabei ein konkurrierendes Risiko zum Gesamtüberleben darstellen [16, 17]. Von Patientinnen unmittelbar wahrgenommen werden periphere Neurotoxizitäten. Im Rahmen eines Reviews, welches sich auf Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität fokussiert, werden allein für diese Art der Nebenwirkungen hohe Langzeitraten berichtet [18]. Diese haben zwar nicht zwingend einen hohen Schweregrad, können den Alltag und die Lebensqualität der Patientinnen dennoch stark beeinflussen. Demnach liegen bei bis zu 39 % der mit Paclitaxel behandelten Patientinnen auch nach 3 Jahren noch objektive neurologische Symptome vor [18]. Natürlich wird im klinischen Alltag versucht, diese Nebenwirkungen durch die Intensität und Wahl des Chemotherapieregimes sowie Begleitmaßnahmen zu minimieren. Dennoch zeigt sich auch in klinischen Studien immer wieder, dass ein relevanter Anteil an Patienten eine chemotherapeutische Behandlung auf Grund von akuter Toxizität abbricht. Nur weil sich eine Patientin also für eine Chemotherapie entscheidet, bedeutet dies nicht, dass diese auch zu Ende geführt wird und somit den erwarteten Vorteil im Hinblick auf das (krankheitsfreie) Überleben erbringen kann. Wo immer möglich sollte daher auf die zusätzliche Belastung durch eine Chemotherapie verzichtet werden.</p> <p>Dieses Spannungsfeld sollte in der Auswertung des IQWiG stärker Berücksichtigung finden, auch wenn eine methodisch saubere Objektivierung dieses Aspekts auf Grund der Vielzahl an möglichen Ausprägungen sowie subjektiven Wahrnehmung der Toxizität herausfordernd erscheint. Beispielsweise wird eine instrumentenspielende Musikerin das Risiko einer permanenten Polyneuropathie anders einschätzen als die ältere Dame im Ruhestand.</p> <p>Mit dem Oncotype DX® liegt ein Test vor, der nachgewiesenermaßen eine Quantifizierung des erwarteten Nutzens einer Chemotherapie erlaubt. Diese kann dann, unter individueller Abwägung, der möglichen Toxizität entgegengestellt werden. Dabei können Patientinnen zu höchst</p>	

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	unterschiedlichen/individuellen Nutzen-Risiko-Abwägungen kommen.	
66)	<p>3.2 Chemotherapienutzen teilweise sehr klein</p> <p>Der absolute Vorteil einer Chemotherapie ist, trotz vorliegendem statistisch signifikantem Effekt, teilweise sehr gering. So gibt das IQWiG auf Seite 42 des Vorberichts korrekt wieder, dass bei prämenopausalen Patientinnen auf Basis von RxPONDER, also mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten, bei einem RS von 0 – 25 nur ein geringer Chemotherapienutzen für das fernrezidivfreie Überleben nach 5 Jahren erwartet wird. Auf Basis neuer Daten sind dies etwa 2,4% (RS 0-13: 2,3%; RS 14-25: 2,8%). Auch für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall wird in verschiedenen Subgruppen ein Chemotherapienutzen von = 3 % berichtet (siehe 2). Der Schlussfolgerung des IQWiG, dass daher eine biomarkerunabhängige Strategie zur Therapieentscheidung empfohlen werden sollte, wird jedoch nicht gefolgt.</p> <p>Legt man die Methodik des IQWiG an, ließe sich bei nachgewiesener Nichtunterlegenheit von endokriner vs. chemoendokriner Therapie schließen, dass sich Chemotherapienutzen im Hinblick auf das fernrezidivfreie Überleben und das Risiko einer schweren Toxizität (siehe 3.1) in etwa ausgleichen. Geht man nun, wie oben dargelegt, beim Schwellenwert von 3 % von einer eher konservativen Schätzung der Toxizität aus, kann mit Sicherheit angenommen werden, dass sich nicht alle Frauen in dieser Situation tatsächlich für eine Chemotherapie entscheiden würden bzw. diese für alle sinnvoll ist. Diese Entscheidung ist insbesondere unter Berücksichtigung der persönlichen Situation einer jeden Patientin individuell zu treffen (siehe 4). Wenn der erwartete Chemotherapienutzen die potenziell schwere Toxizität deutlich überwiegt – so stellt es sich z. B. ab einem RS von = 26 bei prämenopausalen Patientinnen mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten dar – werden sich mehr Patientinnen für eine Chemotherapie entscheiden. Für diese Patientinnen und ihre Familien ist die Entscheidung für die belastendere Therapie möglicherweise leichter und ggf. auch die Therapie leichter durchzustehen, wenn sie datenbasiert über ihren erwarteten Nutzen informiert werden können.</p> <p>Dieses Szenario illustriert bereits den Mehrwert und damit den Nutzen einer Testung mit dem Oncotype DX®, da der Patientin eine evidenzbasierte, quantitative Risikoeinschätzung zur Verfügung gestellt wird, die in die Therapieentscheidung einfließen kann.</p>	siehe Würdigung in Index 26)
67)	<p>4 Der Oncotype DX® stellt einen wichtigen Pfeiler einer informierten, partizipativen Therapieentscheidung dar</p> <p>In der klinischen Realität wird eine Entscheidung für oder gegen eine zusätzliche Chemotherapie bei allen Patientinnen mit Mammakarzinom nicht ausschließlich auf Basis des Ergebnisses von biomarkerbasierten Tests wie dem Oncotype DX® getroffen. Stattdessen fließt in diese Entscheidung die Gesamtheit aller</p>	Die in der Stellungnahme adressierten Punkte wurden in der Erörterung unter der „Rolle des Biomarkers bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie“ thematisiert.

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>weiteren, patientenindividuellen Faktoren, beispielweise der Lebenssituation sowie Bedürfnisse und Wünsche, ein. Auch können weitere klinische Faktoren, wie Größe und Grad des Tumors, das Risiko eines Rezidivs beeinflussen und werden daher neben der Betrachtung des RS in die Bewertung einbezogen [6, 19]. Dabei ist es wichtig, dass die Entscheidung gemeinsam zwischen der informierten Patientin und deren Behandler getroffen wird (Shared Decision Making). Im Rahmen des vom Innovationsfonds geförderten Projekts SHARE TO CARE [20] wird aktuell eine Entscheidungshilfe für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom in Bezug auf eine zusätzliche Chemotherapie entwickelt.</p> <p>Im Vorbericht des IQWiG findet dieser Aspekt der Entscheidungsfindung keine Berücksichtigung, da er (logischerweise) nicht im Rahmen der vorhandenen Studien abgebildet worden ist – die Zielstellung dieser Studien war der Nachweis des klinischen Nutzens (Clinical Utility) des Oncotype DX®. Für die im Bericht aufgeworfene, allgemeine Fragestellung – dem Nutzen bzw. Schaden biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie – ist die Berücksichtigung des Faktors „Entscheidungsfindung“ in seiner Gesamtheit jedoch von zentraler Bedeutung.</p> <p>4.1 Der Oncotype DX® erlaubt in allen Patientengruppen eine bessere Abschätzung des individuellen Risikos</p> <p>Die Entscheidung für bzw. gegen eine zusätzliche Chemotherapie ist letztendlich eine Abwägung des möglichen individuellen Nutzens und der potenziellen Toxizität. Entsprechend ist es wichtig, beide Faktoren möglichst genau, verlässlich und valide zu definieren, um eine solide Entscheidungsgrundlage zu schaffen.</p> <p>Für den Oncotype DX® liegt Evidenz aus mehreren RCT und prospektiven sowie retrospektiven Studien vor, in denen verschiedenen Patientenpopulationen und Fragestellungen untersucht wurden. Dazu gehören neben den im Vorbericht diskutierten RCTs RxPONDER und TAILORx zur Quantifizierung des Chemotherapienutzens auch die Studien NSAPB B-20 und SWOG-8814, mit denen initial die Vorhersagekraft des RS in Bezug auf den Chemotherapienutzen gezeigt werden konnte. Zudem liegt Evidenz aus dem klinischen Alltag (Real-World-Evidence), z. B. aus dem amerikanischen SEER-Register dem israelischen Clalit-Register und der klinischen Datenbank von Genomic Health vor. Auch findet der Oncotype DX® im Rahmen der verschiedenen Studien(teile) des ADAPT-Programms der Westdeutschen Studiengruppe Anwendung, in denen eine patientenspezifische Entscheidungsfindung für die Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium auf der Grundlage biologischer Marker untersucht wird.</p> <p>Auf Basis dieser umfangreichen Evidenz können durch den Oncotype DX® sowohl diejenigen Patientinnen identifiziert werden,</p>	<p>siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.3</p> <p>Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>die von einer Chemotherapie profitieren als auch die Größenordnung des Chemotherapienutzens präzise quantifiziert werden. Dies hebt den Oncotype DX® von den übrigen biomarkerbasierten Tests ab. Der ermittelte RS sowie patientenindividuelle Faktoren, wie Alter, Menopausenstatus und Tumorcharakteristika, ermöglichen der informierten Patientin und dem Behandler eine entscheidungsrelevante Abschätzung des individuellen Risikos.</p> <p>So kann es in der klinischen Realität sehr wohl eine Rolle für die Therapieentscheidung spielen, ob ein RS von 11 oder 17 detektiert wird und welche sonstigen Faktoren dabei im Einzelfall parallel vorliegen. Dies wird auch an den diskutierten Beispielfällen der St. Gallen Consensus Conference deutlich (Table 3 in [21] und Figure 4 in [22]), in der sowohl eine fiktive Patientin von 34 als auch 47 Jahren jeweils abhängig vom RS (und Lymphknotenstatus) unterschiedliche Therapieempfehlungen erhalten würde. Zusätzliche patientenindividuelle Umstände, wie familiäre Situation und Tätigkeit müssen ebenso berücksichtigt werden – erneut sei das Beispiel der instrumentenspielenden Musikerin aufgegriffen, die das Risiko einer permanenten Polyneuropathie anders einschätzen wird als die ältere Dame im Ruhestand. Dies kann in der Realität zu einer Reduktion von Chemotherapien führen, wie in Daten aus Deutschland sichtbar wird [23].</p> <p>Eine chemoendokrine Therapie, die auf Basis der Schlussfolgerungen des Vorberichts für alle prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall indiziert wäre, entspricht somit nicht der klinischen Realität.</p> <p>Der Oncotype DX® kann nachgewiesenermaßen – verlässlich, valide und evidenzbasiert – das individuelle Risiko bzw. den erwarteten Chemotherapienutzen quantifizieren und stellt somit einen wichtigen Pfeiler einer informierten, partizipativen Therapieentscheidung dar.</p>	
68)	<p>5 Der Oncotype DX® stellt einen Mehrwert für alle Patientinnen dar</p> <p>Zusammenfassend kann das Resultat des Oncotype DX® bei einigen Patientinnengruppen (z. B. postmenopausale Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten) zu einer deutlichen Empfehlung für bzw. gegen eine Chemotherapie führen. Hier lässt sich ein Nutzen, in Übereinstimmung mit dem Fazit des IQWiG, objektiv belegen. Zudem besteht aus Sicht von Exact Sciences weiterhin ein eindeutiger Nutzen bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall im Bereich RS 0 – 10, da diese mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Chemotherapie verzichten können (siehe 2). Hier liegen keine validen neuen Argumente vor, welche die bisherige Einschätzung des IQWiG in Frage stellen – die bereits vom IQWiG positiv bewerteten Daten von TAILORx werden stattdessen durch neue Ergebnisse mit 11 Jahren Follow-Up bestätigt. Auch zeigen die neuen Daten von TAILORx, dass auch im</p>	<p>Die in der Stellungnahme adressierten Punkte wurden in der Erörterung unter „Oncotype DX: aktuelle Bewertung der Ergebnisse für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall“ und unter der „Rolle des Biomarkers bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie“ thematisiert.</p> <p>siehe Würdigung im Abschlussbericht in den Abschnitten A4.3.1 und A4.3.3</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Bereich RS 11 -15 nur ein geringer Chemotherapienutzen vorliegt (Δ: 1,6 % beim „krankheitsfreien Überleben“). Nach Einschätzung der klinischen Experten auf Basis des „fernrezidivfreien Intervalls“ zeigt sich für RS 16 – 20 ein bedingter („some“) und im Bereich RS 11 – 15 kein Chemotherapienutzen [6].</p> <p>Auf der anderen Seite hat der Oncotype DX® aber auch einen Nutzen für prämenopausale Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten, da dadurch eine Quantifizierung des individuellen Risikos ermöglicht wird. Beispielsweise ist es, im Hinblick auf einen Chemotherapienutzen von 2,3 – 2,8 % nach 5 Jahren – und erwartete schwere Toxizität in einer ähnlichen Größenordnung – Ausdruck einer informierten, partizipativen Therapieentscheidung, wenn sich eine Patientin mit niedrigem RS unter Berücksichtigung aller Faktoren gegen oder für eine zusätzliche Chemotherapie entscheidet.</p> <p>Die notwendige Abwägung der Therapieoptionen wird jedoch erst mit dem Oncotype DX® ermöglicht, da ein (quantifizierbarer) Erwartungswert für den Nutzen einer Chemotherapie geschaffen wird. Dieser Erwartungswert kann dann mit weiteren, patientenindividuellen Faktoren bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Allein die Kenntnis dieses Erwartungswerts bietet einen Mehrwert und damit individuellen und objektiven Nutzen für die Patientin auf Basis des Oncotype DX®.</p> <p>Dies sollte im Fazit des Berichts berücksichtigt werden.</p> <p>Durch die Quantifizierung des individuellen Risikos und erwarteten Chemotherapienutzens unterstützt der Oncotype DX® die patientenindividuelle Entscheidungsfindung und bietet dadurch einen Nutzen für prämenopausale und postmenopausale Patientinnen mit (1 - 3) und ohne befallene Lymphknoten.</p>	
69)	<p>6 Spezifische Anmerkung:</p> <p>In Tabelle 36 auf Seite 88 des Vorberichts [1] hat sich ein Fehler in die Spaltenüberschrift eingeschlichen. Anstatt „chemoendokrine Therapie vs. endokrine Therapie“ müsste es aufgrund der vom IQWiG vorgenommenen Umkehr der ursprünglichen Hazard-Ratios korrekt heißen: „endokrine Therapie vs. chemoendokrine Therapie“.</p>	<p>Das HR wird in Kalinsky 2021 für den Endpunkt „invasive disease recurrence“ berichtet. In Tabelle 36 (sowie in den entsprechenden übrigen Tabellen) von D23-01A/B werden Ergebnisse für das Gegenereignis, also für krankheitsfreies Überleben, dargestellt. Die Umkehr des der Publikation entnommenen HR geht also auf die Betrachtung des Gegenereignisses zurück und nicht auf die Vertauschung von Intervention und Kontrolle. Eine Anpassung der Spaltenüberschrift ist nicht erforderlich.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
3.5 Myriad International GmbH		
70)	Wir weisen, wie schon in der Anhörung beim G-BA durch Myriad aber auch die medizinischen Fachgesellschaften ausführlich erläutert, darauf hin, dass eine Abgrenzung prä-/postmenopausal sich in der täglichen Routine der Brustzentren im Einzelfall sehr schwierig gestaltet. Einzig das Alter der Patientin (50 Jahre) zum Gegenstand der Entscheidung zu machen, wird der Fragestellung aus unserer Sicht nur unzureichend gerecht. Es fehlen nach wie vor evidenzbasierte Kriterien für die Diagnose/Bestimmung der Prämenopause. Die Definition der Menopause (und damit auch der Prämenopause) variiert in der Literatur und damit auch im klinischen Alltag. A. Ambikairajah et al. haben 2022 versucht, die üblichen Definitionen/Kriterien, die in verschiedenen Studien genutzt werden, zusammenzufassen. Insgesamt wurden dafür 128 Studien analysiert. Ca. 40% der Studien hielten sich an die STRAW Klassifizierung der Prä-Menopause; ca. 70% stimmten mit der STRAW-Definition der Postmenopause überein. Gerade bei der Prämenopause gibt es eine hohe Inkonsistenz im Hinblick auf die Definition, da in 40% der Studien die Prämenopause nicht definiert wurde.	Wie in der Methodik beschrieben (siehe Abschlussbericht in Abschnitt A1.2) liegen den Subgruppenanalysen die Einteilungen gemäß dem in den RCTs definierten Effektmodifikator Menopausenstatus zugrunde. Die Nutzenbewertungen orientieren sich an den tatsächlichen Definitionen der eingeschlossenen Studien. Das Alter wurde verwendet, wenn keine Angaben zum Menopausenstatus vorlagen. keine Änderung des Berichts
71)	Wir bitten um Berücksichtigung der NICE Guidance DAP71 LN+ von 2024 mit der klaren Empfehlung zum Gebrauch von EndoPredict bei ER (+), HER2 (-) LN+ postmenopausalen Patientinnen neben der Beurteilung der klinischen Risikofaktoren, um über eine adjuvante Chemotherapie bei diesen Patienten zu entscheiden. Hier wurde auch nicht zwischen EndoPredict, Oncotype DX und Prosigna differenziert.	In Abschnitt A4.2.1 des Vorberichts wurde bereits die Positivempfehlung der NICE Guideline für den Gebrauch von EndoPredict dargestellt. keine Änderung des Berichts
72)	Wir weisen ausdrücklich auf die Entscheidung der Herausgeber der ESMO Leitlinie 2024 zum Einsatz von Biomarkern hin, die ausdrücklich eine produktbezogene Empfehlung ablehnen. Hier wird auch explizit empfohlen, bei HR-positiven, HER2-neg Patientinnen bei unklaren Situationen unter Berücksichtigung der klinischen Faktoren Genexpressionstests durchzuführen, um über eine Chemotherapie zu entscheiden.	Im Abschlussbericht wurden entsprechende Texte zur Leitlinie in den Abschnitten A4.2.1 und A4.2.2 ergänzt.
73)	S. V Anmerkung: Der EndoPredict (EP) betreffende Teil des Fazit beruht ausschließlich auf dem Umstand, dass für EP keine RCTs identifiziert wurden. Wir bitten um eine Ergänzung, die auf die registerbasierten Veröffentlichungen der TUM (1) sowie der UNIRAD-Studie (2) zu EndoPredict und deren Ergebnisse verweist. Außerdem verweisen wir auf erste Ergebnisse der Charite-Registerstudie (3), die beim SABCS 2022 gezeigt wurden und deren Publikation in Q3/4 2024 erwartet wird. Vorgeschlagene Änderung: Vor dem Hintergrund, dass für Endopredict keine RCTs identifiziert werden konnten, werden ergänzend zwei deutsche und eine	Gemäß dem Berichtsplan erfolgen die Nutzenbewertungen auf Basis von RCTs, da diese, im Gegensatz zu Prognosestudien, Evidenz zu den hier relevanten prädiktiven Fragestellungen liefern können (Nutzenbewertungen von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie).

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	französische Registerstudien von 2024 zur Bewertung herangezogen	Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht. Im Abschlussbericht wurde ein Textabschnitt zur UNIRAD-Studie / Penault-Llorca 2024 in dem Abschnitt A4.3.7 ergänzt. keine Änderung des Berichts
3.6 Veracyte		
74)	1. Wortwahl in diesem Bericht Im Vorbericht des IQWiG ist häufig von "Schaden" durch biomarkerbasierte Tests die Rede, die den Entscheidungsprozess für oder gegen eine Chemotherapie zu sehr vereinfachen und damit in die Irre führen könnten. Biomarker-Tests selbst verursachen keine direkten Nebenwirkungen. Der "Schaden" bezieht sich darauf, dass aufgrund der Testergebnisse möglicherweise der Nutzen einer Chemotherapie nicht eintritt. Ebenso kann eine nicht indizierte Chemotherapie bei ungünstiger Nutzen/Risiko-Abwägung hypothetisch zu einem „Schaden“ führen. Diese Terminologie kann Behandlungsentscheidungen negativ beeinflussen. Bei Patienten, die eine Chemotherapie ablehnen und dann ein Rezidiv erleiden, kann eine solche Wortwahl einen individuellen Fehler suggerieren. Die Entscheidung, sich einer Chemotherapie zu unterziehen, sollte die Patientin gemeinsam ihrem Arzt und in Kenntnis der Sachlage getroffen werden, wobei auch allenfalls nur marginaler Nutzen und individuelle Risikofaktoren zu berücksichtigen sind. Es ist von entscheidender Bedeutung, Daten zu präsentieren, die dazu beitragen, diese Wahrscheinlichkeiten einzugrenzen und in gemeinsamer Abwägung von Nutzen und Risiko personalisierte Behandlungsentscheidungen zu unterstützen. Wir schlagen vor, den Begriff "Schaden" in dem Bericht zu vermeiden	siehe Würdigung in Index 53)
75)	und empfehlen, für den finalen Bericht und dessen klinische Interpretation externe Brustkrebsfachärzt:innen zu konsultieren.	siehe Würdigung in Index 1)
76)	2. Vollständige Berücksichtigung der Nebenwirkungen der Chemotherapie Eine adjuvante Chemotherapie kann zu einer Vielzahl von frühen und späten Langzeittoxizitäten führen, darunter Knochenschwund, Neurotoxizität, neurokognitive Veränderungen, kardiale Toxizität und sekundäre Malignität. Eine der seltensten, aber am meisten gefürchteten Langzeittoxizitäten der adjuvanten Chemotherapie ist die hämatologische Malignität, insbesondere Myelodysplasie (MDS) oder akute myeloische Leukämie (AML). Das Risiko einer	Die in der Stellungnahme adressierten Punkte wurden in der Erörterung unter der „Rolle des Biomarkers bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie“ thematisiert.

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>sekundären Malignität scheint auf eine erhöhte kumulative Dosisbelastung zurückzuführen zu sein. Die meisten Studien berichten über kumulative 5-Jahres Inzidenz von bis zu 1 % (Mayer, 2013).</p> <p>Zu den kurz- und langfristigen Nebenwirkungen der Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen gehören auch Eierstockversagen (mit daraus resultierender Unfruchtbarkeit und sexueller Dysfunktion), Gewichtszunahme, Probleme mit dem Körperbild und psychosoziale Probleme. Jüngere Frauen werden oft in einem Lebensabschnitt mit der Diagnose konfrontiert, in dem die Unterbrechung der Behandlung, einschließlich der Chemotherapie, ihre Rolle im Haushalt und am Arbeitsplatz beeinträchtigt und sie sich Sorgen um ihre Schönheit, ihr Körperbild und ihre Fruchtbarkeit machen. Diese Sorgen können zu der größeren psychosozialen Belastung beitragen, die bei jüngeren Frauen sowohl bei der Diagnose als auch bei der Nachsorge zu beobachten ist. Frauen, die mit der Behandlung in die Wechseljahre kommen, sind möglicherweise besonders gefährdet (Partridge, 2015). Daher ist weltweit anerkannter Stand des Wissens und der ärztlichen Kunst, dass eine Chemotherapie nur bei zu erwartendem zählbarem Nutzen zur Anwendung kommen darf. Der faktenbasierten Abschätzung des individuellen Nutzens kommt daher bei der Behandlungsentscheidung zentrale Bedeutung zu.</p>	<p>siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.3</p> <p>Die Nebenwirkungen der Chemotherapie wurden im Abschnitt zur Nichtunterlegenheitsschwelle thematisiert, siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.5.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
77)	<p>3. Gemeinsame Entscheidungsfindung und Genomik</p> <p>Genomische Tests verbessern die gemeinsame Entscheidungsfindung der Patientin und des behandelnden Arztes / der behandelnden Ärztin. Bei einigen Patientinnen wiegt die (in absoluten Zahlen) limitierte Risikominderung die schweren Nebenwirkungen und Langzeitrisiken der Chemotherapie nicht auf. Genomische Informationen helfen den Patienten, Nutzen und Risiken genauer einzuschätzen, was zu personalisierten und akzeptablen Behandlungsplänen führt. Die Einbeziehung der Genomik ermöglicht eine differenzierte – und damit verbesserte - Entscheidung über die Chemotherapie auf der Grundlage individueller Risikoprofile.</p>	<p>Die in der Stellungnahme adressierten Punkte wurden in der Erörterung unter der „Rolle des Biomarkers bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie“ thematisiert.</p> <p>siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.3</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
78)	<p>4. Die Gleichwertigkeit und Bedeutung von validierten genomischen Tests in der heutigen onkologischen Praxis. Führende onkologische Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) und der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) (Loibl, 2024, Janni, 2024) unterstützen die Gleichwertigkeit der vier klinisch validierten genomischen Tests in der Brustkrebsbehandlung. Sowohl ESMO als auch AGO befürworten diese Tests für Lymphknoten-positive und Lymphknoten-negative Fälle und betonen ihre Rolle bei der Verbesserung der klinischen Entscheidungsfindung und der Personalisierung der Behandlung. Diese konsequente Befürwortung unterstreicht den klinischen Nutzen der Tests und bestätigt ihre Gleichwertigkeit und Bedeutung für die Entscheidungsfindung bei der Chemotherapie und die Optimierung der Patientenergebnisse.</p>	<p>Im Abschlussbericht wurden entsprechende Texte zu beiden Leitlinien in den Abschnitten A4.2.1 und A4.2.2 ergänzt.</p>
79)	<p>Berichtsplan Kapitel 4.4 Seite 19 Anmerkung: Auf Seite 19 des Berichtsplans stellt das IQWiG Folgendes fest: „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.“ Der Berichtsplan enthält keine wissenschaftliche Begründung, warum Prognose-Studien und prospektiv-retrospektive Studien für prämenopausale Patientinnen (Projekt D23-01B) nicht einbezogen werden und warum beide Projekte in dieser Hinsicht unterschiedlich behandelt werden. Für das Projekt D23-01A (Lymphknoten-positive Patientinnen) ist eine wissenschaftliche Begründung für den Einschluss von Prognose- und prospektiv-retrospektiven Studien erforderlich und für das Projekt D23-01B (prämenopausale Patientinnen) ebenso eine wissenschaftliche Begründung für den Nicht-Einschluss der Daten zu Prognose- und prospektiv-retrospektiven Studien oder besser eine solche Begründung für das Projekt D23-01B und den Einschluss dieser Arten von Studien. Dies ist erforderlich, um beide Projekte auf demselben Evidenzniveau durchzuführen. In Bezug auf das Projekt D23-01B zu prämenopausalen Patientinnen möchten wir unsere Besorgnis darüber zum Ausdruck bringen, dass dieses Protokoll nicht mit der Methodik übereinstimmt, die für den Rapid Report D19-01 gewählt wurde, der die Grundlage der aktuellen Kostenerstattung ist. Mit anderen Worten: Es besteht die Gefahr, dass eine Entscheidung auf einer anderen und restriktiveren Evidenzsynthese beruht als die ursprüngliche Erstattungsentscheidung und dass prämenopausale Patientinnen ungleich behandelt werden.</p>	<p>Die in der Stellungnahme adressierten Punkte wurden im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.7 thematisiert. Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Prognose-Studien und prospektiv-retrospektive Studien für prämenopausale Patientinnen werden in Projekt D23-01B ebenso wie in Projekt D23-01A einbezogen, um dem G-BA eine der ursprünglichen Erstattungsentscheidung entsprechende Evidenzbasis zu übermitteln.</p> <p>Ergänzung eines Kapitel 4.5 Ergänzende Darstellung von Prognosestudien für prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphnotenbefall (Projekt D23-01B) analog zu 4.4 Ergänzende Darstellung von Prognosestudien für Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A):</p> <p>Auf dieser Grundlage sollte das Institut die Publikation von Jensen et al. einbeziehen, aus der sich für den Erstattungsbeschluss des G-BA relevante Ergebnisse ergeben:</p> <p>Der ROR-Score war hoch prognostisch (unadjustierte HR, 1,23; 95% CI, 1,09 bis 1,39, P < 0,001 für einen 10-Punkte-Unterschied) für das krankheitsfreie Überleben DFS in der nicht mit Chemotherapie behandelten Gruppe.</p> <p>Der ROR-Score war in der unbehandelten Gruppe prognostisch für das Gesamtüberleben, und die 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten betragen 63 % (95 % Konfidenzintervall (KI) 45-76), 38 % (95 % KI 22-54) und 30 % (95 % KI 17-43) für niedrige, mittlere bzw. hohe ROR-Scores.</p>	
80)	<p>Vorbericht Kapitel 3 Seite 5 Anmerkung: Die Projekte D14-01 und der Rapid Report D19-01 wurden nicht dezidiert in Hinblick auf die hier in Rede stehenden Populationen Lymphknotenpositiv und prämenopausal durchgeführt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Suche nach Prognosestudien, prospektiv-retrospektiven Studien und Konkordanzstudien sollte vom Startzeitpunkt der Suchen in den Projekten D14-01 und der Rapid Report D19-01 bis heute für die Populationen Lymphknoten-positiv und prämenopausal durchgeführt werden.</p>	<p>Die früheren Informationsbeschaffungen eignen sich auch für die aktuellen Fragestellungen, da in der bibliografischen Suche keine Einschränkungen hinsichtlich Menopausenstatus und Lymphknotenbefall vorgenommen worden waren. Die mit E1 ausgeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Eignung für diesen Bericht geprüft. Konkordanzstudien werden in diesem Bericht nicht mehr herangezogen.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
81)	<p>Vorbericht Kapitel 4.2.1.1 Seite 9 Anmerkung: In dem vorläufigen Bericht wird die Anwendung der Ovarialsuppression bei prämenopausalen Frauen in der MINDACT-Studie falsch dargestellt:</p>	<p>In den Publikationen zur Studie MINDACT sind Angaben dazu berichtet, bei wie vielen Patientinnen eine OFS durch die Gabe von LHRH-Analoga induziert wurde. Es wird jedoch nicht berichtet, bei wie vielen</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>"Bei prämenopausalen Patientinnen war die temporäre oder endgültige Suppression der Ovarialfunktion (Ovarian Function Suppression [OFS]) obligatorisch (bei temporärer Suppression bis zum 50. Lebensjahr). OFS konnte durch eine Operation (Ovarektomie), ovariäre Radiotherapie oder die Gabe von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoge induziert werden.“ (IQWiG, 2024). Die Unterdrückung der Eierstöckfunktion war in der Studie nicht obligatorisch und wurde nur bei 20 % der prämenopausalen Patientinnen eingesetzt (Piccart, 2021).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Korrigieren Sie bitte diesbezüglich die Beschreibung der MINDACT-Studie und vermerken Sie bitte, dass die Verwendung von OFS in der MINDACT-Studie gering war.</p>	<p>Patientinnen eine OFS durch Operation (Ovarektomie) oder ovariäre Radiotherapie induziert wurde. Dadurch ist der Anteil aller Patientinnen mit einer induzierten OFS unbekannt. Die in der Stellungnahme adressierten OFS-Effekte wurden in der Erörterung unter der „Rolle der ovariären Funktionssuppression“ thematisiert. siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.2 Die entsprechende Textstelle wurde im Abschlussbericht in Abschnitt 4.2.1.1 überarbeitet.</p>
82)	<p>Vorbericht Kapitel 5 Seite 41</p> <p><u>Anmerkung:</u> Prosigna ist als Prognoseinstrument für das Rezidivrisiko bei postmenopausalen Patientinnen indiziert. Jüngste Studien haben jedoch den prognostischen Wert des ROR-Scores und den prognostischen und prädiktiven Wert der intrinsischen Prediction Analysis of Microarray 50 (PAM50) Subtypen, wie sie von Prosigna bereitgestellt werden, bei prämenopausalen Patientinnen untersucht.</p> <p>Im Vorbericht werden auf Seite 41 die Packungsbeilage und die Einschränkungen in Bezug auf die Patientenpopulationen von Prosigna erörtert, während die Packungsbeilagen von Mammaprint und Oncotype DX nicht unter die Lupe genommen werden. Die Einschränkungen von Prosigna ergeben sich aus der Qualität des Entwicklungspfad für Prosigna und den Vorgaben der Zulassungsbehörden für die Validierung des Assays in bestimmten postmenopausalen Populationen. Wie bereits erwähnt, liefern umfangreiche retrospektive Analysen von prospektiven randomisierten Studien auch für die prämenopausale Population umfangreiche Validierungsdaten, auch wenn diese noch nicht formell in die Packungsbeilage/Anwendungshinweise aufgenommen wurden (Lundgren, 2022, Brown, 2023, Jensen, 2018, Pu, 2020, Liu, 2016, Ohnstad 2017). Die laufende Datenentwicklung des Prosigna-Tests ist umfangreich.</p>	<p>Packungsbeilagen wurden lediglich ergänzend daraufhin gesichtet, ob diese zur Einordnung der Ergebnisse der Nutzenbewertung dienlich sind. Eine systematische Erfassung und Vollständigkeit wurde nicht angestrebt, da eine Packungsbeilage keine Evidenz darstellt.</p> <p>Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
83)	<p>Im Zusammenhang mit der Einstufung des Arbeitsergebnisses und in Anbetracht des Rapid Report D19-01 wird EMIT-1, eine kürzlich veröffentlichte große Registerstudie, eine Validierung der Ergebnisse bei Nutzung von Prosigna in einer prä- und postmenopausalen Kohorte liefern (Ohnstad, 2024). In der EXPERT-Studie wird Prosigna als Leitfaden für die Deeskalation der</p>	<p>Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>brusterhaltenden Bestrahlung bei luminaler Erkrankung mit geringem Risiko untersucht; die Studie bewertet zwar keine systemische Therapie, wird aber eine zusätzliche Validierung für die Prognose bei Erkrankungen mit geringem Risiko liefern (EXPERT, 2024). Die aussagekräftigsten Daten stammen aus den beiden Studien der OPTIMA-Studiengruppe: OPTIMA prelim und OPTIMA-main. Die OPTIMA-Prelim-Studie ist die einzige Studie, die Oncotype DX, Prosigna (PAM50), MammaPrint, MammaTyper, NexCourse Breast (IHC4-AQUA) und konventionelles IHC4 in einer prospektiven randomisierten klinischen Studie untersucht (Stein, 2016). Die Publikation von Bartlett et al. unterstützt die D19-01-Schlussfolgerung, dass diese Tests "weitgehend gleichwertige Risikoinformationen in einer Population" liefern, obwohl die Ergebnisse einzelner Patientinnen "unterschiedliche Risikokategorien" liefern können (Bartlett, 2016). In der OPTIMA-Hauptstudie wird ein chemoendokriner Kontrollarm im Vergleich zu einem genomisch gesteuerten Prosigna-Arm für die adjuvante Therapie bei prä- und postmenopausalen Hochrisikopatientinnen untersucht. Diese Studie ist hinsichtlich des Prosigna-Ergebnisses und des Behandlungsarms verblindet. Außerdem ist bei prämenopausalen Patientinnen eine Suppression der Ovarialfunktion vorgeschrieben. Folglich werden viele der in den RxPONDER-, TAILORx- und MINDACT-Studien festgestellten Verzerrungen vermieden. Der Chemotherapie-Nutzens bei prämenopausalen Patientinnen, die eine aggressive endokrine Therapie erhalten, wird untersucht. Es wird erwartet, dass diese Studie in den nächsten zwei Jahren erste Ergebnisse liefert. Die Daten werden die Ausweitung der IFU von Prosigna auf prämenopausale Frauen und robuste prospektive Daten für einen Lymphknotenbefall von bis zu N2 (bis zu 4 to 9 + Lymphknoten) unterstützen.</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p>
84)	<p>Diese Studien verdeutlichen den dynamischen Charakter des Bereichs der prognostischen und prädiktiven Biomarker für Brustkrebs. Diese Dynamik spricht dafür, den vom IQWiG im Rapid Report verwendeten Rahmen beizubehalten und sich nicht ausschließlich auf RCTs zu konzentrieren.</p>	<p>In beiden Projekten erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis von RCTs, da diese, im Gegensatz zu Prognosestudien, Evidenz zu den hier relevanten prädiktiven Fragestellungen liefern können (Nutzenbewertungen von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie). Prognosestudien werden ergänzend dargestellt.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
85)	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>siehe Würdigung in Index 82)</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Das Institut möge in Anbetracht dieser Ausführungen das Kapitel 5 "Einordnung des Arbeitsergebnisses" überdenken, insbesondere in Bezug auf konsistente Analyse aller Packungsbeilagen der in diesen HTA einbezogenen Produkte.	
86)	<p>Vorbericht Kapitel 5, Seiten 42-43</p> <p><u>Anmerkung:</u> Möglicher Nutzen von Biomarkern für Patienten mit Lymphknotenbefall (D23-01A): Die Studie RxPONDER wurde konzipiert, um zu zeigen, dass der Nutzen der Chemotherapie mit dem RS interagiert. Es handelte sich nicht um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie. Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht. Obwohl bei Patienten mit einem RS <= 25 kein Nutzen der Chemotherapie festgestellt wurde, beweist dies nicht, dass bei Patienten mit einem RS > 25 ein Nutzen der Chemotherapie zu beobachten ist. Der Hersteller stützt seine prädiktive Aussage auf retrospektive Analysen von RCTs (insbesondere SWOG8814, die das Institut nicht zitiert) und die Oxford-Metaanalysen. (https://www.oncotypeiq.com/en-gb/breast-cancer/healthcare-professionals/oncotype-dx-breast-recurrence-score/prognostic-vs-predictive#) (Albain, 2010; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative). Dies liefert die wissenschaftliche Rechtfertigung für die Berücksichtigung aller klinischen Nachweise bei der Bewertung des klinischen Nutzens von GEP-Tests, denn prospektive RCTs stehen nicht für sich allein.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Aussage "Nicht-Unterlegenheit wurde nachgewiesen" und „prädiktive Anwendung des Biomarkers durch RCT-Evidenz gestützt“ in Tabelle 12 sind auf Korrektheit zu überprüfen, denn RxPONDER war keine Nicht-Unterlegenheitsstudie und hat ihren primären Endpunkt verfehlt. Retrospektive Analysen prospektiv durchgeführter RCTs für alle GEPs (wie auch im Kommentar zum Berichtsplan, Kapitel 4.4, Seite 19 gefordert) sollten die Erkenntnisse aus RCTs ergänzen und dem G-BA eine konsistente Entscheidungsbasis geben.</p>	<p>Die im Berichtsplan beschriebene Untersuchung der Nichtunterlegenheit ist – auch wenn sie nicht während der Studienplanung der eingeschlossenen Studien angelegt war – für diesen Bericht vorab spezifiziert und die Ergebnisse daher belastbar. Die Aussagen „Nicht-Unterlegenheit wurde nachgewiesen“ und „prädiktive Anwendung des Biomarkers durch RCT-Evidenz gestützt“ beziehen sich auf die Interpretation der Auswertungen in Bezug auf die Fragestellung des Berichts und nicht auf die Interpretation der Auswertungen innerhalb der eingeschlossenen Studien.</p> <p>Die alleinige Berücksichtigung von RCTs entspricht der vorab festgelegten Methodik des Berichts.</p> <p>Für Patientinnen mit einem RS > 25 wird in Tabelle 13 keine Aussage zur Anwendung des Biomarkers zur Entscheidungsfindung gemacht. Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
87)	<p>Vorbericht Kapitel 5 Seite 45-46</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der Abschnitt über die ovarielle Suppression und die Analysen der eingeschlossenen Studien bespricht nicht den wichtigen Aspekt, bei wie vielen Teilnehmern einer Studie eine ovarielle Suppression vorgenommen wurde und wie diese Unterschiede der Handhabung die Studienergebnisse beeinflussen.</p>	<p>Die in der Stellungnahme adressierten Punkte wurden in der Erörterung unter der „Rolle der ovariellen Funktionssuppression“ thematisiert. siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.2</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Bemerkenswert an den Studien TAILORx als auch RxPONDER für den deutschen Versorgungsbereich ist, dass ein deutlich geringerer Anteil der Patientinnen als in Europa und Deutschland eine optimierte endokrine Therapie im Sinne der ovariellen Suppression erhielt. Ob Oncotype DX einen zunehmenden Chemotherapie-Nutzen durch Ovarialablation oder direkte Krebszellzytotoxizität vorhersagt, ist nicht geklärt und muss weiter untersucht werden (Müller, 2023).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Fügen Sie bitte eine Analyse bei, wie der Anteil von Studienteilnehmern mit ovarieller Suppression sich auf die Studienergebnisse auswirkt.</p>	<p>Die geforderte Analyse fällt nicht unter die Fragestellungen des vorliegenden Berichts.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
88)	<p>Vorbericht Kapitel A2.4.2 Seite 66</p> <p><u>Anmerkung:</u> Da Prognosestudien eine wesentliche Grundlage der Erstattungsentscheidung des G-BA waren, kann der folgenden Einschätzung des Instituts nicht gefolgt werden: „Da Prognosestudien im Projekt D23-01A von nachrangiger Bedeutung sind, wurde auf eine Suche nach diesem Studientyp in Studienregistern verzichtet.“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Literaturrecherche nach Prognosestudien, prospektiven-retrospektiven Studien und Konkordanzstudien ist vom Startzeitpunkt der Suchen in den Projekten D14-01 und Rapid Report D19-01 für die Populationen prämenopausal und Lymphknoten-positiv durchzuführen.</p>	<p>Die in der Stellungnahme adressierten Punkte wurden im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.7 thematisiert.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
89)	<p><u>Anmerkung:</u> Die Biomarker sind im ergänzenden Material auf Seite 5 namentlich aufgeführt: https://www.annalsofncology.org/cms/10.1016/j.annonc.2023.11.016/attachment/ae650dfd-cedf-47e9-b303-96d0d731b1b0/mmc1.pdf</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In der ESMO-Leitlinie heißt es wie folgt: "Gene expression assays (e.g. EndoPredict, MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna and others) have been introduced in many countries for prognostic assessment of HR-positive, HER2-negative breast cancer. The assays differ in terms of genes as well as technology, but all can identify a low- to intermediate-risk group that might not benefit from adjuvant chemotherapy (ChT)." (Loibl, 2024)</p>	<p>Im Abschlussbericht wurden entsprechende Texte zu den Leitlinien in den Abschnitten A4.2.1 und A4.2.2 ergänzt.</p>
90)	<p>Vorbericht Kapitel A6 (Neu) Seite 111</p> <p><u>Anmerkung:</u> Es gibt einschlägige Prognose- und prospektiv-retrospektive Studien, die für diesen Bericht relevant sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Bei prämenopausalen Hochrisikopatientinnen mit Luminal-B-Tumoren beobachteten Jensen et al. eine statistisch signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens durch eine Chemotherapie auf der Grundlage von PAM50.</p> <p>Eine prospektiv-retrospektive Studie von Pu et al. zeigte, dass intrinsische PAM50-Subtypen unabhängig vom Menopausenstatus prognostisch für das Langzeitüberleben bei Brustkrebs im Frühstadium sind. Bei Lymphknoten-positiven Patientinnen lagen die entsprechenden 10-Jahres-Ereignisraten bei 19 %, 36 % und 44 % (P = 0,02) (Pu, 2020).</p> <p>Eine prospektiv-retrospektive Studie auf der Grundlage von SOFT zeigt, dass der Prosigna ROR-Risikoscore bei prämenopausalen Frauen eine prognostische Bedeutung hat. In der Gesamtkohorte betrug das rezidivfreie Überleben für Patientinnen mit niedrigem, mittlerem und hohem ROR 96,2 % (CI, 94,3-98,2), 91,4 % (CI, 87,8-95,2) bzw. 76,1 % (CI, 71,8-80,7). Bei Lymphknoten-negativem Brustkrebs (n=720, 67,5 % der Gesamtstudie) betrug das Hazard Ratio für das fernere Rezidiv-freie Überleben zwischen Patientinnen mit hohem und niedrigem Risiko 3,8, 95 % CI 1,7-8,4 (Brown, 2023).</p> <p>Diese Studien belegen den prognostischen Wert des Prosigna RORScores und der intrinsischen PAM50-Subtypen für die Auswahl der adjuvanten endokrinen Therapie und der Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs.</p>	
91)	<p>Kapitel A7.2 Seite 115 <u>Anmerkung / Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Studie 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. schließt 437 Patientinnen ein und kann daher nicht aus Grund P7 (Studiengröße mindestens 200 Patientinnen) ausgeschlossen werden.</p>	<p>Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
92)	<p>A7.3 Liste der ausgeschlossenen Prognosestudien Seite 115 <u>Anmerkung / Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Studie von Lundgren et al. sollte nicht aufgrund von E2 (oder eher P2) ausgeschlossen werden: "Das primäre Ziel dieser Studie war es, den prognostischen Wert der intrinsischen Subtypen von PAM50 und des ROR-Scores bei prämenopausalen Patientinnen mit ER+/HER2-Tumoren zu untersuchen."</p>	<p>Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
93)	<p>A7.3 Liste der ausgeschlossenen Prognosestudien Seite 115 <u>Anmerkung / Vorgeschlagene Änderung:</u> 25. 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.=> 74% sind</p>	<p>Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Lymphknoten-positiv bei duktalem BC. Da es eine Untergruppenanalyse für die knotenpositive Population gibt, muss diese Veröffentlichung einbezogen werden:</p> <p>"Twenty-six percent of the node-positive patients were classified as low ROR (n = 359) with a DR risk of 3.5% (95% confidence interval [CI], 1.9% to 6.1%) versus a DR risk of 22.1% (95% CI, 18.6% to 25.8%) at 10 years for patients classified as high ROR (n = 648)." (Laenkholm AV et al. 2020)</p>	
94)	<p>A7.3 Liste der ausgeschlossenen Prognosestudien Seite 131 <u>Anmerkung / Vorgeslagene Änderung:</u> Die Patientenzahl ist > 200, daher kann die Veröffentlichung von Lundgren et al. nicht ausgeschlossen werden: Prognostische Analysen nach PAM50-Subtypen und ROR-Score-Kategorien (n=236) Prädiktive Analysen bei luminalen PAM50-Tumoren (n=217) Prognostische Analysen und Übereinstimmungsanalysen zwischen intrinsischer und Surrogat-Subtypisierung (n=207)".</p>	<p>Eine Würdigung von den in den Stellungnahmen aufgeführten Studien findet sich in Tabelle 44 im Abschlussbericht.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
3.7 Verband der Diagnostica-Industrie e. V. (VDGH)		
95)	<p>Der Verband der Diagnostica-Industrie adressiert mit der Stellungnahme generelle Aspekte zur vorläufigen Nutzenbewertung in Form des Vorberichts "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". Dezierte Stellungnahmen der betroffenen Unternehmen erhalten Sie separat.</p>	<p>zur Kenntnis genommen</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
96)	<p>1. Wortwahl des vorliegenden Berichts Zunächst sind zwei allgemeine Anmerkungen zur Wortwahl innerhalb des Vorberichts zu machen, da durch diese Wortwahl das Fazit verzerrt wird.</p> <p>1.1 „Schaden“ von biomarkerbasierten Tests So verwendet das IQWiG in seinem Vorbericht mehrfach die Formulierung eines „Schadens“ durch die Anwendung biomarkerbasierter Tests, wodurch vor allem in den verkürzten zusammenfassenden Nutzensaussagen eine falsche Interpretation des tatsächlichen Ergebnisses begünstigt wird. Es ist nachvollziehbar, dass sich das IQWiG am üblichen Vorgehen der Nutzenbewertung orientiert und im Vorbericht allgemein zwischen „Schaden“ und „Nutzen“ der biomarkerbasierten Tests unterscheidet. Bei diesem Vorgehen bleibt jedoch unberücksichtigt, dass ein Test niemals die alleinige Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine Chemotherapie darstellen soll, sondern immer in der Gesamtbetrachtung und mit Würdigung von verschiedenen anderen Aspekten die Entscheidungsfindung unterstützen soll.</p>	<p>siehe Würdigung in Index 53)</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Entsprechend greift die pauschalisierte Aussage des „Schadens einer biomarkerbasierte(n) Entscheidung gegen eine Chemotherapie“ [1] zu kurz.</p> <p>Des Weiteren möchten wir richtigstellen, dass durch die Anwendung eines Biomarkertest keine direkten Nebenwirkungen entstehen, also kein Schaden verknüpft ist. Der potenzielle Schaden, der hier gemeint ist, bezieht sich allein darauf, dass eine Patientin, die sich gegen eine Chemotherapie entscheidet, obwohl sie einen Nutzen gehabt hätte, indirekt dadurch einen Schaden erleidet. Unter Berücksichtigung der Vereinfachung, dass ein bestimmter Testwert ohne weitere Faktoren eine einfache Ja/Nein-Entscheidung zur Folge hat, ist das Ergebnis vom IQWiG für eine Teilpopulation zwar korrekt dargestellt, stellt aber die tatsächliche Therapieentscheidungssituation missverständlich vereinfacht dar. Dies wird dadurch verstärkt, dass keine weitere Differenzierung nach Testergebnis-Kategorie und klinischem Risiko vorgenommen wird, was jedoch der klinischen Praxis entspricht.</p> <p>Aufgrund der Formulierung eines „Schadens“ kann die Darstellung im IQWiG-Bericht jedoch zu einer ebenfalls negativen Therapieentscheidung führen, bzw. den Patientinnen eine wichtige Entscheidungshilfe nehmen. Der VdGH möchte dies im Folgenden gerne erläutern.</p> <p>Die Erfahrungsberichte von Betroffenen, auf die das IQWiG auf Seite 3 des Vorberichts referenziert, zeigen, wie schwierig die Erkrankung für die Betroffenen ist und wie sehr die Patientinnen auf eine gute Beratung auch in Bezug auf die Therapieentscheidung angewiesen sind. Eine absolute Sicherheit gibt es nicht, weder in Bezug auf Nutzen noch auf Schaden einer Therapie oder Verzicht einer Therapie. Ein Biomarkertest ermöglicht jedoch, die Wahrscheinlichkeiten etwas einzugrenzen und somit den Patientinnen eine echte Hilfe zu sein. Eine Betroffene bringt die Schwierigkeit der Patientinnen gut auf den Punkt:</p> <p>„Heilung kann niemals zugesichert werden. Sie ist immer erhofft und erwünscht und in vielen Fällen statistisch gesehen durchaus möglich. Aber das Risiko einer Wiedererkrankung oder Neuerkrankung bleibt immer bestehen“</p> <p>Die Aussage im Vorbericht, dass prämenopausale Patientinnen und Patientinnen ≤ 50 Jahre einen potenziellen „Schaden“ haben, suggeriert, dass der signifikante Vorteil der chemoendokrinen Therapie gegenüber der endokrinen Therapie, der bei diesen Patientinnen und zusätzlich einem entsprechenden Testergebnis gesehen wurde, dazu führt, dass die Patientinnen einen Fehler machen, wenn sie sich gegen die Chemotherapie entscheiden, bzw. dass sie es selbst „schuld sind“, wenn sie sich gegen eine Chemotherapie entscheiden und dann ein Rezidiv erleiden. Im Sinne der Patientinnen halten wir diese Formulierung daher für problematisch, da der Chemotherapienutzen in vielen Fällen nur einige Prozentpunkte beträgt. Die Therapieentscheidung fällt</p>	

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>daher zwischen Patientin und Behandler im beratenden, partizipative, nicht-direktiven, Dialog. An dessen Ende soll die Patientin fähig sein, eine Nutzen-Schaden Analyse durchzuführen und eine Entscheidung zu treffen. Diese individualisierte Entscheidung erfolgt dabei immer im Zusammenspiel aller vorliegenden Faktoren – aus diesem Grund bringt eine differenzierte Auskunft über den Nutzen einer Chemotherapie einen deutlichen Mehrwert für Arzt und Patient.</p> <p>Für den respektvollen Umgang mit den Patientinnen ist es wichtig, klarzustellen, dass es keine Sicherheit gibt und es immer eine individuelle Entscheidung ohne Garantien ist. In dem Patientengespräch wird auch der potenzielle Nutzen einer Chemotherapie nicht verschwiegen. Die Frage, die sich stellt, ist nicht, ob es ein Testergebnis gibt, dass mit 100%iger Sicherheit aussagt, ob eine Chemotherapie einen Vor- oder Nachteil hat, weil es eine solche Sicherheit nicht geben kann. Die Frage ist vielmehr: sind die Daten geeignet– weil ausreichend validiert – die individuellen Wahrscheinlichkeiten einzugrenzen, Gruppen zu differenzieren und die schwierige Therapieentscheidung zu unterstützen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Im Bericht sollte daher das irreführende Wort „Schaden“ vermieden werden. Die entsprechende Wortwahl ist stärker zu differenzieren, um den Sachverhalt korrekt abzubilden – beispielsweise:</p> <p>Die ausschließlich biomarkerbasierte Entscheidung gegen eine Chemotherapie im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben ist potenziell zum Nachteil der Patientinnen in Gruppe X</p>	
97)	<p>Nach Aussage des IQWiG wurde der Vorbericht ohne Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Wir möchten anregen und empfehlen, zumindest für die Formulierung des Fazits/der abschließenden Bewertung und deren klinischer Einordnung die Meinung von Fachexperten heranzuziehen.</p>	siehe Würdigung in Index 1)
98)	<p>2. Endpunkte: 2. 1 Gesamtüberleben als wichtigster Endpunkt: Rationale für die Betonung des Gesamtüberlebens: Das primäre Ziel der Tumorthherapie sollte in erster Linie die Verlängerung des Lebens sein und nicht nur die Vermeidung weniger schwerwiegender Ereignissen wie DCIS (duktales Karzinom in situ) oder Lokalrezidive. Diese geringfügigen Ereignisse, die im krankheitsfreien Überleben enthalten sind, sind in der Regel nicht tödlich und können mit weniger aggressiven Therapien wirksam behandelt werden. Daher ist die hohe Belastung durch die Chemotherapie - die durch ihre erheblichen physischen und psychischen Nebenwirkungen gekennzeichnet ist - möglicherweise nicht gerechtfertigt, wenn sie in erster Linie Ereignisse verhindert, die sich im Allgemeinen nicht auf das Gesamtüberleben auswirken. Durch die Priorisierung des Gesamtüberlebens wird sichergestellt,</p>	siehe Würdigung in Index 2) und Index 8)

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>dass sich die Behandlungsentscheidungen auf die wichtigsten Ergebnisse für die Patienten, das Überleben, konzentrieren und letztlich die Lebensqualität und die Lebenserwartung verbessern.</p>	
99)	<p>2.2 Vollumfängliche Berücksichtigung von Nebenwirkungen der Chemotherapie</p> <p>Der Vorbericht des IQWiG legt dar, warum die im Rahmen der Studien erfolgte Erfassung von Nebenwirkungen nicht den Anforderungen an die Nutzenbewertung genügt. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar, allerdings ist auch anzumerken, dass das primäre Ziel der Studien nicht in der vergleichenden Betrachtung Nebenwirkungsprofilen bestand.</p> <p>Die Nebenwirkungen von Chemotherapien sind bekannt, mit dem im Vorbericht gewählten Vorgehen werden jedoch nur schwere Nebenwirkungen berücksichtigt</p> <p>Endokrine und chemotherapeutische Behandlungen zählen seit langem zum Behandlungsstandard beim Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom. Entsprechend gut charakterisiert ist das jeweilige Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil der verschiedenen Wirkstoffe bzw. Substanzklassen. Dabei ist es unzweifelhaft, dass eine zusätzliche Chemotherapie die Patientinnen im Vergleich zu einer rein endokrinen Therapie einer stärkeren Belastung aussetzt.</p> <p>Entsprechend geht es bei der Therapieentscheidung zur zusätzlichen Chemotherapie immer um die Abwägung des potenziellen Nutzens gegenüber der möglichen Toxizität („Schaden“). Der Grundgedanke bei biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie besteht zum einen darin, diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die keinen oder nur einen geringen Nutzen aus einer zusätzlichen Chemotherapie ziehen können und dadurch die Behandlungsbelastung zu reduzieren und mögliche Toxizität zu vermeiden. Zum anderen kann durch biomarkerbasierte Tests der erwartete Nutzen einer Chemotherapie quantifiziert werden.</p> <p>Die Abwägung des potenziellen Nutzens gegenüber der möglichen Toxizität wird immer von verschiedenen, klinischen und patientenindividuellen Faktoren beeinflusst. Ein objektives Maß dafür, welche Relation von potenziellem Nutzen und erwarteter Toxizität für eine Patientin akzeptabel ist, lässt sich nicht definieren.</p> <p>Typische Langzeittoxizitäten von Chemotherapien sind Kardiomyopathien, periphere Neurotoxizität, die Beeinträchtigung neurokognitiver Funktionen, eine Beeinflussung der Fertilität und die Entwicklung sekundärer Malignitäten; insgesamt können Chemotherapien aber auch Einfluss auf psychosoziale Faktoren haben [2]. Langfristig kann die kardiovaskuläre Toxizität dabei ein konkurrierendes Risiko zum Gesamtüberleben darstellen [3, 4]. Von Patientinnen unmittelbar wahrgenommen werden periphere Neurotoxizitäten. Im Rahmen eines Reviews, welches sich auf</p>	<p>Die in der Stellungnahme adressierten Punkte zu Nebenwirkungen der Chemotherapie wurden im Abschnitt zur Nichtunterlegenheitsschwelle thematisiert, siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.5</p> <p>Weitere in der Stellungnahme adressierte Punkte wurden in der Erörterung unter der „Rolle des Biomarkers bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie“ thematisiert, siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.3</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität fokussiert, werden allein für diese Art der Nebenwirkungen hohe Langzeitraten berichtet [5]. Diese haben zwar nicht zwingend einen hohen Schweregrad, können den Alltag und die Lebensqualität der Patientinnen dennoch beeinflussen. Demnach liegen bei bis zu 39 % der mit Paclitaxel behandelten Patientinnen auch nach 3 Jahren noch objektive neurologische Anomalien vor [5]. Mit Oxaliplatin werden auch nach 2 Jahren noch bei 15 % der Patientinnen neurotoxische Symptome berichtet [5]. Für Cisplatin werden bis zu 20 % persistierende sensorischen Neuropathien genannt [5]. Natürlich wird im klinischen Alltag versucht diese Nebenwirkungen durch die Intensität und Wahl des Chemotherapieprogramms sowie Begleitmaßnahmen zu minimieren. Dennoch zeigt sich auch in klinischen Studien immer wieder, dass ein relevanter Anteil an Patienten eine chemotherapeutische Behandlung auf Grund von akuter Toxizität abbricht. Nur weil sich eine Patientin also für eine Chemotherapie entscheidet, bedeutet dies nicht, dass diese auch zu Ende geführt wird und somit den erwarteten Vorteil im Hinblick auf das (krankheitsfreie) Überleben erbringen kann. Wo immer möglich sollte daher auf die zusätzliche Belastung durch eine Chemotherapie verzichtet werden.</p> <p>Dieses Spannungsfeld sollte in der Auswertung des IQWiG stärker Berücksichtigung finden, auch wenn eine methodisch saubere Objektivierung dieses Aspekts auf Grund der Vielzahl an möglichen Ausprägungen sowie subjektiven Wahrnehmung der Toxizität herausfordernd erscheint. Beispielsweise wird eine instrumentenspielende Musikerin das Risiko einer permanenten Polyneuropathie anders einschätzen als die ältere Dame im Ruhestand.</p>	
100)	<p>3. Grenzen der strikten Nichtunterlegenheitsbewertung Bedeutung der individuellen Risikobewertung des Patienten und des Ermessensspielraums des Arztes: Strenge Nichtunterlegenheitsbewertungen übersehen oft den nuancierten, individuellen Ansatz, der bei der klinischen Entscheidungsfindung erforderlich ist. Genomische Tests sollen klinische Risikofaktoren und ärztliches Fachwissen ergänzen, nicht ersetzen. Ärzte nutzen genomische Informationen in Verbindung mit anderen klinischen Indikatoren, um fundierte Behandlungsentscheidungen zu treffen, die auf das individuelle Risikoprofil eines jeden Patienten zugeschnitten sind. Indem sie diesen ergänzenden Nutzen außer Acht lassen, werden Nichtunterlegenheitsbewertungen der realen Anwendbarkeit und Flexibilität, die biomarkerbasierte Tests in der personalisierten Medizin bieten, nicht gerecht. Der Ermessensspielraum des Arztes, der sich auf genomische Daten stützt, ist entscheidend für die Optimierung der Behandlungsergebnisse im Einzelfall.</p> <p>Beispielsweise wird im Vorbericht des IQWiG die schwere Toxizität indirekt mittels der gewählten Nichtunterlegenheitsschwelle einer Risikodifferenz von 3 % beim krankheitsfreien Überleben nach 10</p>	<p>Für die wissenschaftliche Bewertung ist eine prospektiv festgelegte Nichtunterlegenheitsschwelle erforderlich, siehe D18-01 Anhang B für die Herleitung der Nichtunterlegenheitsschwelle, siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.5.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Jahren berücksichtigt, wobei der Schwellenwert auf einer Publikation der American Society of Clinical Oncology beruht [6]. Demnach haben verschiedene Studien ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit tödlicher, lebensbedrohlicher oder dauerhaft lebensverändernder Vergiftungen bei gesunden Frauen, die an einer prospektiven Studie teilnehmen, bei mindestens („at least“) 2 bis 3 % liegt [6]. Der im Vorbericht genutzte Schwellenwert von 3 % ist daher zum einen eher als konservativ einzuschätzen und berücksichtigt zum anderen nur schwere Toxizität. Das Vorgehen des IQWiG definiert die Nichtunterlegenheitsschwelle als den Vorteil im krankheitsfreien Überleben, der dem angenommenen Nachteil in der (schweren) Toxizität von 3 % entspricht.</p> <p>Aus einer methodisch, formalen und objektivierenden Bewertungsperspektive ist dieses Vorgehen nicht zu beanstanden. In der klinischen Realität und im Kontext der patientenindividuellen Entscheidungsfindung ist diese ausgleichende „schwarz-weiß“ Betrachtung jedoch zu einfach und die Rate an schweren und lebensbeeinträchtigenden Nebenwirkungen ist mit 3 % eher niedrig geschätzt.</p>	
101)	<p>4. Gemeinsame Entscheidungsfindung und der Wert der Genomik Informierte Entscheidungen mit Hilfe genomischer Informationen verbessern: Die gemeinsame Entscheidungsfindung ist ein grundlegender Aspekt der modernen Onkologie, bei der die Patienten aktiv an ihren Behandlungsentscheidungen beteiligt werden. Genomische Tests liefern zusätzliche, wertvolle Informationen, die Patienten und Ärzte in die Lage versetzen, fundiertere Entscheidungen zu treffen. Für manche Patienten rechtfertigt eine absolute Risikominderung von 3 oder 5 % möglicherweise nicht die starken Nebenwirkungen und die Beeinträchtigung der Lebensqualität, die mit einer Chemotherapie einhergehen. Die Bereitstellung umfassender genomischer Erkenntnisse ermöglicht es den Patienten, Nutzen und Risiken einer Chemotherapie genauer abzuwägen, was zu individuelleren und akzeptableren Behandlungsplänen führt. Die Möglichkeit, eine Chemotherapie auf der Grundlage eines differenzierten Verständnisses des individuellen Risikos zu wählen oder darauf zu verzichten, ist ein wesentlicher Vorteil der Integration der Genomik in die Krebsbehandlung.</p>	<p>Die in der Stellungnahme adressierten Punkte wurden in der Erörterung unter der „Rolle des Biomarkers bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie“ thematisiert, siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.3.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
102)	<p>5. Leitlinienempfehlungen und Expertenkonsens Abgleich mit führenden Onkologie-Leitlinien: Alle vier Genomtests werden von renommierten Leitlinien wie denen der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) und der ESMO (European Society for Medical Oncology) unterstützt (7, 8). In diesen Leitlinien wird der Wert der Genomik für die Verbesserung der klinischen Entscheidungsfindung und die Personalisierung von Behandlungsplänen anerkannt. Dennoch wird in dem Bericht angeführt, dass die positiven Empfehlungen nicht mit der Bewertung des IQWiG verglichen werden können, da die</p>	<p>Im Abschlussbericht wurden entsprechende Texte zu den Leitlinien in den Abschnitten A4.2.1 und A4.2.2 ergänzt.</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Indikationen oder spezifischen Tests in den Leitlinien der AGO und der ESMO nicht ausdrücklich erwähnt werden. Sowohl die AGO als auch die ESMO befürworten jedoch alle vier Tests sowohl für nodal positive als auch für nodal negative Erkrankungen, was den klinischen Nutzen und die Bedeutung der Genomik in der Onkologie unterstreicht. Dadurch wird die Notwendigkeit von Bewertungen hervorgehoben, die den Konsens und die Empfehlungen führender Experten auf diesem Gebiet widerspiegeln.</p>	
3.8	Westdeutsche Studiengruppe GmbH (WSG)	
103)	<p>WSG physician letter Betr: IQWiG D23-01 Sehr geehrte Damen und Herren ergänzend zur Stellungnahme der Breast International Group, möchten wir Stellung zu folgendem patientinnenrelevanten Endpunkt einbringen: Korrekt allokierte Chemotherapie Klassische Indikationsstellung: Die jetzige klassische Indikationsstellung anhand der Faktoren wie sie Eingang in die zitierte Version Adjuvant online! 8.0 gefunden haben, geht davon aus, dass je höher das Restrisiko, desto höher der Chemotherapienutzen. In die Version Adjuvant online! 8.0 waren neben den klassischen pathohistologischen Parametern und dem Tumorstadium dankenswerterweise die Daten zur Wirksamkeit von verschiedenen Therapien (Chemo und endokrine Therapie) und Alter und Comorbidität in das Entscheidungsmodell aufgenommen worden. Das Modell wurde gespeist mit Daten aus den großen Metaanalysen, zahlreichen RCTs und der SEER Datenbank. Die Version Adjuvant! online 8.0 ist jedoch niemals online gegangen. Deswegen ist es heutzutage dem Kliniker überlassen aus dem vorliegenden patho -histologischen Bericht, seinem individuellen Wissen um Wirksamkeit von Chemotherapie und endokriner Therapie unter Berücksichtigung der individuellen Patientinnensituation eine Risiko-Nutzen Abschätzung vorzunehmen. Die Information aus Genexpressionsanalysen kann in diesem setting unterstützend genutzt werden.</p>	<p>Der in der Stellungnahme angesprochene Brief der Breast International Group wurde aus formalen Gründen (Kriterium deutsche Sprache) als irreguläre Stellungnahme eingestuft und wird hier nicht dargestellt. Bei der Prüfung des Briefs auf valide Argumente von besonderer Relevanz, die in den regulären Stellungnahmen nicht enthalten sind, wurde kein solches Argument identifiziert.</p> <p>Die in der Stellungnahme adressierten Punkte wurden in der Erörterung unter der „Rolle des Biomarkers bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie“ thematisiert, siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.3.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>
104)	<p>Ab wann schadet Chemo mehr als sie nutzt? Im Vorfeld der MINDACT Studie hatte es einen langwierigen, schwierigen Konsensusprozess der beteiligten internationalen Experten hierzu gegeben. Sie sind zu dem Schluss gekommen, dass ab einem 5 Jahres Überleben von 92% bzw. 88% für hormonsensible Tumore das Risiko/Nutzen Verhältnis von Chemotherapie für die Patientin nachteilig ist. Wir gehen davon aus, dass diese Grenze auch von den meisten Klinikern gezogen</p>	<p>zur Kenntnis genommen</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>wird auch wenn es in den Leitlinien hierzu keine präzise Aussage gibt.</p> <p>Zusammenfassend ist diese Indikationsstellung historisch gewachsen und nie prospektiv untersucht. Das vermutlich präziseste Instrument (Adjuvant! Online 8.0) steht nicht zur Verfügung und hinterlässt einen weiten Entscheidungsspielraum.</p> <p>Was hat MINDACT gezeigt?</p> <p>Dass in einer anhand von Adjuvant! Online8.0 definierten Hochrisikogruppe durch die Kombination mit der Information aus der genomischen Signatur Mammaprint einer klinisch relevanten Patientinnengruppe ein 5 Jahresüberleben ohne Wiedererkrankung von mehr als 92% beschert werden kann.</p>	
105)	<p>Was zeigen die nachfolgenden Studien zu Biomarkern? (TailorX, RxPONDER, ADAPT)</p> <p>Die nachfolgenden Studien zu den Biomarkern untersuchen prospektiv bei Patientinnen mit niedrigem beziehungsweise intermediären Risiko (N 0 bis 1) die Wertigkeit von Biomarkern zur Steuerung der Chemotherapieindikation. Die Auswertung der TailorX zeigte sekundär, dass auch die Information Menopausenstatus und klinisches Risiko wichtige Zusatzinformationen bietet. Lt. Adapt Studie ist zudem die endokrine response des Tumors ein wichtiges Entscheidungskriterium.</p> <p>international haben die Studien das Alleinstellungsmerkmal (Level1 evidenz) an etwa 20 000 Probandinnen prospektiv einen Entscheidungsalgorithmus zur Allokation von adjuvanter Chemotherapie bei HR+/HER2- frühem Brustkrebs geprüft zu haben (genomische Signatur (+/- endokrine response) → gefolgt in Subgruppen Klinisches Risiko/Alter)</p> <p>Sorgen bereitet uns in Hinblick auf die klassische Indikationsstellung insbesondere ein Aspekt aus der Taylor X. In allen Risikogruppen nach RS finden sich in einem klinisch relevanten Ausmaß Patientinnen mit diskordanten Ergebnissen (RS low risk/clinical high risk und RS high risk/clinical low risk). Das heißt, dass bei Verwendung des geprüften Algorithmus andere Patientinnen als bei Verwendung des historischen Standards eine Chemotherapie bekommen werden. Diesem Umstand trägt die Stellungnahme des IQWiG in keinster Weise Rechnung.</p> <p>Wir gehen davon aus, dass aufgrund der jetzt geführten Diskussionen und der großen damit verbundenen Unsicherheit kurz bis mittelfristig die korrekte Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bei Frauen mit HR+/HER2- Tumoren, die den Großteil unserer Patientinnen ausmachen, Gegenstand von juristischen Auseinandersetzungen wird. Die derzeit „korrekteste“ Version der Entscheidungsfindung sind die prospektiv untersuchten Algorithmen, wobei hier in Subgruppen durchaus das klinische Risiko und das Alter der Patientin in die individuelle Entscheidungsfindung mit Eingang finden müssen.</p>	<p>In dieser Nutzenbewertung wird die Rolle eines biomarkerbasierten Tests für die Entscheidungsfindung bewertet. Die Rolle anderer Faktoren in der Entscheidungsfindung ist im Auftrag nicht umfasst, wird aber in Abschnitt A4.3.3 des Abschlussberichts „Rolle des Biomarkers bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie“ diskutiert, siehe Würdigung im Abschlussbericht in Abschnitt A4.3.6.</p> <p>keine Änderung des Berichts</p>

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 zu den Projekten D23-01A und D23-01B
 (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
		<p>AGO: Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; AI: Aromatase Inhibitoren; AML: akute myeloische Leukämie; ASCO: American Society of Clinical Oncology; BC: breast cancer; CET: chemotherapy followed by endocrine therapy; CH: clinical high; CI: Konfidenzintervall; DCIS: duktales Carcinoma in situ; DFS: krankheitsfreies Überleben; DMFI: fernmetastasenfreies Intervall; DMFS: fernmetastasenfreies Überleben; DR: distant recurrence; eBC: early breast cancer; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EP: EndoPredict; ER: Östrogenrezeptor; ESMO: European Society for Medical Oncology; ET: endocrine therapy; G3: Beschaffenheit des Krebsgewebes (Grading) schlecht differenziert; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GEP: gene expression profile; gL: genomic low; GnRH: gonadotropin-releasing-hormon; HER2-/HER2neu-: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2 negativ; HR: Hazard Ratio; HR+: Hormonrezeptor positiv; HTA: Health Technology Assessment; iDFS: invasives krankheitsfreies Überleben; IFU: instructions for use; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LHRH: Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon; LN+: befallene Lymphknoten, LN0: keine befallenen Lymphknoten; M0: keine Fernmetastasen; MDS: Myelodysplasie; N: Anzahl Patientinnen; N0: kein Lymphknotenbefall; N1: 1 bis 3 befallene Lymphknoten; N2: 4 bis 9 befallene Lymphknoten; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; OFS: ovariäre Funktionssuppression; Oncotype DX: Oncotype DX Breast Recurrence Score; OS: Gesamtüberleben; PAM50: Prediction Analysis of Microarray 50; PR: Progesteronrezeptor; Q3/4 2024: Quartal 3 oder 4 2024; RCT: randomized controlled trial; ROR: risk of recurrence; RS: Recurrence Score; SABCs: San Antonio Breast Cancer Symposium; SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results; Stn: Stellungnahme; STRAW: Stages of Reproductive Aging Workshop; T2: Tumordurchmesser ist zwischen 2 und 5 cm, T3: Tumordurchmesser ist größer als 5 cm; VDPGH: Verband der Diagnostica-Industrie; WSG: Westdeutsche Studiengruppe</p>

Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen.....	A2
A.1.1 Agendia NV.....	A2
A.1.2 BIO Deutschland e. V.	A19
A.1.3 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für 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).....	A29
A.1.4 Exact Sciences Deutschland GmbH	A46
A.1.5 Myriad International GmbH	A61
A.1.6 Veracyte	A65
A.1.7 Verband der Diagnostica-Industrie e. V. (VDGH).....	A79
A.1.8 Westdeutsche Studiengruppe GmbH (WSG)	A89

A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 Agendia NV

Autorinnen und Autoren

- Ende, Stefanie
- Klinkhamer, Jelle
- Pronin, Darina

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: D23-01A / D23-01B

Titel: Brustkrebs-Biomarker

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Klinkhamer, Jelle, MSc
Pronin, Darina, Dr. rer. nat.
Ende, Stefanie, Dr. rer. nat.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Agendia NV
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<p>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</p>
<p>Es ist bedauerlich, dass keine externen medizinischen Experten zur Bewertung der Methodik und der Annahmen für die Bewertung der Nichtunterlegenheit herangezogen wurden. Unabhängige medizinische Sachverständige hätten die Methodik und ihre Relevanz für den Bericht 2024 validieren und sicherstellen müssen, um die Übereinstimmung mit aktuellen bewährten Verfahren zu gewährleisten. Diese Experten hätten zudem die Annahmen, die den Schwellenwerten für die Nichtunterlegenheit zugrunde liegen, sowie die Bedeutung der verschiedenen Endpunkte wie Gesamtüberleben im Vergleich zum krankheitsfreien Überleben kritisch hinterfragen müssen. Weiterhin wären wertvolle Einblicke in die praktische Integration von Biomarkerbasierten Tests mit klinischen Risikofaktoren und dem ärztlichem Urteilsvermögen möglich gewesen, um die Notwendigkeit einer gemeinsamen Entscheidungsfindung und umfassender Patienteninformation bei Behandlungsentscheidungen zu betonen. In diesem Dossier geht es um Tests, die jährlich für mehr als 20.000 deutsche Brustkrebspatienten relevant sind. Da es so viele Patienten betrifft und die Tests bereits in der klinischen Praxis von Ärzten weit verbreitet sind, sollte die Bewertung sorgfältig und unter Einbeziehung von Expertenmeinungen erfolgen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

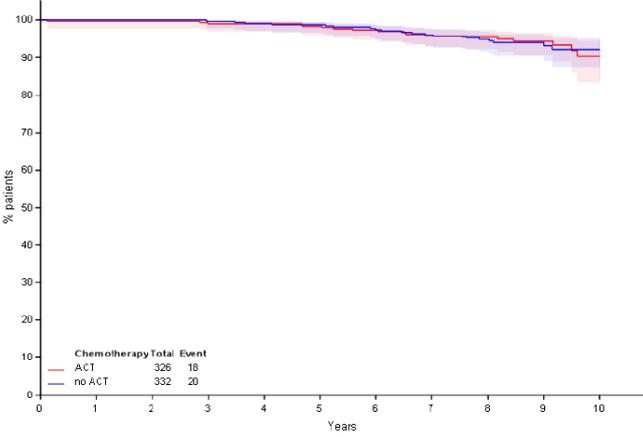
Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
3 S.5	<p><u>Anmerkung:</u> Die Methoden beschreiben nur das Gesamtüberleben (OS) und das krankheitsfreie Überleben (DFS) als patientenrelevante Endpunkte, da die vom IQWiG analysierten Studien diese Endpunkte enthalten. Eine Chemotherapie wird den Patienten verabreicht, um lebensbedrohliche "Ereignisse" zu verhindern, insbesondere die Fernmetastasierung. Dieser Ereignistyp wird in den Endpunkten Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) und Fernmetastasenfreies Intervall (DMFI) erfasst. Diese Endpunkte sind Prädiktoren für das langfristige Gesamtüberleben. Bei der klinischen Entscheidungsfindung berücksichtigen Ärzte die Wahrscheinlichkeit eines Fernrezidivs zur Entscheidung über eine Chemotherapieempfehlung. Lokalregionale Ereignisse, die im DFS-Endpunkt erfasst werden, sind für die Entscheidungsfindung in Bezug auf die Chemotherapie weniger relevant. Für MINDACT sind Daten zum Langzeit-Gesamtüberleben verfügbar, so dass Surrogat-Endpunkte für Ihre Bewertung weniger relevant sind. Auch das Zorginstituut Nederland hat MammaPrint kürzlich mit einer ähnlichen Methodik wie das IQWiG bewertet und sich dabei in erster Linie auf das</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Gesamtüberleben konzentriert. Das Zorginstituut kam zu dem Schluss, dass die Kostenerstattung für MammaPrint positiv ist.¹</p> <p>Sollte das IQWiG weiterhin krankheitsbezogene Ergebnisse als relevanter als das Langzeitüberleben einstufen, plädiert Agendia dafür, dass das IQWiG DMFS und DMFI neben den bereits betrachteten Endpunkten bewertet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das Gesamtüberleben sollte der wichtigste zu bewertende Endpunkt sein. Zusätzlich sollten Endpunkte wie DMFS und DMFI als patientenrelevante Endpunkte in die Methoden aufgenommen werden, um sie anschließend im Ergebnisteil des Berichts zu analysieren und zu interpretieren.</p>
3 S.6	<p><u>Anmerkung:</u> Die strikte Konzentration auf den Schwellenwert für die Nichtunterlegenheit, der auf 3 % nach 10 Jahren festgelegt wurde, und die lineare Annahme, die diesen Schwellenwert für einen kürzeren Nachbeobachtungszeitraum reduziert, scheint fehlerhaft zu sein. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen hin, dass der Überlebensunterschied zwischen Chemotherapie- und Nicht-Chemotherapie-Armen im Laufe der Zeit nicht linear ist.</p> <p>Die übermäßige Vereinfachung der primären Bewertungskriterien versucht, die Ungewissheit über die Größe des Unterschiedes im Überleben bei einer längeren Nachbeobachtungszeit auszugleichen. Dabei liefert die statistische Hazard Ratio bereits Informationen, um diese Lücke zu schließen.</p> <p>Anstatt den Schwellenwert für die Nichtunterlegenheit bei einer kürzeren Nachbeobachtungszeit linear zu senken, sollte das IQWiG die absoluten Unterschiede, die vollständige Kaplan-Meier-Kurve und die bereinigten Cox-Hazard-Ratios in Kombination betrachten, um die Wahrscheinlichkeit über das Fehlen eines Chemotherapienutzens festzustellen.</p> <p>Die kombinierte Bewertung der absoluten Unterschiede, der Kaplan-Meier-Kurven und der bereinigten Cox-Hazard-Ratios ermöglicht eine ganzheitlichere Sichtweise, die die nichtlineare Natur der Überlebensunterschiede im Zeitverlauf berücksichtigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Bewertungskriterien sollten dahingehend geändert werden, dass alle verfügbaren Belege (absolute Unterschiede, vollständige Kaplan-Meier-Kurve und Hazard Ratio) zusammen bewertet und als wertvolle Daten betrachtet werden, um Hinweise auf das Fehlen eines Nutzens der Chemotherapie festzustellen.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
4.2.1.1 S.9	<p>Anmerkung: Obwohl prämenopausale Patientinnen nach dem MINDACT-Konzept eine Behandlung zur Unterdrückung der Eierstockfunktion (Ovariale Funktionssuppression - OFS) hätten erhalten sollen, wurde die Mehrheit der Patientinnen (80 %) nicht mit OFS behandelt.² Dies ist wichtig, da die OFS eine große Rolle bei der Behandlung prämenopausaler Patientinnen spielt. Deutsche (und internationale) Ärzte gehen davon aus, dass der beobachtete verstärkte Nutzen der Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen nicht auf die primäre zytotoxische Wirkung der Chemotherapie zurückzuführen ist, sondern auf einen sekundären, indirekten endokrinen Effekt, der durch die chemotherapiebedingte Suppression der Eierstöcke und die frühe Menopause entsteht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Obwohl die OFS vorgeschrieben war, wurde die Mehrheit der prämenopausalen Patientinnen nicht mit OFS behandelt. Lediglich 20 % erhielten OFS.</p>
4.2.3 S.13	<p>Anmerkung: Im Bericht wird angeführt, dass es in RxPONDER keinen Hinweis darauf gibt, dass das klinische Risiko der Studienteilnehmer ermittelt wurde. Dies wurde jedoch dokumentiert und ist im ergänzenden Anhang von Kallinsky et al. 2021 dargestellt. Tabelle S1 zeigt, dass 16,7% der in RxPONDER eingeschlossenen Patienten ein klinisch niedriges Risiko nach Modified Adjuvant! Online aufweisen. Ein klinisch geringes Risiko ist hier definiert als N1 mit einem Grad 1 Tumor mit einer Größe von ≤ 2 cm.³</p> <p>Nur in MINDACT wurde eine streng klinische Hochrisikokohorte randomisiert, also genau diejenigen Patientinnen, die für eine Chemotherapie in Frage kommen, um die Frage nach dem Fehlen eines Chemotherapie Nutzens zu beantworten. MINDACT ist die einzige Studie, die mit ihrer Randomisierung von HR+/HER2-/LN+ Erkrankungen zu 100 % mit der tatsächlich klinisch relevanten Population übereinstimmt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: In dem Bericht sollte anerkannt werden, dass das klinische Ausgangsrisiko der Kohorte von RxPONDER niedriger ist als das von MINDACT. Es sollte darauf hingewiesen werden, dass es schwieriger ist, den Schwellenwert für die Nichtunterlegenheit in einer Kohorte mit höherem klinischen Risiko zu erreichen als in einer Kohorte mit niedrigerem klinischen Risiko. Dies ist insbesondere wichtig, wenn fast eine von fünf Patientinnen aufgrund des niedrigen klinischen Risikos voraussichtlich nicht von einer Chemotherapie profitieren wird.</p>
4.3.1 S.13	<p>Anmerkung: Der Bericht stuft die Endpunkte DMFS und DMFI als so genannte "Teilendpunkte" ein, während DMFS der primäre Endpunkt von MINDACT</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>war und DMFI der von Ärzten am häufigsten verwendete Endpunkt ist, um die Notwendigkeit einer Chemotherapie zu bestimmen.</p> <p>Wie bereits in einem früheren Kommentar erwähnt, sollte das langfristige Gesamtüberleben der wichtigste Endpunkt bei dieser Bewertung sein. Sollte das IQWiG weiterhin krankheitsbezogene Ergebnisse als relevanter einstufen als das Langzeitüberleben, setzt sich Agendia dafür ein, dass das IQWiG auch DMFS und DMFI neben den bereits bewerteten Endpunkten bewerten sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Endpunkte wie DMFS und DMFI sollten als patientenrelevante Endpunkte in den Ergebnissen hinzugefügt werden, indem diese im Ergebnisteil des Berichts analysiert und interpretiert werden.</p>
4.5.1.1 S.18	<p>Anmerkung: In Anlehnung an frühere Kommentare sollten die Endpunkte DMFS und DMFI in die Tabelle 4 der in MINDACT bewerteten Endpunkte aufgenommen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Endpunkten wie DMFS und DMFI sollten als patientenrelevante Endpunkte in den Ergebnissen eingefügt werden, indem diese im Ergebnisteil des Berichts analysiert und interpretiert werden.</p> <p>Definition: Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) Für den Endpunkt DMFS wurden nur Fernmetastasen-Rezidive und Todesfälle (jeglicher Ursache) als Ereignisse berücksichtigt. Kontralateraler Brustkrebs und Sekundärkarzinome wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Fernmetastasenfreies Intervall (DMFI) Für den Endpunkt DMFI wurden nur das Auftreten von Fernmetastasen und Todesfälle aufgrund einer fortschreitenden Erkrankung oder Behandlungstoxizität als Ereignisse berücksichtigt. Patienten mit unbekannter Todesursache gelten ebenfalls als Ereignis für das DMFI.</p>
4.5.1.1 S.18 und 4.5.1.2 S.21	<p>Anmerkung: Tabelle 4 und Tabelle 5 definieren das krankheitsfreie Überleben in MINDACT bzw. RxPONDER trotz unterschiedlicher Definitionen als denselben Endpunkt. In MINDACT schließt das DFS (krankheitsfreies Überleben) DCIS als Ereignistyp ein, während iDFS (invasives krankheitsfreies Überleben) in RxPONDER dies nicht tut. DCIS kommt häufig vor, ist gut therapierbar und wird typischerweise nicht durch eine Chemotherapie verhindert. Diese Diskrepanz wurde bei der Bewertung der Nichtunterlegenheit nicht berücksichtigt.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>												
	Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der verschiedenen Definition der beiden Endpunkte aus MINDACT und RxPONDER können diese nicht als identisch betrachtet werden. Somit wurden unterschiedliche Kriterien zur Bewertung der beiden Studien herangezogen. Dies sollte bei der Bewertung des krankheitsfreien Überlebens als Endpunkt für Nichtunterlegenheitsbewertungen berücksichtigt werden.												
4.5.1.1.2 S.19	Anmerkung: Das IQWiG hat die von EORTC und Agendia vorgelegten Daten fehlerhaft dargestellt. Der Logrank-p-Wert von 0,864 wurde auf Grundlage der Kaplan-Meier-Kurven berechnet. Der Logrank-p-Wert vergleicht die gesamten Überlebenskurven und berücksichtigt somit alle verfügbaren Informationen über alle in die Analyse eingeschlossenen Patienten sowie alle verfügbaren Follow-up-Zeitpunkte. Ein p-Wert von 0,864 bedeutet nicht nur, dass der beobachtete Unterschied von 0,6 % beim 8-Jahres-Gesamtüberleben nicht signifikant ist, sondern auch, dass die Überlebenskurven von Patienten mit und ohne Chemotherapie statistisch nicht signifikant unterschiedlich sind. Dies deutet darauf hin, dass die Chemotherapie über die gesamte Nachbeobachtungszeit von MINDACT keinen Nutzen bringt. <p>Kaplan Meier - ITT cH/gL HR+/HER2-/LN+ Population (zuvor mit IQWiG geteilt):</p> <p><u>os</u></p>  <table border="1" data-bbox="464 1473 1118 1619"> <thead> <tr> <th colspan="2">Chemotherapy Total Event</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACT</td> <td>326 18</td> </tr> <tr> <td>no ACT</td> <td>332 20</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="464 1563 1118 1619"> <thead> <tr> <th colspan="2">Patients at risk (No. Cumulative Censors)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACT</td> <td>326 (0) 316 (9) 307 (18) 302 (21) 297 (26) 288 (33) 277 (41) 256 (58) 210 (103) 106 (205) 32 (275)</td> </tr> <tr> <td>no ACT</td> <td>332 (0) 327 (5) 322 (10) 321 (10) 316 (13) 308 (20) 291 (33) 269 (51) 221 (96) 111 (203) 37 (275)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Cox-bereinigte Hazard Ratio unterstützt diesen Befund, indem sie einen schwachen relativen Risikounterschied zwischen den beiden Armen anzeigt (HR 1,05 [0,56 - 1,99]). Diese relative Risikodifferenz stellt nur eine schwache relative Risikoreduktion von 5 % durch die zusätzliche Chemotherapie über die gesamte Nachbeobachtungszeit dar.</p>	Chemotherapy Total Event		ACT	326 18	no ACT	332 20	Patients at risk (No. Cumulative Censors)		ACT	326 (0) 316 (9) 307 (18) 302 (21) 297 (26) 288 (33) 277 (41) 256 (58) 210 (103) 106 (205) 32 (275)	no ACT	332 (0) 327 (5) 322 (10) 321 (10) 316 (13) 308 (20) 291 (33) 269 (51) 221 (96) 111 (203) 37 (275)
Chemotherapy Total Event													
ACT	326 18												
no ACT	332 20												
Patients at risk (No. Cumulative Censors)													
ACT	326 (0) 316 (9) 307 (18) 302 (21) 297 (26) 288 (33) 277 (41) 256 (58) 210 (103) 106 (205) 32 (275)												
no ACT	332 (0) 327 (5) 322 (10) 321 (10) 316 (13) 308 (20) 291 (33) 269 (51) 221 (96) 111 (203) 37 (275)												

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Zum Vergleich: Die Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group geht davon aus, dass das Rezidivrisiko durch eine adjuvante Chemotherapie um mindestens 30 % gesenkt werden kann.⁴ Die in der MINDACT-Studie beobachteten Werte liegen weit darunter und lassen keinen klinisch relevanten Nutzen der Chemotherapie vermuten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: In Abschnitt 4.5.1.1.2 sollten die in der Anmerkung beschriebenen Ergebnisse korrekt und vollständig beschrieben werden.</p>
4.5.1.1.2 S.19	<p>Anmerkung: Wird der Schwellenwert für die Nichtunterlegenheit von 2,4 % Überlebensunterschied auf den absoluten Unterschied beim Gesamtüberleben nach 8 Jahren von 0,6 % (-2,91 % - 4,04 %, p = 0,864) übertragen, liegt die Punktschätzung deutlich unter dem Schwellenwert. Auch wenn die obere Grenze des Konfidenzintervalls nicht unter den Schwellenwert fällt, da es sich um eine Subgruppenanalyse mit einem geringeren Stichprobenumfang handelt, liefert dies zusammen mit der nur 5 %igen relativen Risikoreduktion ausreichende Belege dafür, dass die Nichtunterlegenheit sehr wahrscheinlich nachgewiesen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Nichtunterlegenheit sollte auch in Bezug auf das Gesamtüberleben beurteilt und zusammen mit der beobachteten relativen Risikoreduktion bewertet werden.</p>
4.5.1.1.3 S.19	<p>Anmerkung: Das IQWiG hat die von EORTC & Agendia vorgelegten Daten fehlerhaft dargestellt. Der Logrank p-Wert von 0,784 wird auf der Grundlage der Kaplan-Meier-Kurven geschätzt. Der logrank p-Wert vergleicht die gesamten Überlebenskurven, d.h. alle verfügbaren Informationen über alle in die Analyse eingeschlossenen Patienten und alle in der Analyse verfügbaren Follow-up-Zeitpunkte. Daher bedeutet der p-Wert von 0,784 nicht nur, dass der beobachtete Unterschied von 2,5 % beim 8-jährigen krankheitsfreien Überleben nicht signifikant ist, sondern auch, dass die Kurve der Chemotherapie gegenüber der Kurve ohne Chemotherapie nicht statistisch signifikant unterschiedlich ist. Dies deutet darauf hin, dass die Chemotherapie während der gesamten Nachbeobachtungszeit von MINDACT keinen Nutzen bringt. Das wird ebenfalls durch die Hazard Ratio von 1,06 (0,72 - 1,53) bestätigt.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Kurve des DFS zeigt auch, dass die Annahme der Linearität in der Nichtunterlegenheitsmethode des IQWiG fehlerhaft zu sein scheint und dass das Bestehen der Bewertung stark von der gewählten Nachbeobachtungszeit abhängt. Würde das IQWiG beispielsweise den absoluten Unterschied bei einer Nachbeobachtungszeit von 5, 7 oder 9 Jahren bewerten, würde sich ein DFS-Unterschied von etwa 0 % ergeben.</p>

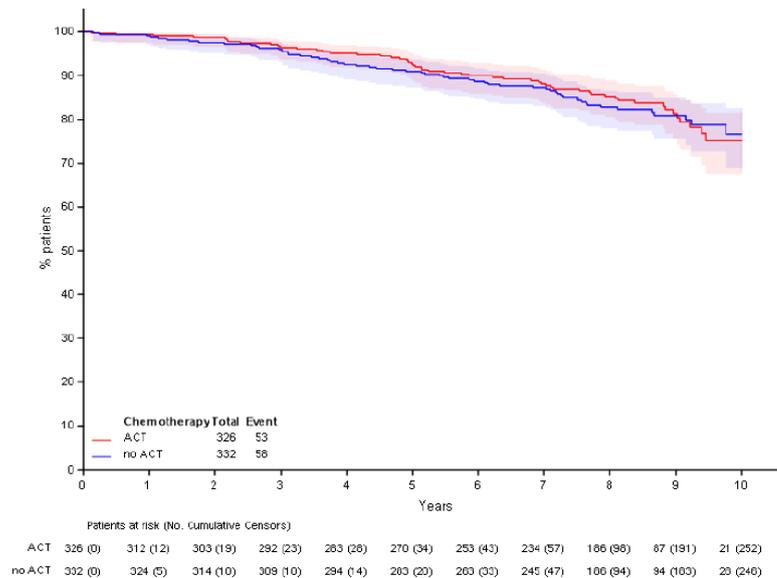
**Kapitel/
Abschnitt
(Seite) im
Dokument**

Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.

Die Wahl eines dieser Zeitpunkte hätte zu anderen Schlussfolgerungen geführt, die für MammaPrint günstig gewesen wären.

Kaplan Meier - ITT cH/gL HR+/HER2-/LN+ Population (zuvor mit IQWiG geteilt):

DFS



Aus diesem Grund sollten die Ergebnisse, wie in einem früheren Kommentar gefordert, im Kontext der verfügbaren Daten bewertet werden und nicht nur auf der Grundlage eines absoluten Unterschieds zu einem einzigen Zeitpunkt.

Darüber hinaus unterstützt die Cox-bereinigte Hazard Ratio diesen Befund, indem sie einen schwachen relativen Risikounterschied zwischen den beiden Armen anzeigt (HR 1,06 [0,73 - 1,53]). Diese relative Risikodifferenz stellt nur eine schwache relative Risikoreduktion von 5% durch die zusätzliche Chemotherapie über die gesamte Nachbeobachtungszeit dar.

Zum Vergleich: Die Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group geht davon aus, dass das Rezidivrisiko durch eine adjuvante Chemotherapie um mindestens 30 % gesenkt werden kann. **Fehler! Textmarke nicht definiert.** Der in MINDACT beobachtete Vorteil ist weitaus geringer und deutet auf keinen klinisch relevanten Nutzen der Chemotherapie hin.

Vorgeschlagene Änderung:

In Abschnitt 4.5.1.1.3 sollten die in der Anmerkung beschriebenen Ergebnisse korrekt und vollständig beschrieben werden.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
4.6.1.1 S.31	<p>Anmerkung: Die in Tabelle 8 gezogenen Schlussfolgerungen, dass MammaPrint "keinen Anhaltspunkt" auf einen Nutzen einer MammaPrint-basierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei der Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben liefert, sind angesichts der verfügbaren Belege nicht gerechtfertigt. Insbesondere, da die Schlussfolgerungen gezogen werden, ohne den nicht-signifikanten beobachteten Überlebensunterschied auf Nicht-Unterlegenheit zu testen, und ohne die vollständige Kaplan-Meier-Kurve und die relative Risikoreduktion (Hazard Ratio) zu berücksichtigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wenn alle verfügbaren Belege für das Gesamtüberleben in die Bewertung einfließen, sollte dies zu dem Ergebnis führen, dass eine auf MammaPrint basierende Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie von Nutzen ist.</p>
4.6.1.1 S.31	<p>Anmerkung: Die in Tabelle 8 gezogenen Schlussfolgerungen, dass MammaPrint "keinen Anhaltspunkt" auf einen Nutzen einer MammaPrint-basierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei der Bewertung des Endpunkts DFS liefert, sind angesichts der verfügbaren Evidenz nicht gerechtfertigt.</p> <p>Wie bereits in einem früheren Kommentar erwähnt, ist die Kaplan-Meier-Kurve des DFS nicht signifikant ($p = 0,784$) und zeigt außerdem, dass die Annahme der Linearität in der Nichtunterlegenheitsmethode des IQWiG fehlerhaft zu sein scheint und das "Bestehen der Bewertung" stark von der gewählten Nachbeobachtungszeit abhängt. Würde das IQWiG beispielsweise den absoluten Unterschied bei einer Nachbeobachtungszeit von 5, 7 oder 9 Jahren bewerten, würde ein DFS-Unterschied von etwa 0 % festgestellt. Die Wahl eines dieser Zeitpunkte hätte zu anderen, für MammaPrint günstigeren Schlussfolgerungen geführt. Daher hätten die Ergebnisse im Kontext aller verfügbaren Daten interpretiert werden müssen, wobei die vollständige Kaplan-Meier-Kurve zusammen mit der beobachteten relativen Risikoreduktion (Hazard Ratio) zu betrachten gewesen wäre.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wenn alle verfügbaren Belege für das DFS in die Bewertung einfließen, sollte folgende Schlussfolgerung gezogen werden: Es gibt Belege für einen Nutzen einer MammaPrint-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie.</p>
4.6.1.1 S.31	<p>Anmerkung: Bei der Bewertung wurden die Endpunkte DMFS und DMFI nicht berücksichtigt.</p>

**Kapitel/
Abschnitt
(Seite) im
Dokument**

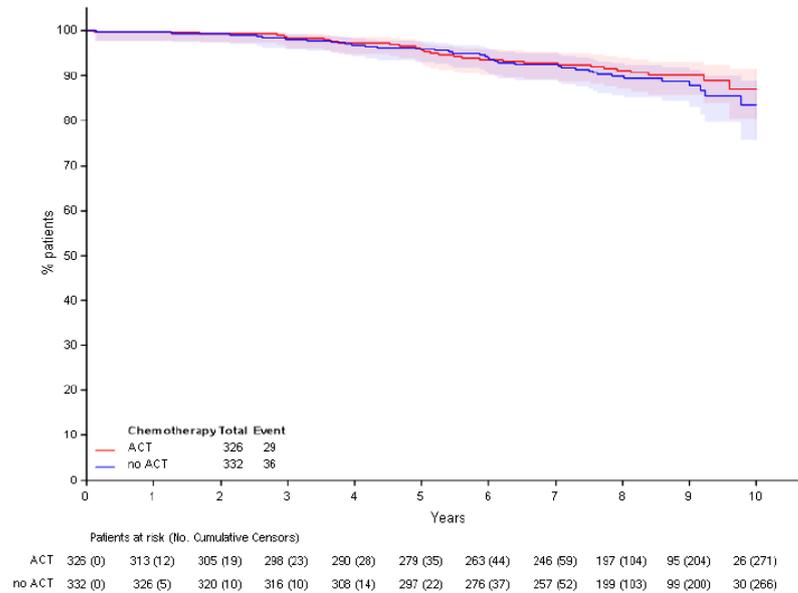
Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.

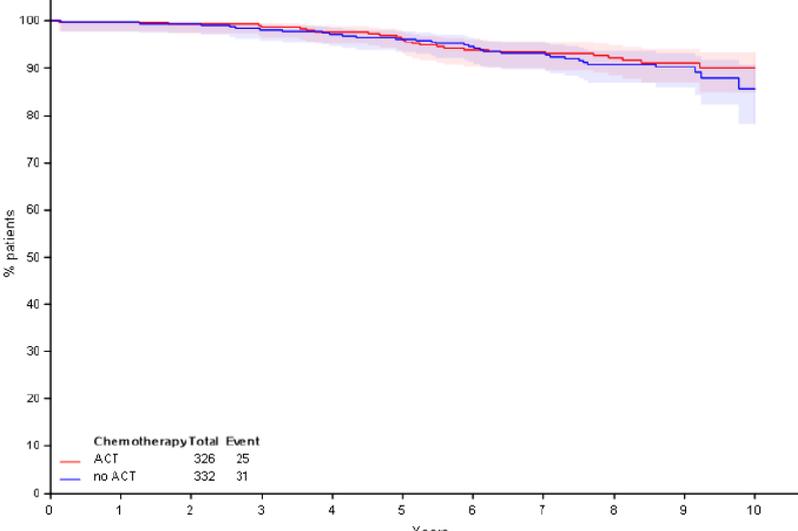
Die in der ITT cH/gL HR+/HER2- LN+-Population durchgeführten Analysen für DMFS und DMFI zeigten, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven analog zum OS und DFS nicht signifikant voneinander unterscheiden ($p = 0,487$ bzw. $p = 0,523$). Wie in den Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven in diesem Kommentar dargestellt, zeigt sich eine mehrfache Überschneidung der Chemo- und Nicht-Chemo-Arme über die gesamte Nachbeobachtungszeit für beide Endpunkte.

Diese Daten stimmen mit den Daten zu OS und DFS überein, die zeigen, dass die Chemotherapie bei cH//gL HR+/HER2- LN+-Patientinnen offensichtlich keinen Nutzen hat.

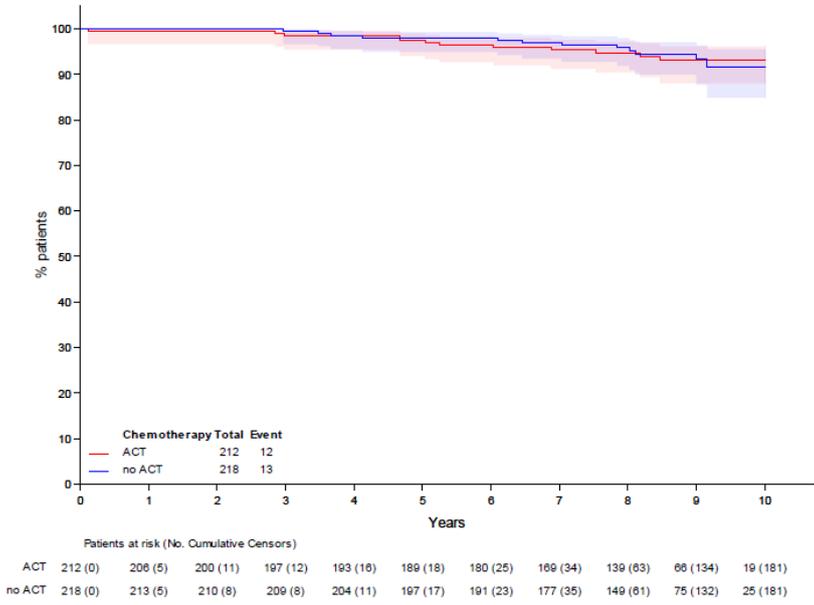
Kaplan Meier - ITT cH/gL HR+/HER2-/LN+ Population (zuvor mit IQWiG geteilt):

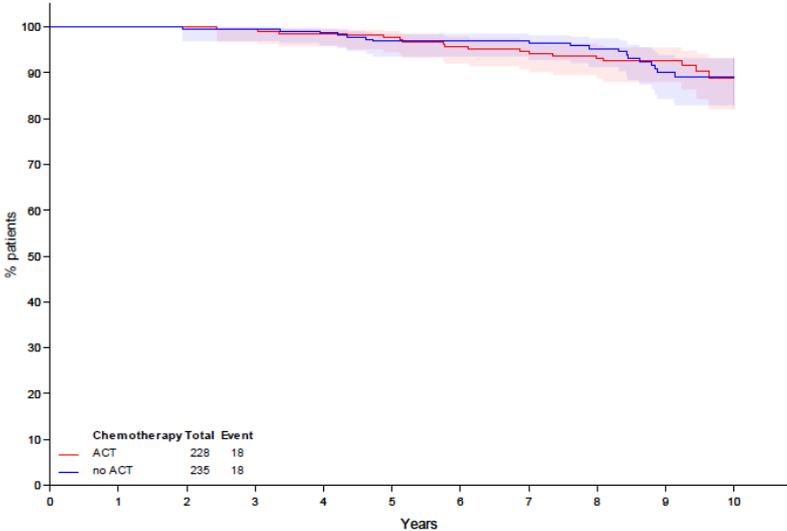
DMFS



Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																																																																				
	<p>Kaplan Meier - ITT cH/gL HR+/HER2-/LN+ Population (zuvor mit IQWiG geteilt):</p> <p><u>DMFI</u></p>  <table border="1" data-bbox="486 851 1300 1041"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">Chemotherapy Total Event</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>ACT</th> <th>no ACT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td>326</td> <td>332</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>25</td> <td>31</td> </tr> <tr> <th colspan="4">Patients at risk (No. Cumulative Censors)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>ACT</th> <th>no ACT</th> <th></th> </tr> <tr> <td>0</td> <td>326 (0)</td> <td>332 (0)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>313 (12)</td> <td>325 (5)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>305 (19)</td> <td>320 (10)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>298 (24)</td> <td>316 (10)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>290 (29)</td> <td>308 (15)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>279 (36)</td> <td>297 (23)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>263 (45)</td> <td>276 (39)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>246 (61)</td> <td>257 (54)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>197 (107)</td> <td>199 (106)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>95 (207)</td> <td>99 (205)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>26 (275)</td> <td>30 (271)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die konsistenten Ergebnisse, dass bei Patientinnen mit MammaPrint Niedrigrisiko über alle verfügbaren Endpunkte hinweg kein klinisch relevanter Nutzen einer Chemotherapie zu beobachten ist, sollte abgewogen werden. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass die Evidenz den Nutzen einer MammaPrint-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie belegt.</p>			Chemotherapy Total Event				ACT	no ACT			326	332			25	31	Patients at risk (No. Cumulative Censors)					ACT	no ACT		0	326 (0)	332 (0)		1	313 (12)	325 (5)		2	305 (19)	320 (10)		3	298 (24)	316 (10)		4	290 (29)	308 (15)		5	279 (36)	297 (23)		6	263 (45)	276 (39)		7	246 (61)	257 (54)		8	197 (107)	199 (106)		9	95 (207)	99 (205)		10	26 (275)	30 (271)	
		Chemotherapy Total Event																																																																			
		ACT	no ACT																																																																		
		326	332																																																																		
		25	31																																																																		
Patients at risk (No. Cumulative Censors)																																																																					
	ACT	no ACT																																																																			
0	326 (0)	332 (0)																																																																			
1	313 (12)	325 (5)																																																																			
2	305 (19)	320 (10)																																																																			
3	298 (24)	316 (10)																																																																			
4	290 (29)	308 (15)																																																																			
5	279 (36)	297 (23)																																																																			
6	263 (45)	276 (39)																																																																			
7	246 (61)	257 (54)																																																																			
8	197 (107)	199 (106)																																																																			
9	95 (207)	99 (205)																																																																			
10	26 (275)	30 (271)																																																																			
5 S.40	<p>Anmerkung: Der Bericht besagt, dass MINDACT die prognostische Fähigkeit von MammaPrint nicht bestätigen kann. Dies ist nicht korrekt, da eine Evidenz der Stufe 1A vorliegt. Tatsächlich hat MINDACT die intakte prognostische Fähigkeit von MammaPrint in einer multivariaten Analyse nachgewiesen, die klinische Risikofaktoren und den Menopausenstatus korrigiert:</p> <p>Piccart et al. 2021² - Tabelle S15 MammaPrint Hochrisiko vs. Niedrigrisiko - Hazard Ratio: 2,13 (p-Wert < 0,0001)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: In dem Bericht sollte anerkannt werden, dass MammaPrint unabhängig von den Beobachtungen aus den vom IQWiG angeforderten und analysierten</p>																																																																				

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Subgruppenanalysen ein unabhängiger prognostischer Marker für das Rezidivrisiko mit Evidenzgrad 1A ist.
5 S.41	<p>Anmerkung: Der Bericht geht auf die Bedeutung der Analyse von Subgruppen ein. Dabei wurde jedoch nicht auf die Risiken eingegangen. Post-hoc-Subanalysen, die nicht ausreichend leistungsfähig sind, wurden im Bericht so interpretiert, als wären sie die Hauptanalyse der Studie. Bei Subanalysen mit zu geringem Wirkungsgrad kann der Zufallseffekt nicht ausgeschlossen werden. Deshalb hat der EORTC-Statistiker den Bericht für das IQWiG mit zusätzlichen Analysen erstellt, mit dem Hinweis, dass die Analysen nach Alter explorativ und hypothesengenerierend sind.</p> <p>Darüber hinaus haben kleinere Gruppengrößen einen direkten Einfluss auf die 95%-Konfidenzintervalle der absoluten Unterschiede und Hazard Ratios. Im Rahmen einer Nichtunterlegenheitsbewertung ist es eine unmögliche Aufgabe, gleichzeitig Subgruppenanalysen und dichte Konfidenzintervalle zu verlangen. Im IQWiG-Bericht wird in keiner Weise reflektiert oder anerkannt, dass ein kleiner Stichprobenumfang zwangsläufig zu breiten Konfidenzintervallen führt. Dies resultiert in Szenarien, in denen konsistente Befunde über keinen klinisch relevanten Nutzen der Chemotherapie (kleine absolute Unterschiede und HRs nahe 1,00) immer noch mit einem breiten Konfidenzintervall gepaart sein können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Diese statistischen Vorbehalte, die bei den Methoden der IQWiG-Bewertung unvermeidlich sind, sollten reflektiert und bei der Bewertung der reichhaltigen Verfügbarkeit von Daten abgewogen werden (absolute Differenz, Kaplan-Meier-Kurve und Hazard Ratio).</p>
5 S.44	<p>Anmerkung: Wir sind mit den Schlussfolgerungen für Patientinnen mit cH/gL HR+/HER2-LN+, alle Altersgruppen, nicht einverstanden.</p> <p>Auf der Grundlage der umfassenden Daten, die von EORTC und Agendia für Frauen mit 1 bis 3 positiven Lymphknoten vorgelegt wurden, wurde durchweg kein Nutzen einer Chemotherapie bei MammaPrint Niedrigrisiko-Patientinnen gezeigt. Bei der 8-Jahres-Nachbeobachtung und während des gesamten Nachbeobachtungszeitraums werden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen der Chemotherapie- und der Nicht-Chemotherapie-Gruppe beobachtet.</p> <p>Die Ergebnisse sind sogar noch besser, wenn man die Population auf Frauen >50 Jahre beschränkt, mit einem absoluten Unterschied für das Gesamtüberleben von nicht signifikanten -1,1 % (zugunsten keiner Chemotherapie), wobei sich die Kaplan-Meier-Kurven während der gesamten</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																																								
	<p>Nachbeobachtungszeit überschneiden ($p = 0,962$), und einer Hazard Ratio von 1,01 (0,46 - 2,21).</p> <p>Insbesondere für diese Gruppe ist es daher inakzeptabel, dass das IQWiG zu dem Schluss kommt, MammaPrint sei nicht in der Lage, die Entscheidungsfindung für eine Chemotherapie zu unterstützen. In Anbetracht der Tatsache, dass im Verlauf der Stellungnahme von Agendia deutlich wurde, dass das IQWiG nicht alle relevanten Belege berücksichtigt hat, sollte der vorläufige Bericht auf der Grundlage einer Bewertung überarbeitet werden, die alle relevanten und verfügbaren Belege einbezieht.</p> <p>Kaplan Meier - ITT cH/gL HR+/HER2-/LN+ >50 Jahre Population (zuvor mit IQWiG geteilt): <u>os</u></p>  <table border="1" data-bbox="494 1232 1308 1411"> <thead> <tr> <th colspan="2">Chemotherapy Total Event</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACT</td> <td>212 12</td> </tr> <tr> <td>no ACT</td> <td>218 13</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="494 1344 1308 1411"> <thead> <tr> <th colspan="10">Patients at risk (No. Cumulative Censors)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACT</td> <td>212 (0)</td> <td>206 (5)</td> <td>200 (11)</td> <td>197 (12)</td> <td>193 (16)</td> <td>189 (18)</td> <td>180 (25)</td> <td>169 (34)</td> <td>139 (63)</td> <td>66 (134)</td> <td>19 (181)</td> </tr> <tr> <td>no ACT</td> <td>218 (0)</td> <td>213 (5)</td> <td>210 (8)</td> <td>209 (8)</td> <td>204 (11)</td> <td>197 (17)</td> <td>191 (23)</td> <td>177 (35)</td> <td>149 (61)</td> <td>75 (132)</td> <td>25 (181)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Schlussfolgerungen zu MammaPrint in Tabelle 13 sollten auf der Grundlage der in der Stellungnahme von Agendia wiedergegebenen Daten revidiert werden, da die RCT-Evidenz die Verwendung von MammaPrint zur Entscheidungsunterstützung unterstützt.</p>	Chemotherapy Total Event		ACT	212 12	no ACT	218 13	Patients at risk (No. Cumulative Censors)										ACT	212 (0)	206 (5)	200 (11)	197 (12)	193 (16)	189 (18)	180 (25)	169 (34)	139 (63)	66 (134)	19 (181)	no ACT	218 (0)	213 (5)	210 (8)	209 (8)	204 (11)	197 (17)	191 (23)	177 (35)	149 (61)	75 (132)	25 (181)
Chemotherapy Total Event																																									
ACT	212 12																																								
no ACT	218 13																																								
Patients at risk (No. Cumulative Censors)																																									
ACT	212 (0)	206 (5)	200 (11)	197 (12)	193 (16)	189 (18)	180 (25)	169 (34)	139 (63)	66 (134)	19 (181)																														
no ACT	218 (0)	213 (5)	210 (8)	209 (8)	204 (11)	197 (17)	191 (23)	177 (35)	149 (61)	75 (132)	25 (181)																														
5. S44	<p>Anmerkung: Die Schlussfolgerungen für Lymphknoten-negative Patienten ≤ 50 Jahre sind angesichts der statistischen Vorbehalte von Post-hoc-Subgruppenanalysen mit kleinen Stichprobengrößen zu starr. Der Bericht sollte die Tatsache berücksichtigen, dass ein Zufallseffekt nicht ausgeschlossen werden kann, und die intakte prognostische Fähigkeit von MammaPrint in dieser Untergruppe anerkennen.</p>																																								

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																		
	<p>Die Schlussfolgerungen für Lymphknoten-negative Patientinnen >50 Jahre sind angesichts der Daten zum Gesamtüberleben nach 8 Jahren nicht gerechtfertigt. Diese zeigen einen eindeutigen Mangel an Nutzen der Chemotherapie in dieser Gruppe (-2,2 % [-6,5 - 2,4]), wobei sich die Kaplan-Meier-Kurven während der gesamten Nachbeobachtungszeit überlappen ($p = 0,964$), und eine Hazard Ratio von 1,02 (0,53 - 1,97).</p> <p>Kaplan Meier - ITT cH/gL HR+/HER2-/LN0 >50 Jahre Population (zuvor mit IQWiG geteilt):</p> <p><u>os</u></p>  <table border="1" data-bbox="480 1122 1265 1301"> <thead> <tr> <th colspan="2">Chemotherapy</th> <th>Total</th> <th>Event</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACT</td> <td>228</td> <td>228</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>no ACT</td> <td>235</td> <td>235</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="480 1234 1265 1301"> <thead> <tr> <th colspan="2">Patients at risk (No. Cumulative Censors)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACT</td> <td>228 (0) 222 (6) 219 (9) 217 (10) 215 (10) 209 (14) 198 (23) 188 (29) 185 (49) 99 (114) 53 (157)</td> </tr> <tr> <td>no ACT</td> <td>235 (0) 234 (1) 229 (5) 229 (5) 225 (7) 213 (15) 200 (28) 192 (38) 180 (65) 105 (113) 50 (187)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Schlussfolgerungen zu MammaPrint in Tabelle 13 sollten auf der Grundlage der oben genannten Punkte überarbeitet werden.</p>	Chemotherapy		Total	Event	ACT	228	228	18	no ACT	235	235	18	Patients at risk (No. Cumulative Censors)		ACT	228 (0) 222 (6) 219 (9) 217 (10) 215 (10) 209 (14) 198 (23) 188 (29) 185 (49) 99 (114) 53 (157)	no ACT	235 (0) 234 (1) 229 (5) 229 (5) 225 (7) 213 (15) 200 (28) 192 (38) 180 (65) 105 (113) 50 (187)
Chemotherapy		Total	Event																
ACT	228	228	18																
no ACT	235	235	18																
Patients at risk (No. Cumulative Censors)																			
ACT	228 (0) 222 (6) 219 (9) 217 (10) 215 (10) 209 (14) 198 (23) 188 (29) 185 (49) 99 (114) 53 (157)																		
no ACT	235 (0) 234 (1) 229 (5) 229 (5) 225 (7) 213 (15) 200 (28) 192 (38) 180 (65) 105 (113) 50 (187)																		
A1.2 S.50	Anmerkung: Die Rolle des Gesamtüberlebens im gesamten Bericht ist zu gering für die klinische Bedeutung dieses Endpunkts. Krankheitsspezifische Ergebnisse sind schließlich Prädiktoren für das Gesamtüberleben und sind nur dann von Interesse, wenn das krankheitsspezifische Ergebnis tatsächlich das Gesamtüberleben vorhersagt. In Studien, die den Nutzen der Zugabe eines Medikaments bewerten, sind die Ergebnisse nur dann aussagekräftig, wenn eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens auch zu einer entsprechenden Verbesserung des Gesamtüberlebens auf längere Sicht führt.																		

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Es wäre daher logisch, wenn das IQWiG eine ähnliche Logik anwenden würde, allerdings in umgekehrter Weise für Studien, die die fehlende Beeinträchtigung des Langzeitüberlebens bei Patienten mit niedrigem genomischen Risiko und unterbliebener Chemotherapie nachweisen sollen. Für MINDACT sind langfristige Gesamtüberlebensdaten verfügbar, die zeigen, dass Patienten mit nodal positiver Erkrankung keinen Nutzen von einer Chemotherapie haben, wenn sie als MammaPrint Niedrigrisiko eingestuft werden. Die aktuelle Bewertung des IQWiG lässt jedoch zu, dass ein nicht klinisch relevanter 8-Jahres-DFS-Unterschied die OS-Ergebnisse überschattet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Rolle des Endpunkts "Gesamtüberleben" in der Bewertung sollte verstärkt werden, damit er in der Bewertung und den anschließenden Empfehlungen eine bedeutendere Rolle spielt.</p>
A4.2 96	<p>Anmerkung:</p> <p>In dem Bericht heißt es, dass die AGO-Leitlinien ihre Empfehlungen für MammaPrint und Oncotype DX weder für nodal negative noch für nodal positive Patientinnen oder für beides spezifizieren. Diese Aussage ist Falsch. In den AGO-Leitlinien ist eindeutig festgelegt, dass sowohl MammaPrint als auch Oncotype DX bei N0- und N1-Erkrankungen indiziert sind, wie im Abschnitt "Frühes Mammakarzinom (M0) - eBC Prognosefaktoren III" (Folie 12) dargestellt. Danach wird bei jeder Wiederholung eines genomischen Tests nur noch der Produktname genannt.⁵ Das schließt jedoch nicht aus, dass die Empfehlungen sowohl für N0- als auch für N1-Erkrankungen gelten. In der Tat sind sie für beide Tests positiv, und zwar für beide Patientengruppen. Daher können die AGO-Empfehlungen sowohl dem D23-01A als auch dem D23-01B zugeordnet werden und sollten mit den Schlussfolgerungen des Berichts verglichen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Bewertungsergebnisse des IQWiG-Berichts sollten mit der positiven Empfehlung von MammaPrint und Oncotype DX bei N0- und N1-Erkrankungen in den AGO-Leitlinien verglichen werden.</p>
A4.2 96	<p>Anmerkung:</p> <p>Die ESMO-Leitlinien 2024 bauen weiter auf den Leitlinien von 2019 auf. In der Version von 2019 wurden die genomischen Tests im Manuskript selbst erwähnt und sowohl MammaPrint als auch Oncotype DX die Evidenzstufe 1A zuerkannt.⁶ Der Evidenzgrad und die positive Empfehlung für den Einsatz beider Tests bei N0- und N1-Erkrankungen werden in den ESMO 2024-Leitlinien beibehalten.⁷ Obwohl die ESMO 2024-Leitlinien die Produkte im Hauptmanuskript nicht nennen, werden sie im ergänzenden Anhang, Tabelle S5, erwähnt. Daher können die ESMO-Empfehlungen sowohl der D23-01A als auch der D23-01B zugeordnet werden und sollten mit den im Bericht gezogenen Schlussfolgerungen verglichen werden.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Vorgeschlagene Änderung: Die Bewertungsergebnisse des IQWiG-Berichts sollten mit der positiven Empfehlung von MammaPrint und Oncotype DX bei N0- und N1-Erkrankungen in den ESMO-Leitlinien verglichen werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2023/10/24/standpunt---mammaprint-en-oncotype-dx-vergoede-zorg-voor-bepaalde-groep-vrouwen>

² Piccart et al. Gene expression signatures for tailoring adjuvant chemotherapy of luminal breast cancer: stronger evidence, greater trust. *Annals of Oncology* 2021; 32(9): 1077-82.

³ Kalinsky et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2021; 385(25).

⁴ Peto R, Davies C, Godwin J, et al: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379:432-444, 2012

⁵ Thill et al. Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer: Prognostic and Predictive Factors. *AGO Guidelines* 2024.

⁶ Cardoso F. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019; 30: 1194-1220.

⁷ Loibl et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2024; 35(2): 159-82.

A.1.2 BIO Deutschland e. V.

Autorinnen und Autoren

- Peikert, Denis

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: D23-01A / D23-01B

Titel: Brustkrebs-Biomarker

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Peikert, Denis
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: BIO Deutschland e. V.
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

1 Prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit Recurrence Score 0 – 10

Im aktuellen Vorbericht ändert sich die Einschätzung des IQWiG für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit Recurrence Score (RS) 0 – 10. Während in einer früheren Bewertung ein Anhaltspunkt für den Nutzen des Oncotype DX® bei diesen Patientinnen festgestellt wurde [3], wird nun ein Schaden festgestellt [1].

BIO Deutschland widerspricht diesem Fazit und hält die vom IQWiG getroffenen Schlussfolgerungen sowie die genutzte Methodik an dieser Stelle für nicht sachgerecht. Dies wird im Folgenden begründet.

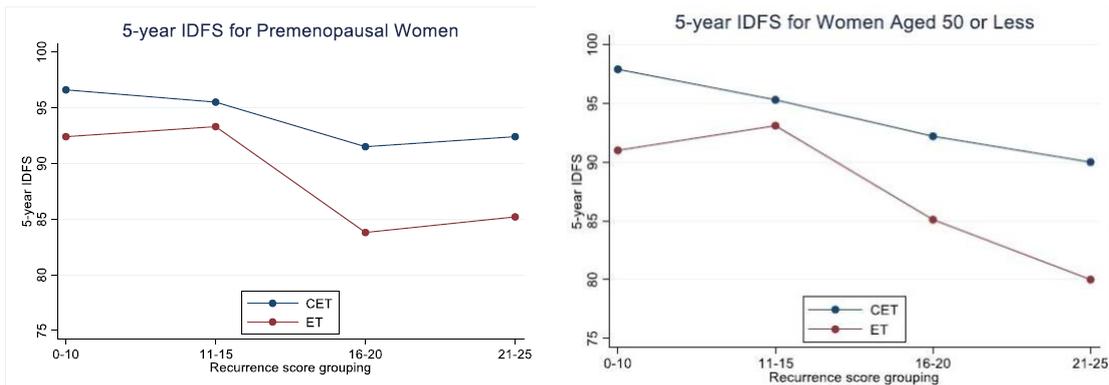
1.1 Schlussfolgerungen auf Basis der Studie RxPonder nicht sachgerecht

Auf Seite 36 ff. des aktuellen Vorberichts [1] wird dargelegt, warum die in einem früheren Addendum [3] getroffenen Annahmen durch neue Daten in Frage gestellt werden. Dies wird durch eine Übertragung von Daten der prämenopausalen Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Studie RxPONDER) auf prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (Studie: TAILORx) begründet. Auf Basis der Abbildung S2 der Publikation zu RxPonder [4] stellt das IQWiG fest, dass

„Patientinnen mit endokriner Therapie (ET: Endocrine Therapy Alone) ein schlechteres krankheitsfreies Überleben über alle RS-Bereiche hinweg [haben] als Patientinnen mit chemoendokriner Therapie (CET: Chemotherapy Followed by Endocrine Therapy), insbesondere ist der Unterschied zwischen den Therapiegruppen bei einem RS von 0 bis 10 sogar erkennbar größer als bei einem RS von 11 bis 15“ [1]

Dabei wird im Vorbericht zwar darauf hingewiesen, dass die Studien RxPONDER und TAILORx hinsichtlich des Lymphknotenstatus unterschiedliche Patientengruppen untersuchen – eine detaillierte Diskussion der Übertragbarkeit von Ergebnissen zwischen den Populationen findet jedoch nicht statt, obwohl diese hier zwingend notwendig erscheint. Neben Unterschieden im Design der beiden Studien unterscheiden sich die Patientenpopulationen mit und ohne Lymphknotenbefall beispielsweise bezüglich des erwarteten Nutzens einer Chemotherapie sowie des allgemeinen Risikos eines Rezidivs. Zudem konnte im Rahmen der Studie RxPONDER keine konstante Interaktion zwischen RS und Chemotherapienutzen gezeigt werden, während diese der Studie TAILORx vorlag.

Insgesamt ist das gewählte Vorgehen des IQWiG, den Unterschied zwischen den Therapiegruppen mit einem RS 0 – 10 und einem RS 11 – 15 rein optisch auf Basis der vorliegenden Abbildungen aus Kalinsky et al. [4] (siehe unten) vorzunehmen methodisch fragwürdig. In den Abbildungen sind beispielsweise keine Konfidenzintervalle zu finden, mit deren Hilfe eine statistische Signifikanz abschätzbar wäre, was aber für eine Interpretation der Daten wichtig wäre, zumal die Skalierung der y-Achse lediglich einen Bereich von 75 – 100 % abdeckt. Darüber hinaus stellt die Aussage des IQWiG eine sehr selektive Beschreibung der Abbildung dar. Viel deutlicher als der nicht sichtbare Unterschied zwischen den Gruppen mit einem RS von 0 - 10 und RS 11 – 15 ist das Absinken des krankheitsfreien Überlebens ab einem RS von 16. Bei einem ereignisfreien Anteil von erkennbar > 90 % bei den Patientinnen mit RS von 0 – 15 keine offensichtlichen Korrelationen ableiten zu können, ist überraschend.



Quelle: Abb. S2, [4]

Insgesamt erscheint das methodische Vorgehen nicht sachgerecht und die Schlussfolgerung nicht nachvollziehbar. Die vorgenommene Übertragung von entsprechend wenig validen Schlussfolgerungen auf Basis von RxPONDER-Daten auf Patienten ohne Lymphknotenbefall, d. h. auf eine andere Studienpopulation und unter selektiver Auswahl einzelner Werte wird dem üblichen methodischen Anspruch des IQWiG nicht gerecht. Es bleibt zudem unklar, warum die Notwendigkeit eines solchen Vorgehens gesehen wird, da aus der Studie TAILORx sowie der Vorgängerstudie NSABP B-20 relevante (Subgruppen)Ergebnisse vorliegen, welche die korrekte medizinische Fragestellung untersuchen und daher auch die weiterhin gültige Grundlage der bisherigen Schlussfolgerung darstellen (siehe folgender Absatz).

1.2 Ergebnisse aus TAILORx und NSABP B-20 mit höherer Aussagekraft

Relevante Subgruppenergebnissen aus TAILORx, sind in Abbildung S11 der Publikation von Sparano et al. [5] zu finden.

Subgruppe	n	Krankheitsfreies Überleben Endokrine Therapie vs. Chemoendokrine Therapie HR [95%-KI]
Prämenopausal		
RS 11 – 15	887	0,85 [0,54; 1,35]
RS 16 – 20	1014	1,76 [1,20; 2,59]
RS 21 – 25	515	1,50 [0,93; 2,42]
≤ 50 Jahre		
RS 11 – 15	801	0,99 [0,62; 1,58]
RS 16 – 20	923	1,90 [1,27; 2,84]
RS 21 – 25	492	1,70 [1,03; 2,80]
Quelle: Figure S11 [5]		

Diese Daten zeigen deutlich, dass der Nutzen einer chemoendokrinen Therapie für prämenopausale bzw. unter 50jährige Patientinnen erst ab einem RS zwischen 16 – 20 statistisch signifikant und klinisch relevant wird. Im Bereich eines RS 11 – 15 wird kein Vorteil einer chemoendokrinen Behandlung im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben detektiert. Weiterhin werden auch Daten für die Gruppe der Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem RS von 0 – 10 berichtet [5].

Zudem wird zeitnah eine Publikation von neuen Daten aus der Studie TAILORx mit einem medianen Follow-Up von 11 Jahren erwartet, die im Rahmen der Stellungnahme zum Vorbericht von Exact Sciences bereits zur Verfügung gestellt wurde [6]. Diese Daten bestätigen die bisherigen Schlussfolgerungen und Ergebnisse, dürfen jedoch aus rechtlichen Gründen an dieser Stelle nicht wiedergegeben werden.

	Krankheitsfreies Überleben		
	Rate nach 5 Jahren [%]	Rate nach 9 Jahren [%]	Rate nach 11 Jahren* [%]
Patientinnen ≤ 50 Jahre, endokrine Therapie			
RS ≤ 10	95,1 ± 1,1	87,4 ± 2,0	
RS 11 – 15	95,1 ± 1,1	85,7 ± 2,2	
RS 16 – 20	92,0 ± 1,3	80,6 ± 2,5	
RS 21 – 25	86,3 ± 2,3	79,2 ± 3,3	
Patientinnen ≤ 50 Jahre, chemoendokrine Therapie			
RS 11 – 15	94,3 ± 1,3	89,2 ± 1,9	
RS 16 – 20	94,7 ± 1,1	89,6 ± 1,7	
RS 21 – 25	92,1 ± 1,8	85,5 ± 3,0	
RS ≥ 26	86,4 ± 1,9	80,3 ± 2,9	
Quelle: Daten nach 5 bzw. 9 Jahren: Table 3 [5]; Daten nach 11 Jahren: [6]			
*Verweis auf Stn. zum Vorbericht von Exact Sciences			

In diesen Daten ist klar zu erkennen, dass die Raten für das krankheitsfreie Überleben sowohl nach 5, 9 als auch 11 Jahren jeweils mit zunehmendem RS abnehmen. Auch wenn auf Grund des Studiendesigns für die Patientinnen mit RS ≤ 10 kein Vergleich vorliegt, ist auf Basis dieses Trends kein relevanter Vorteil der Chemotherapie für diese Patientinnen zu erwarten, was einer Entscheidung für eine Chemotherapie in Einzelfällen nicht entgegensteht.

Dies wird ebenfalls durch die Ergebnisse der Vorgängerstudie NSABP B-20 gestützt. Hier konnte für Patientinnen mit einem RS < 18 kein bzw. nur ein minimaler Chemotherapienutzen („minimal, if any“) gezeigt werden [7]. Die Ergebnisse dieser prospektiven-retrospektiven Studie waren die Grundlage für die Planung der Studie TAILORx, wobei die RS-Strata entsprechend verfeinert wurden um den unsicheren Bereich zwischen RS 11 – 25 genauer zu analysieren. Eine Randomisierung außerhalb dieses Bereichs wurde als unethisch betrachtet, da NSABP B-20 hier einen eindeutigen Vorteil für bzw. gegen eine zusätzliche Chemotherapie erwarten ließ. Dies wurde in einer post-hoc Analyse von NSABP B-20, auf Basis der durch TAILORx verfeinerten RS-Strata, bestätigt [8], in der sich kein Vorteil bei RS ≤ 10 zeigte (wobei jedoch keine weitere Stratifizierung nach Alter vorliegt).

Durch den Einsatz des Oncotype DX® Test kann folglich bei einem relevanten Anteil der Patientinnen ≤ 50 Jahre eine Chemotherapie vermieden werden. Auf Basis einer Untersuchung der zwischen 2004 und 2013 im zentralen Referenzlabor von Genomic Health untersuchten Proben (N = 362.000) betrug der Anteil von N0-Patientinnen < 50 Jahre ca. 21 % [9]. Dabei wurde bei ca. der Hälfte dieser Patientinnen < 40 Jahre bzw. knapp 60 % der Patientinnen zwischen 40 – 49 Jahren ein niedriger RS (damals definiert als < 18) ermittelt. Dies ist umso wichtiger, da diese Frauen in der Regel berufstätig sind und ggf. auch noch kleine(re) Kinder haben. Hier kann sich eine Chemotherapie noch belastender auswirken, zudem leben die Patientinnen meist noch Jahrzehnte nach bzw. mit der Brustkrebserkrankung.

Insgesamt ist kritisch anzumerken, dass im Vorbericht nicht auf Basis der einzelnen Strata des RS differenziert wird. Stattdessen wird aus TAILORx ein gemeinsames Fazit bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit RS 11 – 25 gezogen. Die detaillierte Betrachtung der Subgruppenergebnisse zeigt jedoch durchaus unterschiedliche Tendenzen bei niedrigeren RS (siehe oben). Zudem konnte gezeigt werden, dass eine weitere Stratifizierung nach und RS und klinischem Risiko einen Mehrwert bringen kann [10]. Dies wird auch im Rahmen der neuen Daten mit 11 Jahren Follow-Up deutlich, nach denen bei prämenopausalen Patientinnen mit

einem RS 16 – 20 und niedrigem klinischem Risiko kein Vorteil einer zusätzlichen Chemotherapie im Hinblick auf das fernmetastasenfreie Überleben vorliegt. Bei einem hohem klinischen Risiko wird dagegen ein Chemotherapienutzen von etwa 3 % ermittelt [6].

Die pauschalen und undifferenzierten Schlussfolgerungen des Vorberichts sind daher kritisch zu prüfen.

1.3 Nutzen des Oncotype für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit Recurrence Score 0 – 10 weiterhin gegeben

Die Ergebnisse aus TAILORx zeigen einen nicht signifikanten Unterschied des Hazard Ratio bei prämenopausalen (bzw. unter 50jährigen) Patientinnen mit einem Testergebnis im Bereich RS 11 – 15. Gleichzeitig ist sowohl nach 5, 9 als auch 11 Jahren ein Trend im krankheitsfreien Überleben sichtbar, welches jeweils mit zunehmendem RS abnimmt [5]. Dies wird ebenfalls durch die Ergebnisse der Vorgängerstudie NSABP B-20 gestützt [7, 8]. Diese Daten stellen eine valide Basis für die Annahme dar, dass prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit Recurrence Score 0 – 10 mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht von einer zusätzlichen Chemotherapie profitieren.

Es ist methodisch nicht nachvollziehbar, warum Daten aus einer anderen Studie mit einer nicht vergleichbaren Population mehr Gewicht beigemessen wird, und die vorliegenden Daten aus TAILORx – bestätigt durch NSABP B-20 – damit entwertet werden. Aus unserer Sicht liegt keine überzeugende Begründung vor, warum der bestätigte Nutzen des Oncotype DX® bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit RS 0 – 10 in Frage gestellt werden sollte.

Der Vorbericht des IQWiG sollte an dieser Stelle entsprechend angepasst werden.

Bei Verwendung von Oncotype DX liegt ein Anhaltspunkt für einen **Nutzen bei prämenopausalen Patientinnen** bzw. bei Patientinnen bis einschließlich 50 Jahre mit einem **RS 0 – 10** vor

2 Nebenwirkungen der Chemotherapie werden nicht vollumfänglich thematisiert

Der Vorbericht des IQWiG legt dar, warum die im Rahmen der Studien RxPONDER und TALORx erfolgte Erfassung von Nebenwirkungen nicht den Anforderungen an die Nutzenbewertung genügt. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar, allerdings ist auch anzumerken, dass das primäre Ziel der Studien nicht in der vergleichenden Betrachtung Nebenwirkungsprofilen bestand.

2.1 Die Nebenwirkungen von Chemotherapien sind bekannt, mit dem im Vorbericht gewählten Vorgehen werden jedoch nur schwere Nebenwirkungen berücksichtigt

Endokrine und chemotherapeutische Behandlungen zählen seit langem zum Behandlungsstandard beim Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom. Entsprechend gut charakterisiert ist das jeweilige Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil der verschiedenen Wirkstoffe bzw. Substanzklassen. Dabei ist es unzweifelhaft, dass eine zusätzliche Chemotherapie die Patientinnen im Vergleich zu einer rein endokrinen Therapie einer stärkeren Belastung aussetzt. Entsprechend geht es bei der Therapieentscheidung zur zusätzlichen Chemotherapie immer um die Abwägung des potenziellen Nutzens gegenüber der möglichen Toxizität („Schaden“). Der Grundgedanke bei der Entwicklung des Oncotype DX® bestand zum einen darin, diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die keinen oder nur einen geringen Nutzen aus einer zusätzlichen Chemotherapie ziehen können und dadurch die Behandlungsbelastung zu reduzieren und mögliche Toxizität zu vermeiden. Zum anderen kann durch den Oncotype DX® der erwartete Nutzen einer Chemotherapie quantifiziert werden.

Die Abwägung des potenziellen Nutzens gegenüber der möglichen Toxizität wird immer von verschiedenen, klinischen und patientenindividuellen Faktoren beeinflusst (siehe auch 4). Ein

objektives Maß dafür, welche Relation von potenziellem Nutzen und erwarteter Toxizität für eine Patientin akzeptabel ist, lässt sich nicht definieren. Im Vorbericht des IQWiG wird die schwere Toxizität indirekt mittels der gewählten Nichtunterlegenheitsschwelle einer Risikodifferenz von 3 % beim krankheitsfreien Überleben nach 10 Jahren berücksichtigt, wobei der Schwellenwert auf einer Publikation der American Society of Clinical Oncology beruht [11]. Demnach haben verschiedene Studien ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit tödlicher, lebensbedrohlicher oder dauerhaft lebensverändernder Vergiftungen bei gesunden Frauen, die an einer prospektiven Studie teilnehmen, bei mindestens („at least“) 2 bis 3 % liegt [11]. Der im Vorbericht genutzte Schwellenwert von 3 % ist daher zum einen eher als konservativ einzuschätzen und berücksichtigt zum anderen nur schwere Toxizität.

Das Vorgehen des IQWiG definiert die Nichtunterlegenheitsschwelle als den Vorteil im krankheitsfreien Überleben, der dem angenommenen Nachteil in der (schweren) Toxizität von 3 % entspricht. Aus einer methodisch, formalen und objektivierenden Bewertungsperspektive ist dieses Vorgehen nicht zu beanstanden. In der klinischen Realität und im Kontext der patientenindividuellen Entscheidungsfindung ist diese ausgleichende „schwarz-weiß“ Betrachtung jedoch zu einfach und die Rate an schweren und lebensbeeinträchtigenden Nebenwirkungen ist mit 3 % eher niedrig geschätzt.

Typische Langzeittoxizitäten von Chemotherapien sind Kardiomyopathien, periphere Neurotoxizität, die Beeinträchtigung neurokognitiver Funktionen, eine Beeinflussung der Fertilität und die Entwicklung sekundärer Malignitäten; insgesamt können Chemotherapien aber auch Einfluss auf psychosoziale Faktoren haben [12]. Langfristig kann die kardiovaskuläre Toxizität dabei ein konkurrierendes Risiko zum Gesamtüberleben darstellen [13, 14]. Von Patientinnen unmittelbar wahrgenommen werden periphere Neurotoxizitäten. Im Rahmen eines Reviews, welches sich auf Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität fokussiert, werden allein für diese Art der Nebenwirkungen hohe Langzeitraten berichtet [15]. Diese haben zwar nicht zwingend einen hohen Schweregrad, können den Alltag und die Lebensqualität der Patientinnen dennoch beeinflussen. Demnach liegen bei bis zu 39 % der mit Paclitaxel behandelten Patientinnen auch nach 3 Jahren noch objektive neurologische Anomalien vor [15]. Mit Oxaliplatin werden auch nach 2 Jahren noch bei 15 % der Patientinnen neurotoxische Symptome berichtet [15]. Für Cisplatin werden bis zu 20 % persistierende sensorischen Neuropathien genannt [15]. Natürlich wird im klinischen Alltag versucht diese Nebenwirkungen durch die Intensität und Wahl des Chemotherapieregimes sowie Begleitmaßnahmen zu minimieren. Dennoch zeigt sich auch in klinischen Studien immer wieder, dass ein relevanter Anteil an Patienten eine chemotherapeutische Behandlung auf Grund von akuter Toxizität abbricht. Nur weil sich eine Patientin also für eine Chemotherapie entscheidet, bedeutet dies nicht, dass diese auch zu Ende geführt wird und somit den erwarteten Vorteil im Hinblick auf das (krankheitsfreie) Überleben erbringen kann. Wo immer möglich sollte daher auf die zusätzliche Belastung durch eine Chemotherapie verzichtet werden.

Dieses Spannungsfeld sollte in der Auswertung des IQWiG stärker Berücksichtigung finden, auch wenn eine methodisch saubere Objektivierung dieses Aspekts auf Grund der Vielzahl an möglichen Ausprägungen sowie subjektiven Wahrnehmung der Toxizität herausfordernd erscheint. Beispielsweise wird eine instrumentenspielende Musikerin das Risiko einer permanenten Polyneuropathie anders einschätzen als die ältere Dame im Ruhestand.

Mit dem Oncotype DX® liegt ein Test vor, der nachgewiesenermaßen eine Quantifizierung des erwarteten Nutzens einer Chemotherapie erlaubt. Diese kann dann, unter individueller Abwägung, der möglichen Toxizität entgegengestellt werden. Dabei können Patientinnen zu höchst unterschiedlichen/individuellen Nutzen-Risiko-Abwägungen kommen.

2.2 Chemotherapienutzen teilweise sehr klein

Der absolute Vorteil einer Chemotherapie ist, trotz vorliegendem statistisch signifikantem Effekt, teilweise sehr gering. So gibt das IQWiG auf Seite 42 des Vorberichts korrekt wieder, dass bei prämenopausalen Patientinnen auf Basis von RxPONDER, also mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten, bei einem RS von 0 – 25 nur ein geringer Chemotherapienutzen für das fernrezidivfreie Überleben nach 5 Jahren erwartet wird. Auf Basis neuer Daten sind dies etwa 2,4% (RS 0-13: 2,3%; RS 14-25: 2,8%). Der automatische Schlussfolgerung des IQWiG, dass daher eine

biomarkerunabhängige Strategie zur Therapieentscheidung empfohlen werden sollte, wird jedoch nicht gefolgt.

Bei nachgewiesener Nichtunterlegenheit von endokriner vs. chemoendokriner Therapie lässt sich schließen, dass sich Chemotherapienutzen im Hinblick auf das fernrezidivfreie Überleben und das Risiko einer schweren Toxizität (siehe 3.1) in etwa ausgleichen. Geht man nun, wie oben dargelegt, beim Schwellenwert von 3 % von einer eher konservativen Schätzung der Toxizität aus, ist mit Sicherheit davon auszugehen, dass sich nicht alle Frauen in dieser Situation tatsächlich für eine Chemotherapie entscheiden würden bzw. diese für alle sinnvoll ist. Diese Entscheidung ist insbesondere unter Berücksichtigung der persönlichen Situation einer jeden Patientin individuell zu treffen (siehe 4). Wenn der erwartete Chemotherapienutzen die potenziell schwere Toxizität deutlich überwiegt – so stellt es sich z. B. ab einem RS von ≥ 26 bei prämenopausalen Patientinnen mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten dar, werden sich mehr Patientinnen für eine Chemotherapie entscheiden. Für diese Patientinnen und ihre Familien ist die Entscheidung für die belastendere Therapie möglicherweise leichter und ggf. auch die Therapie leichter durchzustehen, wenn sie datenbasiert über ihren erwarteten Nutzen informiert werden können.

Dieses Szenario illustriert bereits den Mehrwert und damit den Nutzen einer Testung mit dem Oncotype DX®, da der Patientin eine evidenzbasierte, quantitative Risikoeinschätzung zur Verfügung gestellt wird, die in die Therapieentscheidung einfließen kann.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): 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 - Vorbericht (D23-01A / D23-01B). [Zugriff: 02.07.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/d23-01a-und-d23-01b_biomarker-beim-primären-mammakarzinom_vorbericht_v1-0.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): IQWiG-Berichte – Nr. 883: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Aktualisierung zum Auftrag D14-01. [Zugriff: 02.07.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/d19-01_biomarker-bei-mammakarzinom_rapid-report_v1-1.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 655 - Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Addendum zum Auftrag D14-01. [Zugriff: 02.07.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/d18-01_biomarker-bei-mammakarzinom_addendum-zum-auftrag-d14-01_v1-1.pdf.
4. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. (2021): 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer - Supplementary Appendix. *N Engl J Med*; 385(25):2336-47.
5. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. (2018): Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*; 379(2):111-21.
6. Sparano JA, Cragger M, Gray RJ, Tang G, Hoag J, Baehner R, et al. (2024): Clinical and genomic risk for late breast cancer recurrence and survival. *The New England Journal of Medicine*; publication pending, manuscript accepted
7. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. (2006): Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*; 24(23):3726-34.
8. Geyer CE, Jr., Tang G, Mamounas EP, Rastogi P, Paik S, Shak S, et al. (2018): 21-Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer*; 4:37.
9. Swain SM, Nunes R, Yoshizawa C, Rothney M, Sing AP (2015): Quantitative Gene Expression by Recurrence Score in ER-Positive Breast Cancer, by Age. *Adv Ther*; 32(12):1222-36.
10. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al. (2019): Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*; 380(25):2395-405.
11. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. (2016): 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*; 34(10):1134-50.
12. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015): Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Breast*; 24 Suppl 2(0 2):S149-53.
13. Alarid-Escudero F, Blaes AH, Kuntz KM (2017): Trade-offs Between Efficacy and Cardiac Toxicity of Adjuvant Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer Patients: Do Competing Risks Matter? *Breast J*; 23(4):401-9.
14. Valachis A, Nilsson C (2015): Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. *Breast Cancer (Dove Med Press)*; 7:21-35.
15. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, et al. (2013): Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin*; 63(6):419-37.

16. Sparano JA, Crager MR, Tang G, Gray RJ, Stemmer SM, Shak S (2021): 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*; 39(6):557-64.
17. SHARE TO CARE. Patientenzentrierte Versorgung GmbH (2024): SHARE TO CARE-Programm. [Zugriff: 02.07.2024]. URL: <https://share-to-care.de/>.
18. Balic M, Thomssen C, Gnant M, Harbeck N (2023): St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of Treatment for Patients with Primary Breast Cancer - A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)*; 18(3):213-22.

A.1.3 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für 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)

Autorinnen und Autoren

- Hartkopf, Andreas
- Lebeau, Annette
- Lüftner, Diana
- Schmidt, Marcus
- Wörmann, Bernhard

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: D23-01A / D23-01B

Titel: Brustkrebs-Biomarker

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Prof. Dr. Marcus Schmidt
Prof. Dr. Andreas Hartkopf
Prof. Dr. Bernhard Wörmann
Prof. Dr. Diana Lüftner
Prof. Dr. Annette Lebeau
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V. und Bundesverband Deutscher Pathologen e. V., Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) e. V.
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Stellungnahme zum Vorbericht (Vorläufige Nutzenbewertung) „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“ D23-01A / D23-01B

Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V. und dem Bundesverband Deutscher Pathologen e. V. geben wir zum 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“ D23-01A / D23-01B vor der abschließenden Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:

Es ist unstrittig, dass Patientinnen mit einem Mammakarzinom insgesamt von einer adjuvanten medikamentösen Tumortherapie profitieren [1]. Eine Chemotherapie kann über die akuten Toxizitäten hinaus auch eine nicht unbeträchtliche Rate an unerwünschten Nebenwirkungen haben, die potentiell langfristig lebensqualitätseinschränkend oder sogar lebensbedrohlich sind [2]. Daher kommt einer möglichst akkuraten Risikoeinschätzung eine entscheidende Rolle zu. Neben den klassischen klinisch-pathologischen Prognosefaktoren spielen validierte Multigentests wie Oncotype DX®, MammaPrint®, EndoPredict® und Prosigna® eine zunehmend wichtige Rolle [3–5]. Die Risikoeinschätzung ist von großer Bedeutung, da Patientinnen mit einem geringen absoluten Risiko nur einen geringen absoluten Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie haben [1]. Aus diesem Grund ist es entscheidend, dass Multigentests beim Mammakarzinom nach klaren und stringenten Kriterien der Evidenz beurteilt werden [6]. Entscheidend für die Beurteilung eines Biomarkers in diesem Kontext ist, dass einerseits die Prognose der Patientinnen mit einem frühen Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom unter rein endokriner Therapie möglichst genau abgeschätzt werden kann und andererseits ein Prognosevorteil durch die Hinzunahme der adjuvanten Chemotherapie zur adjuvanten Antihormontherapie möglichst genau abgeschätzt wird.

Tatsächlich liegen umfangreiche Untersuchungen für zahlreiche Biomarker beim Mammakarzinom vor. Von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden aktuell Leitlinien für den Einsatz von Biomarkern für die adjuvante Therapieentscheidung bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom publiziert [4, 7]. Der Stellenwert von Multigentests bei Patientinnen mit 0-3 positiven Lymphknoten wird auch in der in Überarbeitung befindlichen Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms sowie in den aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) bestätigt. Hier wird explizit aufgeführt, dass ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest nur im Kontext der klinisch-pathologischen Faktoren (Alter, Menopausenstatus, Tumorgröße, Nodalbefall, histologischer Typ, Lymph- sowie Hämangiosis carcinomatosa, Grading, Ki-67, ER, PR, HER2) eingesetzt werden soll. Hier ist wesentlich, dass in zahlreichen Analysen, die sowohl nodal-positive als auch prämenopausale Patientinnen berücksichtigen, klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentests multivariat unabhängige zusätzliche Informationen erzielt werden und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann [8–16]. Der prognostische Wert von Multigentests konnte aktuell auch in großen populationsbasierten Kohorten nachgewiesen werden [13, 17]. Sowohl die ASCO als auch die AGO sehen grundsätzlich

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Indikationen für den Einsatz von Multigentests bei 0-3 befallenen axillären Lymphknoten [4, 5]. Die interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms befindet sich aktuell im Überarbeitungsprozess, die Ergebnisse der Abstimmungen aus den Konsensuskonferenzen müssen noch in der Konsultationsfassung durch die beteiligten Fachgesellschaften bestätigt werden. In einer strukturierten Abstimmung im Juni 2024 sprachen sich bereits 100% der Mandatsträgerinnen der Fachgesellschaften dafür aus, dass auch bei 1-3 tumorbefallenen Lymphknoten ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung herangezogen werden kann, falls die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben. Bezüglich der therapeutischen Interpretation von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen wird jedoch weiterer Forschungsbedarf aufgrund einer heterogenen Studien- und Datenlage gesehen.

4.79	Evidenzbasierte Empfehlung - modifiziert 2024
Empfehlungsgrad 0	<p>Wenn bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall oder bei 1-3 befallenen Lymphknoten 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.</p> <p>Hinsichtlich der therapeutischen Interpretation von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf, da die Studien- und Datenlage heterogen ist.</p>

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bearbeitet in seinem Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) D23-01A | D23-01B Version 1.0 Stand 13.06.2024 zwei Fragestellungen. So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die im Vorbericht D23-01A | D23-01B dargelegte Interpretation der Ergebnisse einschließlich der Beschränkung auf einzelne RCTs durch das IQWiG:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p><u>Anmerkung:</u> Fragestellungen Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> die Nutzenbewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen oder einer 2. biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie</p> <p>bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors-2(HER2)/neu-negativem Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten.</p> <p>Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)</p> <p>Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> die Nutzenbewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen oder einer 2. biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie</p> <p>bei prämenopausalen Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall.</p> <p>Das IQWiG kommt zu folgendem Fazit:</p> <p>Fazit</p> <p>Die vorliegenden Nutzenbewertungen 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, HER2/neu-negativem Mammakarzinom basieren größtenteils auf aktuellen Ergebnissen zu den 2 Biomarkern Oncotype DX Breast Recurrence Score (im Folgenden kurz als Oncotype DX bezeichnet) (Studien RxPONDER und TAILORx) und MammaPrint (Studie MINDACT). Es wurde keine RCT identifiziert, die 2 biomarkerbasierte Entscheidungsstrategien vergleicht. Für die Biomarker EndoPredict, Prosigna oder weitere Biomarker wurden keine RCTs identifiziert. Aus den nachfolgend beschriebenen Ergebnissen lassen sich keine Einschätzungen zu solchen weiteren Biomarkern ableiten, da sich klare Unterschiede im Nutzen-Risiko-Profil der beiden in den RCTs untersuchten Biomarker zeigen.</p> <p>Projekt D23-01A: Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten</p> <p>Für die Population dieser Fragestellung ergibt sich für eine biomarkerbasierte Entscheidung gegen eine Chemotherapie abhängig vom betrachteten Biomarker und dem Menopausenstatus ein unterschiedliches Fazit:</p> <p>Bei Verwendung von Oncotype DX:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ein Anhaltspunkt für einen Schaden bei prämenopausalen Patientinnen bzw. bei Patientinnen bis einschließlich 50 Jahre bzw. sowie</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei Patientinnen über 50 Jahren</p> <p>Bei Verwendung von MammaPrint:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> kein Anhaltspunkt für einen Nutzen in der Gruppe mit einem hohen klinischen Risiko unabhängig vom Alter</p> <p>ad A)</p> <p>Sowohl die ASCO als auch die AGO sehen grundsätzlich Indikationen für den Einsatz von Multigentests bei 0-3 befallenen axillären Lymphknoten [4, 5, 7]. Im Rahmen der randomisierten RxPONDER-Studie wurde die 21-Gen-Signatur, der Recurrence Score (RS), bei Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten untersucht [18]. Patientinnen mit einem RS ≤ 25 wurden zwischen alleiniger endokriner Therapie oder Chemotherapie plus endokriner (chemoendokriner) Therapie randomisiert. Insgesamt wurden 5083 Frauen (33,2% prämenopausal und 66,8% postmenopausal) randomisiert. Bei der vordefinierten dritten Zwischenanalyse unterschied sich der Nutzen der Chemotherapie in Bezug auf die Verlängerung des invasiven krankheitsfreien Überlebens je nach Menopausenstatus ($p=0,008$ für den Vergleich des Chemotherapienutzens bei prämenopausalen und postmenopausalen Teilnehmerinnen), und es wurden separate vordefinierte Analysen durchgeführt. Bei den postmenopausalen Frauen betrug das krankheitsfreie Überleben (DFS) nach 5 Jahren 91,9% in der rein endokrinen Gruppe und 91,3% in der chemoendokrinen Gruppe, ohne dass die Chemotherapie einen Vorteil brachte: Hazard Ratio (HR) 1,02; $p=0,89$. Bei den prämenopausalen Frauen lag (v.a. bei denjenigen <50 Jahre alt) die DFS-Rate nach 5 Jahren bei 89,0% unter ausschließlicher endokriner Therapie und bei 93,9% unter chemoendokriner Therapie: HR 0,60; $p=0,002$; Interaktionstest negativ). Auch das metastasenfremie Überleben verbesserte sich nach chemoendokriner Therapie: HR 0,58; $p=0,009$ mit dem absoluten Unterschied von 3.3% nach 5 Jahren, das metastasenfremie Intervall konnte um 2.5% verbessert werden. Der relative Nutzen der Chemotherapie nahm allerdings nicht zu, je höher der RS war. Die Autoren schlossen daraus, dass prämenopausale Patientinnen durch eine chemoendokrine Therapie ein längeres DFS und ein längeres metastasenfremies Überleben hatten, während postmenopausale bzw. >50-jährige Frauen nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitierten.</p> <p>Kritisch wäre jedoch anzumerken, dass bei 83 % der Patientinnen im endokrinen Arm der Studie eine alleinige Tamoxifen Therapie ohne ovarielle Funktionssuppression (OFS) eingesetzt wurde. Diese (in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer) wird aktuell von allen nationalen und internationalen Leitlinien in der Behandlung des Hochrisiko HR+/HER2-Mammakarzinoms (beispielweise mit positiven Lymphknoten) übereinstimmend als notwendig erachtet und ist mit einer zirka 20% Reduktion der Fernmetastasierungsrate assoziiert [19]. Desweiteren ist es de facto so, dass im klinischen Setting die meisten Patientinnen wie postmenopausal betrachtet werden, sobald die notwendige ovarielle Funktionssuppression bei prämenopausalen Patientinnen eingesetzt wird.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Ähnliche Ergebnisse werden in der MINDACT Studie gezeigt, wo in der N1-Kohorte der HR+/HER2- Mammakarzinome lediglich 1.4% (+/- 2.4%) Unterschied im 8-Jahres fernmetastasenfreien-Überleben (0.1% nach 5 Jahren) für chemoendokrine vs. endokrine Behandlung beobachtet wurde. Auch hier wurde lediglich bei ca. 20% der prämenopausalen Patientinnen eine, aus der heutigen Sicht notwendige, ovarielle Suppression eingesetzt [20].</p> <p>In der Zusammenschau mit unterschiedlichen Vergleichstherapien bei pre- (meistens Tamoxifen allein) und postmenopausalen (Aromatasehemmer oder Tamoxifen) Patientinnen bzw. chemotherapie-induzierter Amenorrhoe als möglichem Mechanismus der divergenten Wirkung der zytotoxischen Therapie bei pre- und postmenopausalen Patientinnen erschweren signifikant die Interpretation der Ergebnisse. Aktuell beim Jahresmeeting 2024 der ASCO präsentierte explorative Ergebnisse aus der RxPonder Studie zeigen des Weiteren, dass der Haupteffekt der Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen nur auf diejenigen mit vorhandener (vs. eingeschränkte) ovariellen Reserve (gemessen an Anti-Müller-Hormon Werten) zurückzuführen war, was als weiterer Hinweis der endokrinen Wirkung der Chemotherapie in Abwesenheit der OFS gedeutet werden kann [21].</p> <p>Diese prospektive Publikation unterstützt die bereits umfänglich vorliegende prospektiv-retrospektive Evidenz, dass Multigentests, in diesem Fall Oncotype DX®, die Prognose auch bei Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten einschätzen und dadurch Hinweise auf die etwaige Indikationsstellung einer adjuvanten Chemotherapie geben können. Bei intermediärem Risiko gemäß Oncotype DX® spielt der Menopausenstatus eine Rolle. Bei nodal-negativen Patientinnen konnte in der TAILORx-Studie bei intermediärem Risiko ebenfalls gezeigt werden, dass eine Chemotherapie bei jüngeren Patientinnen unter 51 Jahren eine größere Rolle als bei postmenopausalen älteren Patientinnen spielt. Insofern unterstützen sich diese beiden Studien in der Beurteilung des altersabhängigen Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie bei intermediärem Risiko im Recurrence Score. Wie oben ausgeführt liegen zahlreiche und zum Teil auch vergleichende Studien zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests beim frühen Mammakarzinom vor, die neben nodal-negativen auch nodal-positive Patientinnen berücksichtigten, und in denen klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentests multivariat unabhängige zusätzliche Informationen erzielt werden und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann [8–13, 16, 17, 22, 23].</p> <p>Auch aus Deutschland liegen die Ergebnisse der prospektiven WSG PlanB- und der ADAPT Studien vor, die bei N0 und N1 Patientinnen mit HR+/HER2-Mammakarzinom beispielweise den OncotypeDX® zum Einsatz gebracht haben [14, 15]. In beiden Studien wird eine sehr hohe Sicherheit beim RS 0-11 mit der alleinigen endokrinen Therapie auch bei Patientinnen mit N1 gezeigt. Im Rahmen der ADAPT Studie wurde auch in der intermediären Risiko-Gruppe (RS 12-25) das genomische Profil mit der Messung von Ki-67</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>nach einer 2-4 wöchigen endokrinen präoperativen Therapie kombiniert. Hier zeigt sich bei einem Ki-67 von $\leq 10\%$ nach einer solchen präoperativen endokrinen Induktionstherapie auch eine hohe onkologische Sicherheit mit der alleinigen endokrinen Therapie in der Adjuvanz in der Gruppe mit 0-3 positiven Lymphknoten. Die hohe biologische Heterogenität der Gruppe der jüngeren Patientinnen zeigt sich in der Tatsache, dass die <50 Jahre alt Patientinnen mit RS 11-25 und postendokrinem Ki-67 $>10\%$, die alle mit einer Chemotherapie behandelt wurden, eine signifikant schlechtere Prognose vs. ET-responder ohne Chemotherapie-behandlung gezeigt haben. In der neoadjuvanten Kohorte der Studie konnte keine höhere Chemosensitivität bei pre- vs. postmenopausalen Patientinnen bezogen auf pCR beobachtet werden [24].</p> <p>Das hat in der Zusammenschau mit den Ergebnissen der RxPonder Studie vor allem bei prämenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom und 1-3 positiven Lymphknoten einen hohen Stellenwert in der Praxis.</p> <p>Des Weiteren liegen aktuelle prospektive Ergebnisse zu EndoPredict® (EP) und EPclin vor, die multivariat unabhängige prognostische Bedeutung dieses Genexpressionstests nicht nur bei Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom sondern auch bei 1-3 befallenen Lymphknoten sowohl in der Prämenopause als auch in der Postmenopause belegen [25–27]. Ähnliches gilt auch für die weiteren oben genannten Multigentests MammaPrint® und Prosigna® [28–30].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die negative Einschätzung des IQWiG lässt sich nicht nachvollziehen. Aus den genannten Gründen kann bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall oder bei 1-3 befallenen Lymphknoten, falls die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest eingesetzt werden, ohne dass dies auf einen einzelnen Multigentest beschränkt wird. Jegliche validierte zusätzliche Information zur Prognoseabschätzung und zur Vermeidung von Über- und Untertherapien ist für die gemeinsame Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie essentiell. Unter der Voraussetzung der adäquaten leitlinien-empfohlenen endokrin-basierten Behandlung sollten die Tests unabhängig von Alter zur Planung der (neo)adjuvanten Therapie eingesetzt werden.</p>
	<p><u>Anmerkung:</u> Projekt D23-01B: Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Für die Population dieser Fragestellung ergibt sich für die biomarkerbasierte Entscheidung gegen eine Chemotherapie abhängig vom betrachteten Biomarker folgendes Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> bei Verwendung von Oncotype DX ein Anhaltspunkt für einen Schaden <input type="checkbox"/> bei Verwendung von MammaPrint ein Anhaltspunkt für einen Schaden spezifisch für die Gruppe mit hohem klinischen Risiko <p>Für Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict, Prosigna und weitere Biomarker wurden keine aktuellen Prognosestudien identifiziert.</p> <p>ad B)</p> <p>Der Stellenwert von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom wird auch in der in Überarbeitung befindlichen Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms sowie in den aktuellen Empfehlungen der AGO diskutiert [3, 5]. Hier wird explizit aufgeführt, dass ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest nur im Kontext der klinisch-pathologischen Faktoren (Alter, Menopausenstatus, Tumorgröße, Nodalstatus, histologischer Typ, Lymph- bzw. Hämangiosis carcinomatosa, Grading, Ki-67, ER, PR, HER2) eingesetzt werden soll. Es ist wesentlich, dass in zahlreichen Analysen, die auch prämenopausale Patientinnen berücksichtigten, klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentests multivariat unabhängige zusätzliche prognostische Informationen erzielt werden und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann [9, 14, 15, 23, 30–32]. Der prognostische Wert von Multigentests konnte aktuell auch in großen populationsbasierten Kohorten nachgewiesen werden, die auch prämenopausale nodal-negative Patientinnen beinhalteten [17]. Insgesamt sind in den Untersuchungen zu Multigentests mehr post- als prämenopausale Patientinnen untersucht worden, was der natürlichen Altersverteilung bei Brustkrebs entspricht. Die Untersuchungen zeigen allerdings keinen signifikanten Unterschied in der prognostischen Aussagekraft der Multigentests zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen. Grundsätzlich ist, bedingt wahrscheinlich durch die ungünstigere Tumorbiologie, signifikant unterschiedliche oder suboptimal durchgeführte Systemtherapien bzw. verringerte Adhärenz, das Rückfallrisiko bei vor allem sehr jungen (<35 Jahre alt) prämenopausalen Patientinnen höher als bei älteren Patientinnen [33]. Für das gesamte Studienkollektiv der TAILORx-Studie (n= 10273) war bei intermediärem Recurrence Score (RS) (n=6711) der nodal-negativen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eine rein endokrine Therapie nicht einer zusätzlich zur endokrinen Therapie eingesetzten Chemotherapie unterlegen (1,08; 95% Konfidenzintervall 0,94-1,24; P = 0,26) [23]. Die Autoren fanden eine signifikante Interaktion zwischen Chemotherapieeffekt und Alter (P = 0,03). In einer explorativen Analyse bei Patientinnen ≤ 50 Lebensjahre zeigte sich, anders als bei älteren Patientinnen, ein geringer Effekt einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie für ein verbessertes erkrankungsfreies Überleben (DFS). Keine signifikante Interaktion fand sich dagegen zwischen Chemotherapieeffekt und Menopausenstatus, so dass</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>anhand dieser Studie kein Zusammenhang zwischen adjuvanter Chemotherapie und Menopausenstatus hergeleitet werden kann. Zudem ist festzuhalten, dass in der prämenopausalen Situation im klinischen Alltag bei prämenopausale Frauen mit nodal negativer Situation nicht der cut-off von RS > 25 für die Indikation zur Chemotherapie verwendet wird, wie im Bericht des IQWiGs genannt, sondern auch bei RS 21-25 die Chemotherapie [34] empfohlen wird. Die gute Prognose der Patientinnen mit dem RS von 0-15/20 (je nach klinischen Risiko) ohne Chemotherapie macht die Verwendung der genomischen Tests unabdingbar, um diese sicher Niedrig-Risiko-Gruppe (ca. 50% aller Patientinnen mit prämenopausalem N0 HR+/HER2-Mammakarzinom zu identifizieren.</p> <p>Ähnlich wie in der RxPonder-Studie kann in der TailorX und in der N0-Population der MINDACT-Studie nicht zwischen dem zytotoxischen Effekt vs. dem endokrinen Effekt der Chemotherapie unterschieden werden. Alle Studien haben auch in der klinischen N0-Hochrisiko Situation (T2-3, G3 etc.) nur bei wenigen Patientinnen ovarielle Suppression eingesetzt. Explorative Subgruppen-Analyse aus der TAILORx Studie, deutet auf den höchsten Effekt der chemo-endokrinen vs. endokrinen Therapie nur bei 45–50-Jährigen, jedoch nicht jüngeren Patientinnen (die mit deutlich weniger chemotherapie-iduzierter Amenorrhoe konfrontiert sind), hin.</p> <p>Dieser Aspekt ist besonders aufgrund der präsentierten Ergebnisse aus den ADAPT/ ADAPT-Cycle Studien interessant, die einen klaren Unterschied in der endokrinen Sensitivität zwischen den <50-jährigen (meistens Tamoxifen-behandelt) vs. >50-jährigen (meistens AI-behandelt) sehen [15]. Dieser Unterscheid scheint nicht mehr zu bestehen, sobald die ovarielle Suppression zum Einsatz gebracht wird</p> <p>In der RxPonder Studie bei HR-positiven, HER2-negativen Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten konnten Kalinsky et al. [18] zeigen, dass bei niedrigem und intermediärem RS (0-25) in der Gesamtkohorte kein Vorteil einer zusätzlichen Chemotherapie bestand [18]. In Subgruppenanalysen profitierten hier nur prämenopausale, nicht aber postmenopausale Patientinnen von einer adjuvanten Chemotherapie zusätzlich zu einer endokrinen Therapie im Vergleich zu einer rein endokrinen Therapie. Da diese Studie allerdings ausschließlich nodal-positive Patientinnen rekrutierte, kann auch anhand dieser Studie kein Zusammenhang zwischen Chemotherapieeffekt und Menopausenstatus bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall abgeleitet werden. Des Weiteren liegen aktuelle prospektive Ergebnisse zu EndoPredict (EP) und EPclin vor, die die multivariat unabhängige prognostische Bedeutung dieses Genexpressionstests nicht nur bei Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom sondern auch bei Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten ungeachtet des Menopausenstatus belegen [25–27]. Ähnliches gilt auch für die weiteren oben genannten Multigentests MammaPrint® und Prosigna® [28–30].</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die negative Einschätzung des IQWiG lässt sich nicht nachvollziehen. Aus den genannten Gründen kann nicht nur bei postmenopausalen sondern auch bei prämenopausalen Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall oder bei 1-3 befallenen Lymphknoten, falls die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest eingesetzt werden, ohne dass dies auf einen einzelnen Multigentest beschränkt wird. Jegliche validierte zusätzliche Information zur Prognoseabschätzung und zur Vermeidung von Über- und Untertherapien ist für die gemeinsame Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie essentiell. Unter der Voraussetzung der adäquaten leitlinien-empfohlenen endokrin-basierten Behandlung sollten die Tests unabhängig von Alter zur Planung der (neo)adjuvanten Therapie eingesetzt werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Literatur

1. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K (2012) Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379(9814):432–444. doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5
2. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015) Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Breast* 24 Suppl 2(0 2):S149-53. doi:10.1016/j.breast.2015.07.035
3. (2024) s3 leitlinie mammakarzinom - Google Search. <https://www.google.com/search?q=s3+leitlinie+mammakarzinom>. Zugegriffen: 29. Juni 2024
4. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, Henry NL, Jhaveri K, Kalinsky K, Kuderer NM, Litvak A, Mayer EL, Puztai L, Raab R, Wolff AC, Stearns V (2022) Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*:JCO2200069. doi:10.1200/JCO.22.00069

5. Park-Simon T-W, Müller V, Albert U-S et al (2024) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2024. *Breast Care (Basel)* 19(3):165–182. doi:10.1159/000538596
6. Simon RM, Paik S, Hayes DF (2009) Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 101(21):1446–1452. doi:10.1093/jnci/djp335
7. Raab R, Ismaila N, Andre F, Stearns V, Kalinsky K (2022) Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update Q and A. *JCO Oncol Pract* 18(9):646–648. doi:10.1200/OP.22.00230
8. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsy P, Krappmann K, Scheer M, Petry C, Cuzick J, Dowsett M (2016) Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *J Natl Cancer Inst* 108(11). doi:10.1093/jnci/djw149
9. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al (2016) 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 375(8):717–729. doi:10.1056/NEJMoa1602253
10. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, Dietze O, Luisser I, Klug E, Sedivy R, Bachner M, Mayr D, Schmidt M, Gehrman MC, Petry C, Weber KE, Kronenwett R, Brase JC, Gnant M (2013) EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 24(3):640–647. doi:10.1093/annonc/mds334
11. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevelde P, Freibauer C, Muller V, Janicke F, Schmidt M, Kolbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrman M, Gnant M (2011) 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* 17(18):6012–6020. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0926
12. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, Mlineritsch B, Kwasny W, Knauer M, Singer C, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Bartsch R, Steger G, Balic M, Ressler S, Cowens JW, Storhoff J, Ferree S, Schaper C, Liu S, Fesl C, Nielsen TO (2014) 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* 25(2):339–345. doi:10.1093/annonc/mdt494
13. Lænkholm A-V, Jensen M-B, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, Ferree S, Schaper C, Nielsen TO, Haffner T, Kibøl T, Møller Talman M-L, Bak Jylling AM, Tabor TP, Ejlersen B (2018) 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* 36(8):735–740. doi:10.1200/JCO.2017.74.6586
14. Nitz U, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Clemens M, Malter W, Nuding B, Aktas B, Kuemmel S, Reimer T, Stefek A, Lorenz-Salehi F, Krabisch P, Just M, Augustin D, Liedtke C, Chao C, Shak S, Wuerstlein R, Kreipe HH, Harbeck N (2017) 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* 165(3):573–583. doi:10.1007/s10549-017-4358-6

15. Nitz UA, Gluz O, Kümmel S, Christgen M, Braun M, Aktas B, Lüdtke-Heckenkamp K, Forstbauer H, Grischke E-M, Schumacher C, Darsow M, Krauss K, Nuding B, Thill M, Potenberg J, Uleer C, Warm M, Fischer HH, Malter W, Hauptmann M, Kates RE, Gräser M, Würstlein R, Shak S, Baehner F, Kreipe HH, Harbeck N (2022) Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 40(23):2557–2567. doi:10.1200/JCO.21.02759
16. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsy P, Kronenwett R, Denkert C, Ferree S, Sgroi D, Schnabel C, Baehner FL, Mallon E, Dowsett M (2018) Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 4(4):545–553. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5524
17. Vallon-Christersson J, Häkkinen J, Hegardt C, Saal LH, Larsson C, Ehinger A, Lindman H, Olofsson H, Sjöblom T, Wärnberg F, Ryden L, Loman N, Malmberg M, Borg Å, Staaf J (2019) Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series. *Sci Rep* 9(1):12184. doi:10.1038/s41598-019-48570-x
18. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al (2021) 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 385(25):2336–2347. doi:10.1056/NEJMoa2108873
19. Francis PA, Fleming GF, Láng I, Ciruelos EM, Bonnefoi HR, Bellet M, Bernardo A, Climent MA, Martino S, Bermejo B, Burstein HJ, Davidson NE, Geyer CE, JR, Walley BA, Ingle JN, Coleman RE, Müller B, Le Du F, Loibl S, Winer EP, Ruepp B, Loi S, Colleoni M, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Regan MM (2023) Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT. *J Clin Oncol* 41(7):1370–1375. doi:10.1200/JCO.22.01065
20. Piccart M, van 't Veer, Laura J, Poncet C et al (2021) 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* 22(4):476–488. doi:10.1016/S1470-2045(21)00007-3
21. Journal of Clinical Oncology (2024) Correlation of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels on identification of premenopausal patients (pts) with hormone receptor positive (HR+), HER2-negative, node-positive breast cancer most likely to benefit from adjuvant chemotherapy in SWOG S1007 (RxPONDER). | Journal of Clinical Oncology. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.505. Zugegriffen: 08. Juli 2024
22. Sparano JA, Gray RJ, Della Makower F et al (2015) Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 373(21):2005–2014. doi:10.1056/NEJMoa1510764
23. Sparano JA, Gray RJ, Della Makower F, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE, JR, Dees EC, Goetz MP, Olson JA, JR, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW, JR (2018) Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 379(2):111–121. doi:10.1056/NEJMoa1804710
24. Gluz O, Kuemmel S, Nitz U, Braun M, Lüdtke-Heckenkamp K, Schumann R von, Darsow M, Forstbauer H, Potenberg J, Uleer C, Grischke EM, Aktas B, Schumacher C, Eulenburg C zu, Kates R, Józwiak K, Graeser M, Wuerstlein R, Baehner R, Christgen M, Kreipe HH, Harbeck N (2023) 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* 34(6):531–542. doi:10.1016/j.annonc.2023.04.002

25. Constantinidou A, Marcou Y, Toss MS, Simmons T, Bernhisel R, Hughes E, Probst B, Meek S, Kakouri E, Georgiou G, Zouvani I, Savvidou G, Kuhl V, Doedt J, Wagner S, Gutin A, Slavin TP, Lanchbury JS, Kronenwett R, Ellis IO, Rakha EA (2022) Clinical Validation of EndoPredict in Pre-Menopausal Women with ER-Positive, HER2-Negative Primary Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 28(20):4435–4443. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-0619

26. Klein E, Kiechle M, Josipovic A, Anders S-I, Noske A, Mogler C, Hapfelmeier A, Ettl J (2024) 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*. doi:10.1007/s10549-024-07346-2

27. Penault-Llorca F, Dalenc F, Chabaud S et al (2024) 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* 9(5):103443. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103443

28. Jensen M-B, Lænkholm A-V, Nielsen TO, Eriksen JO, Wehn P, Hood T, Ram N, Buckingham W, Ferree S, Ejlersen B (2018) The Prosigna gene expression assay and responsiveness to adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy in premenopausal high-risk patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 20(1):79. doi:10.1186/s13058-018-1012-0

29. Johansson A, Dar H, van 't Veer, Laura J, Tobin NP, Perez-Tenorio G, Nordenskjöld A, Johansson U, Hartman J, Skoog L, Yau C, Benz CC, Esserman LJ, Stål O, Nordenskjöld B, Fornander T, Lindström LS (2022) Twenty-Year Benefit From Adjuvant Goserelin and Tamoxifen in Premenopausal Patients With Breast Cancer in a Controlled Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 40(35):4071–4082. doi:10.1200/JCO.21.02844

30. Lopes Cardozo, Josephine M N, Drukker CA, Rutgers EJT, Schmidt MK, Glas AM, Witteveen A, Cardoso F, Piccart M, Esserman LJ, Poncet C, van 't Veer, Laura J (2022) Outcome of Patients With an Ultralow-Risk 70-Gene Signature in the MINDACT Trial. *J Clin Oncol* 40(12):1335–1345. doi:10.1200/JCO.21.02019

31. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, Ruiz A, Weber KE, Munarriz B, Petry C, Rodriguez CA, Kronenwett R, Crespo C, Alba E, Carrasco E, Casas M, Caballero R, Rodriguez-Lescure A (2014) 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* 16(2):R38. doi:10.1186/bcr3642

32. Martin M, Brase JC, Ruiz A, Prat A, Kronenwett R, Calvo L, Petry C, Bernard PS, Ruiz-Borrego M, Weber KE, Rodriguez CA, Alvarez IM, Segui MA, Perou CM, Casas M, Carrasco E, Caballero R, Rodriguez-Lescure A (2016) 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* 156(1):81–89. doi:10.1007/s10549-016-3725-z

33. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, Cardoso MJ, Curigliano G, Gelmon KA, Gentilini O, Harbeck N, Kaufman B, Kim SB, Liu Q, Mershdorf J, Poortmans P, Pruneri G, Senkus E, Sirohi B, Spanic T, Sulosaari V, Peccatori F, Pagani O (2022) ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol* 33(11):1097–1118. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.007

34. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Della Makower F, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer, Charles E, Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson, John A, Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy

PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge, George W, Jr (2019) Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. N Engl J Med 380(25):2395–2405. doi:10.1056/NEJMoa1904819

A.1.4 Exact Sciences Deutschland GmbH

Autorinnen und Autoren

- Berding, Friederike
- Ehlert, Katrin
- Jacobs, Tim

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: D23-01A / D23-01B

Titel: Brustkrebs-Biomarker

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Ehlert, Katrin, Dr.; Medical Director Germany
Berding, Friederike; Group Country Manager DACH-NL
Jacobs, Tim, Dr.; Associate Director Market Access International
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Exact Sciences Deutschland GmbH
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die Exact Sciences Deutschland GmbH (im Weiteren: Exact Sciences) vertreibt u. a. in Deutschland den Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test (Oncotype DX®).

Vom IQWiG wurde im Rahmen des Projekts D23-01 der Nutzen bzw. Schaden von „Biomarkerbasierte[n] 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“ untersucht [1]. Dabei wurden, abhängig vom Lymphknotenstatus, zwei Teilfragestellungen (D23-01a für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall und D23-01b für Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten) untersucht. Im Rahmen des Vorberichts werden neben dem Oncotype DX® auch die Tests MammaPrint, EndoPredict und Prosigna evaluiert. Auf Grund der unmittelbaren Betroffenheit fokussiert sich Exact Sciences jedoch auf Aussagen des Vorberichts zum Oncotype DX® – die Ergebnisse zu weiteren Tests werden nur im Rahmen allgemeiner Anmerkungen aufgegriffen.

Aus Sicht von Exact Sciences ist die Bewertung des IQWiG zwar zu großen Teilen methodisch nachvollziehbar, an verschiedenen Stellen werden jedoch nicht alle relevanten Aspekte und Daten vollumfänglich und abschließend berücksichtigt, stellenweise ist die Darstellung missverständlich. Daher nimmt Exact Sciences im Folgenden zu verschiedenen, allgemeinen sowie spezifischen, Themenbereichen und Aspekten Stellung.

1 Wortwahl des vorliegenden Berichts

Zunächst sind zwei allgemeine Anmerkungen zur Wortwahl innerhalb des Vorberichts zu machen, da durch diese Wortwahl das Fazit verzerrt wird.

1.1 „Schaden“ von biomarkerbasierten Tests

So verwendet das IQWiG in seinem Vorbericht mehrfach die Formulierung eines „Schadens“ durch die Anwendung biomarkerbasierter Tests, wodurch vor allem in den verkürzten zusammenfassenden Nutzensaussagen eine falsche Interpretation des tatsächlichen Ergebnisses begünstigt wird. Es ist nachvollziehbar, dass sich das IQWiG am üblichen Vorgehen der Nutzenbewertung orientiert und im Vorbericht allgemein zwischen „Schaden“ und „Nutzen“ der biomarkerbasierten Tests unterscheidet.

Bei diesem Vorgehen bleibt jedoch unberücksichtigt, dass ein Test wie der Oncotype DX® niemals die alleinige Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine Chemotherapie darstellen soll, sondern immer in der Gesamtbetrachtung und mit Würdigung von verschiedenen anderen Aspekten (siehe auch die folgenden Punkte 3 und 4) die Entscheidungsfindung unterstützen soll. Entsprechend greift die pauschalisierte Aussage des „Schadens einer biomarkerbasierten Entscheidung gegen eine Chemotherapie“ [1] zu kurz.

Des Weiteren möchte Exact Sciences richtigstellen, dass durch die Anwendung des Oncotype DX® keine direkten Nebenwirkungen entstehen, also kein Schaden verknüpft ist. Der potenzielle Schaden, der hier gemeint ist, bezieht sich allein darauf, dass eine Patientin, die sich gegen eine Chemotherapie entscheidet, obwohl sie einen Nutzen gehabt hätte, indirekt dadurch einen Schaden erleidet. Unter Berücksichtigung der Vereinfachung, dass ein bestimmter Recurrence Score® (RS) ohne weitere Faktoren eine einfache Ja/Nein-Entscheidung zur Folge hat, ist das Ergebnis vom IQWiG für eine Teilpopulation zwar korrekt dargestellt, stellt aber die tatsächliche Therapieentscheidungssituation missverständlich vereinfacht dar. Dies wird dadurch verstärkt, dass keine weitere Differenzierung nach RS-Kategorie und klinischem Risiko vorgenommen wird, was jedoch der klinischen Praxis entspricht (siehe auch 2, 3 und 4).

Aufgrund der Formulierung eines „Schadens“ kann die Darstellung im IQWiG-Bericht jedoch zu einer ebenfalls negativen Therapieentscheidung führen bzw. den Patientinnen eine wichtige und durch Evidenz auf dem höchsten Level validierte Entscheidungshilfe nehmen. Exact Sciences möchte dies im Folgenden gerne erläutern.

Die Erfahrungsberichte von Betroffenen, auf die das IQWiG auf Seite 3 des Vorberichts referenziert, zeigen, wie schwierig die Erkrankung für die Betroffenen ist und wie sehr die Patientinnen auf eine gute Beratung auch in Bezug auf die Therapieentscheidung angewiesen sind. Eine absolute Sicherheit gibt es nicht, weder in Bezug auf Nutzen noch auf Schaden einer Therapie oder Verzicht einer Therapie. Der Oncotype DX® ermöglicht jedoch datenbasiert, die Wahrscheinlichkeiten einzugrenzen und somit den Patientinnen eine echte Hilfe zu sein (siehe auch 4). Eine Betroffene bringt die Schwierigkeit der Patientinnen gut auf den Punkt:

- „Heilung kann niemals zugesichert werden. Sie ist immer erhofft und erwünscht und in vielen Fällen statistisch gesehen durchaus möglich. Aber das Risiko einer Wiedererkrankung oder Neuerkrankung bleibt immer bestehen“

Die Aussage im Vorbericht, dass prämenopausale Patientinnen und Patientinnen ≤ 50 Jahre durch die Verwendung des Oncotype DX® einen „Schaden“ haben, suggeriert, dass der Vorteil der chemoendokrinen Therapie gegenüber der endokrinen Therapie dazu führt, dass die Patientinnen einen Fehler machen, wenn sie sich gegen die Chemotherapie entscheiden und dann ein Rezidiv erleiden. Im Sinne der Patientinnen halten wir diese Formulierung für problematisch, da der Chemotherapienutzen in vielen Fällen nur einige Prozentpunkte beträgt (siehe auch 2 und 3).

In der klinischen Realität wird die Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Gesamtheit aller Faktoren getroffen; am Ende soll die Patientin fähig sein, eine Nutzen-Schaden Analyse

durchzuführen und eine individualisierte Entscheidung zu treffen (siehe auch 3 und 4). Aus diesem Grund bringt eine differenzierte Auskunft über den erwartbaren Nutzen einer Chemotherapie einen deutlichen Mehrwert für Arzt und Patientin.

Für den respektvollen Umgang mit den Patientinnen ist es wichtig, klarzustellen, dass es keine Sicherheit gibt und es immer eine individuelle Entscheidung ohne Garantien ist. Im Patientengespräch wird selbstverständlich auch der potenzielle Nutzen einer Chemotherapie aufgezeigt und diskutiert. Die Frage, die sich stellt, ist entsprechend nicht, ob es einen RS-Score gibt, der mit 100%iger Sicherheit aussagt, ob eine Chemotherapie einen Vor- oder Nachteil hat, weil es eine solche Sicherheit nicht geben kann. Die Frage ist vielmehr: sind die Daten aus RxPONDER und TAILORx geeignet – weil ausreichend validiert – die individuellen Wahrscheinlichkeiten einzugrenzen, Gruppen zu differenzieren und die schwierige Therapieentscheidung zu unterstützen – und das kann klar mit „ja“ beantwortet werden.

Vorgeschlagene Änderung

Im Bericht sollte daher das irreführende Wort „Schaden“ vermieden werden. Die entsprechende Wortwahl ist stärker zu differenzieren, um den Sachverhalt korrekt abzubilden – beispielsweise:

Die **ausschließlich** biomarkerbasierte Entscheidung gegen eine Chemotherapie **im Hinblick auf das „krankheitsfreie Überleben“** ist potenziell zum Nachteil der Patientinnen in Gruppe X.

Weiterhin muss der Prozess der tatsächlichen klinischen Entscheidungsfindung im Rahmen der vorliegenden Fragestellung viel stärker Berücksichtigung finden, da dieser einen wesentlichen Einfluss auf die Bewertung des Nutzens von biomarkerbasierten Tests hat, im aktuellen Vorbericht jedoch nicht adressiert wird.

Nach Aussage des IQWiG wurde der Vorbericht ohne Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Wir möchten anregen und empfehlen, zumindest für die Formulierung des Fazits/der abschließenden Bewertung und deren klinischer Einordnung, die Meinung von klinischen Fachexperten und Anwendern aus der Praxis heranzuziehen.

1.2 Höherer potenzieller Nachteil durch fehlende Evidenz

In Übereinstimmung mit früheren Berichten des IQWiG wird erneut festgestellt, dass für zwei der untersuchten biomarkerbasierten Tests keine Evidenz aus hochwertigen randomisierten klinischen Studien (RCT) vorliegt. Deren frühere Bewertung erfolgte mittels Rapid-Report und nicht im Sinne einer Nutzenbewertung [2]. Auf Grund der fehlenden Evidenz werden im aktuellen Vorbericht aus methodisch nachvollziehbaren Gründen für diese beiden biomarkerbasierten Tests keine abschließenden Aussagen zum Nutzen oder „Schaden“ (siehe Anmerkungen unter 1.1) getroffen. Dies führt jedoch zum paradoxen Fazit, dass aus Sicht des IQWiG ein „Schaden“ für (Teil-)Populationen nur bei Tests mit Evidenz aus bewertbaren RCT belegt ist.

Rein objektiv betrachtet wiegt der (potenzielle) Nachteil einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie auf Basis eines Tests ohne Evidenz jedoch ungleich schwerer als der (potenzielle) Nachteil auf Basis eines Tests, bei dem der Effekt im „krankheitsfreien Überleben“ numerisch untersucht und damit quantifizierbar ist.

Vorgeschlagene Änderung

Im Bericht sollte der potenziell höhere **Nachteil** von **biomarkerbasierten Tests ohne bewertbare Evidenz aus RCT** klar benannt werden.

1.3 Auswahl der relevanten Endpunkte

Im Rahmen des Vorberichts greift das IQWiG die Ergebnisse der Studien RxPONDER und TAILORx auf. Dabei wird, wie bereits in früheren Berichten, der Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ herangezogen. Dieser Endpunkt stellt im Hinblick auf Nutzenbewertungen von Arzneimitteln, vor allem in einer potenziell kurativen Therapiesituation, eine wichtige Operationalisierung dar. Aus Sicht von Exact Sciences ist das „krankheitsfreie Überleben“ jedoch für die Beantwortung

tung der vorliegenden Fragestellung(en) nicht das am besten geeignete Maß. Der primäre Zweck einer Chemotherapie liegt in der Vermeidung der Ausbreitung in andere Organe (Metastasierung, nicht mehr kurativ). Lokalrezidive werden davon nicht oder nur in geringem Umfang beeinflusst. Daher ist das „fernrezidivfreie Überleben“ bzw. das „fernrezidivfreie Intervall“ ein direkteres Maß für die Bestimmung des klinischen Nutzens einer Chemotherapie. Neben Lokalrezidiven gehen zudem auch weitere, tendenziell weniger schwerwiegende Ereignisse wie invasive zweite Brusttumore, die ebenfalls noch kurativ behandelt werden können, in den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ ein, deren Behandlung grundsätzlich auch mit anderen, weniger belastenden Therapieformen möglich ist. Auch ist fraglich, inwieweit nicht mit dem Mammakarzinom assoziierte Todesursachen, die im Rahmen des „krankheitsfreien Überlebens“ (und im „fernrezidivfreien Überleben“) berücksichtigt werden, für die vorliegende Bewertung wirklich relevant sind. Es sollte daher evaluiert werden, ob nicht das „fernrezidivfreie Überleben“ bzw. das „fernrezidivfreie Intervall“ das geeignetere Maß für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung(en) darstellen.

2 Ergebnisse für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall

Im aktuellen Vorbericht ändert sich die Einschätzung des IQWiG für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit niedrigem Recurrence Score (RS). Während in einer früheren Bewertung ein Anhaltspunkt für den Nutzen des Oncotype DX® bei diesen Patientinnen festgestellt wurde [3], wird nun ein Schaden festgestellt (siehe generelle Anmerkung in 1.1) [1]. Exact Sciences widerspricht diesem Fazit und hält die vom IQWiG getroffenen Schlussfolgerungen sowie die genutzte Methodik an dieser Stelle für nicht sachgerecht. Dies wird im Folgenden begründet.

2.1 Schlussfolgerungen auf Basis der Studie RxPONDER nicht sachgerecht

Auf Seite 36 ff. des aktuellen Vorberichts [1] wird dargelegt, warum die in einem früheren Addendum [3] getroffenen Annahmen durch neue Daten in Frage gestellt werden. Dies wird durch eine Übertragung von Daten der prämenopausalen Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Studie: RxPONDER) auf prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (Studie: TAILORx) begründet. Auf Basis der Abbildung S2 der Publikation zu RxPONDER [4] stellt das IQWiG fest, dass

„Patientinnen mit endokriner Therapie (ET: Endocrine Therapy Alone) ein schlechteres krankheitsfreies Überleben über alle RS-Bereiche hinweg [haben] als Patientinnen mit chemoendokriner Therapie (CET: Chemotherapy Followed by Endocrine Therapy), insbesondere ist der Unterschied zwischen den Therapiegruppen bei einem RS von 0 bis 10 sogar erkennbar größer als bei einem RS von 11 bis 15“ [1]

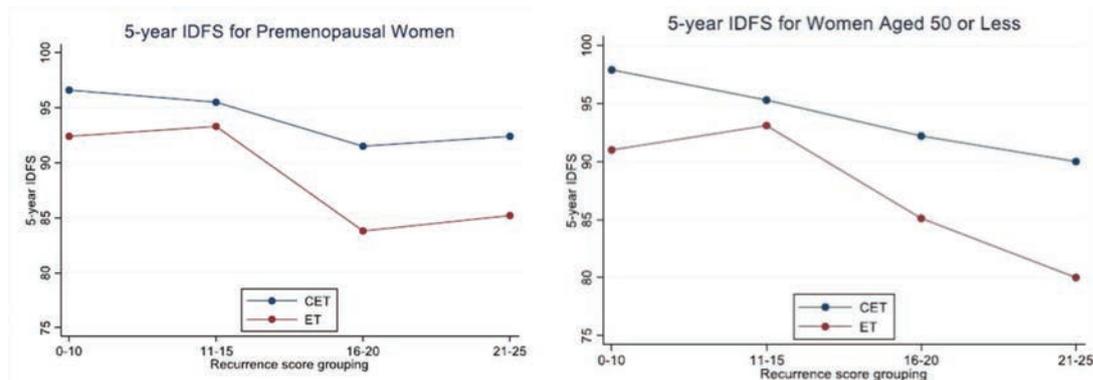
Dabei wird im Vorbericht zwar darauf hingewiesen, dass die Studien RxPONDER und TAILORx hinsichtlich des Lymphknotenstatus unterschiedliche Patientengruppen untersuchen – eine detaillierte Diskussion der Übertragbarkeit von Ergebnissen zwischen den Populationen findet jedoch nicht statt, obwohl diese hier zwingend notwendig erscheint. Neben Unterschieden im Design der beiden Studien unterscheiden sich die Patientenpopulationen mit und ohne Lymphknotenbefall beispielsweise bezüglich des erwarteten Nutzens einer Chemotherapie, des allgemeinen Risikos eines Rezidivs, der allgemeinen (Überlebens-)Prognose sowie der Baselinecharakteristika. Auch variiert die Art der erhaltenen endokrinen Therapie zwischen den Studien. In RxPONDER haben je nach Studienarm 75 – 84 % der prämenopausalen Patientinnen eine endokrine Therapie mit Tamoxifen erhalten (Table S2A in [4]). Bei den prämenopausalen Patientinnen mit RS 0 – 25 in TAILORx lag der Anteil einer ausschließlichen Tamoxifenbehandlung nur bei 38 – 50 %, während bei 30 – 40 % der Patientinnen Tamoxifen mit einem Aromataseinhibitor kombiniert wurde (Table S2 in [5]).

Der differenzierte aber durchgehende Nutzen einer Chemotherapie für die (prämenopausalen) Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten in RxPONDER verdeutlicht die Unterschiede

zu prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall aus TAILORx, da in dieser Studie teilweise kein, oder sogar ein negativer Nutzen-Effekt einer Chemotherapie gezeigt wird.

Insgesamt ist das gewählte Vorgehen des IQWiG, den Unterschied zwischen den Therapiegruppen mit einem RS 0 – 10 und einem RS 11 – 15 rein optisch auf Basis der vorliegenden Abbildungen aus Kalinsky et al. [4] (siehe unten) vorzunehmen zudem methodisch fragwürdig. In den Abbildungen sind beispielsweise keine Konfidenzintervalle zu finden, mit deren Hilfe eine statistische Signifikanz abschätzbar wäre, was aber für eine Interpretation der Daten wichtig ist. Hier ist anzumerken, dass sich rein statistisch kein Unterschied zwischen prämenopausalen Patientinnen bei einem RS von 0 – 10 sowie 11 – 15 zeigt (Fig. 3B in [4]). Die Aussage eines „erkennbar größeren Unterschieds“ ist damit auch aus statistischer Sicht nicht korrekt.

Darüber hinaus stellt die Aussage des IQWiG eine sehr selektive Beschreibung der Abbildung dar. Viel deutlicher als der nicht-signifikante Unterschied zwischen den Gruppen mit einem RS von 0 – 10 und RS 11 – 15 ist das deutliche Absinken des „krankheitsfreien Überlebens“ ab einem RS von 16. Bei einem ereignisfreien Anteil von erkennbar > 90 % bei den Patientinnen mit RS von 0 – 15 keine offensichtlichen Korrelationen ableiten zu können, ist überraschend.



Quelle: Abb. S2, [4]

Insgesamt erscheint das methodische Vorgehen nicht sachgerecht und die Schlussfolgerung nicht nachvollziehbar. Die vorgenommene Übertragung von entsprechend wenig validen Schlussfolgerungen auf Basis von RxPONDER-Daten auf Patientinnen ohne Lymphknotenbefall, d. h. auf eine andere Studienpopulation und unter selektiver Auswahl einzelner Werte, wird dem üblichen methodischen Anspruch des IQWiG nicht gerecht. Es bleibt zudem unklar, warum die Notwendigkeit eines solchen Vorgehens gesehen wird, da aus der Studie TAILORx sowie der Vorgängerstudie NSABP B-20 relevante (Subgruppen-)Ergebnisse vorliegen, welche die korrekte medizinische Fragestellung untersuchen und daher auch die weiterhin gültige Grundlage der bisherigen Schlussfolgerung darstellen (siehe folgender Absatz).

2.2 Ergebnisse aus TAILORx und NSABP B-20

Relevante Subgruppenergebnisse aus TAILORx, sind in Abbildung S11 der Publikation von Sparano et al. [5] zu finden.

Subgruppe	n	Krankheitsfreies Überleben Endokrine Therapie vs. Chemoendokrine Therapie HR [95%-KI]
Prämenopausal		
RS 11 – 15	887	0,85 [0,54; 1,35]
RS 16 – 20	1014	1,76 [1,20; 2,59]
RS 21 – 25	515	1,50 [0,93; 2,42]
≤ 50 Jahre		
RS 11 – 15	801	0,99 [0,62; 1,58]
RS 16 – 20	923	1,90 [1,27; 2,84]
RS 21 – 25	492	1,70 [1,03; 2,80]
Quelle: Figure S11 [5]		

Diese Daten zeigen deutlich, dass der Nutzen einer chemoendokrinen Therapie für prämenopausale bzw. Patientinnen ≤ 50 Jahre erst ab einem RS zwischen 16 – 20 statistisch signifikant und klinisch relevant wird. Im Bereich eines RS 11 – 15 wird kein Vorteil einer chemoendokrinen Behandlung im Hinblick auf das „krankheitsfreie Überleben“ detektiert. Weiterhin werden auch Daten für die Gruppe der Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem RS von 0 – 10 berichtet [5] (siehe folgende Tabelle).

Zudem wird zeitnah eine Publikation von neuen Daten aus der Studie TAILORx mit einem medianen Follow-Up von 11 Jahren erwartet, die im Rahmen dieser Stellungnahme bereits zur Verfügung gestellt werden kann [6]. Diese Daten bestätigen die bisherigen Schlussfolgerungen und Ergebnisse der Studie sowie der früheren Bewertungen des IQWiG. So zeigt sich nach Aussage der Autoren hinsichtlich des „fernrezidivfreien Intervalls“ für RS 16 – 20 ein bedingter („some“), und im Bereich RS 11 – 15 kein Chemotherapienutzen. Auch für das „krankheitsfreie Überleben“ werden neue Daten berichtet:

	Krankheitsfreies Überleben		
	Rate nach 5 Jahren [%]	Rate nach 9 Jahren [%]	Rate nach 11 Jahren [%]
Patientinnen ≤ 50 Jahre, endokrine Therapie			
RS ≤ 10	95,1 ± 1,1	87,4 ± 2,0	Nicht berichtet
RS 11 – 15	95,1 ± 1,1	85,7 ± 2,2	82,3 ± 2,2
RS 16 – 20	92,0 ± 1,3	80,6 ± 2,5	77,2 ± 2,3
RS 21 – 25	86,3 ± 2,3	79,2 ± 3,3	75,0 ± 3,2
Patientinnen ≤ 50 Jahre, chemoendokrine Therapie			
RS 11 – 15	94,3 ± 1,3	89,2 ± 1,9	83,9 ± 2,4
RS 16 – 20	94,7 ± 1,1	89,6 ± 1,7	84,8 ± 2,0
RS 21 – 25	92,1 ± 1,8	85,5 ± 3,0	82,4 ± 2,9
RS ≥ 26	86,4 ± 1,9	80,3 ± 2,9	Nicht berichtet
Quelle: Daten nach 5 bzw. 9 Jahren: Table 3 in [5]; Punktschätzer nach 11 Jahren: Figure 2 in [6]. Angaben zum Standardfehler nach 11 Jahren: Exact Sciences, Data on file.			
Anmerkung: eine Ausgeglichenheit innerhalb der Gruppen ist auf Grund der Randomisierungsstrategie in TAILORx formal nur			

	Krankheitsfreies Überleben		
	Rate nach 5 Jahren [%]	Rate nach 9 Jahren [%]	Rate nach 11 Jahren [%]
innerhalb des Bereichs RS 11 – 25 gewährleistet. Dies ist beim direkten Vergleich der Patientinnen mit RS ≤ 10 bzw. RS ≥ 26 zu berücksichtigen.			

In diesen Daten ist klar zu erkennen, dass die Raten für das „krankheitsfreie Überleben“ sowohl nach 5, 9 als auch 11 Jahren jeweils mit zunehmendem RS abnehmen. Auch wenn auf Grund des Studiendesigns für die Patientinnen mit RS ≤ 10 kein Vergleich vorliegt, ist auf Basis dieses Trends kein relevanter Vorteil der Chemotherapie für diese Patientinnen zu erwarten, was einer Entscheidung für eine Chemotherapie in Einzelfällen nicht entgegensteht.

Dies wird ebenfalls durch die Ergebnisse der Vorgängerstudie NSABP B-20 gestützt. Hier konnte für Patientinnen mit einem RS < 18 kein bzw. nur ein minimaler Chemotherapienutzen („*minimal, if any*“) gezeigt werden [7]. Die Ergebnisse dieser prospektiven-retrospektiven Studie waren die Grundlage für die Planung der Studie TAILORx, wobei die RS-Strata entsprechend verfeinert wurden, um den Bereich zwischen RS 11 – 25 genauer zu analysieren. Eine Randomisierung außerhalb dieses Bereichs wurde als unethisch betrachtet, da NSABP B-20 hier einen eindeutigen Vorteil für bzw. gegen eine zusätzliche Chemotherapie erwarten ließ. Dies wurde in einer post-hoc Analyse von NSABP B-20 auf Basis der durch TAILORx verfeinerten RS-Strata bestätigt [8], in der sich kein Vorteil bei RS ≤ 10 zeigte (wobei jedoch keine weitere Stratifizierung nach Alter vorliegt).

Selbst wenn man dieser Argumentation nicht folgt und einen absoluten Chemotherapienutzen für Patientinnen mit RS ≤ 10 unterstellen würde, zeigt sich auf Basis der neuen Daten aus TAILORx nach 11 Jahren [6], dass dieser Chemotherapienutzen auf Grund des niedrigen Baseline-Risikos klinisch nicht relevant sein kann. Nach 11 Jahren zeigt sich für Patientinnen mit RS ≤ 10 für das fernrezidivfreie Intervall eine Eventrate von 6,8 % ± 1,7 %¹. Im Vergleich mit den Eventraten der randomisierten Studienarme ist kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar. Auch wird für Patientinnen mit RS 11 – 15 auf Basis des „krankheitsfreien Überlebens“ nach 11 Jahren ein Chemotherapienutzen von nur 1,6 % berichtet (Fig 2A in [6]).

Weiterhin ist anzumerken, dass die beobachteten Ereignisraten – insbesondere für das „krankheitsfreie Überleben“ – über die Beobachtungsdauer nicht konstant sind. In den Nachbeobachtungsjahren 6 – 11 treten im Vergleich zu den Jahren 1 – 5 höhere jährliche Ereignisraten auf. Dies stellt zum einen die vom IQWiG im Vorbericht getroffene Annahme eines linearen Anstiegs des Risikos über den angestrebten Auswertungszeitraum von 10 Jahren in Frage. Zum anderen ist die Wirkung einer Chemotherapie vor allem innerhalb der ersten 5 Jahre zu erwarten [9, 10]. Auch nach einer endokrinen Therapie besteht im Verlauf von 20 Jahren, abhängig von verschiedenen Faktoren wie beispielsweise initialem Tumorstatus, immer ein Risiko eines Rezidivs [11].

Durch den Einsatz des Oncotype DX® Tests kann folglich bei einem relevanten Anteil der Patientinnen ≤ 50 Jahre eine Chemotherapie vermieden werden. Auf Basis einer Untersuchung der zwischen 2004 und 2013 im zentralen Referenzlabor von Genomic Health untersuchten Proben (N = 362.000) betrug der Anteil von NO-Patientinnen < 50 Jahre ca. 21 % [12]. Dabei wurde bei ca. der Hälfte dieser Patientinnen < 40 Jahre bzw. knapp 60 % der Patientinnen zwischen 40 - 49 Jahren ein niedriger RS (damals definiert als < 18) ermittelt. Dies ist umso wichtiger, da diese Frauen in der Regel berufstätig sind und ggf. auch noch kleine(re) Kinder haben. Hier kann sich eine Chemotherapie noch belastender auswirken, zudem leben die Patientinnen meist noch Jahrzehnte nach bzw. mit der Brustkrebserkrankung.

¹ Exact Sciences, Data on file

Insbesondere ist auch kritisch anzumerken, dass im Vorbericht nicht auf Basis der einzelnen Strata des RS differenziert wird. Stattdessen wird aus TAILORx ein gemeinsames Fazit bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit RS 11 – 25 gezogen. Die detaillierte Betrachtung der Subgruppenergebnisse zeigt jedoch durchaus unterschiedliche Tendenzen bei niedrigeren RS (siehe oben). Zudem konnte gezeigt werden, dass eine weitere Stratifizierung nach RS und klinischem Risiko einen Mehrwert bringen kann [13]. Dies wird auch im Rahmen der neuen Daten mit 11 Jahren Follow-Up deutlich, nach denen bei prämenopausalen Patientinnen mit einem RS 16 – 20 und niedrigem klinischen Risiko kein Vorteil (Δ : 0,5 %) einer zusätzlichen Chemotherapie im Hinblick auf das „fernmetastasenfreie Überleben“ vorliegt (Figure 2 in [6]). Bei einem hohen klinischen Risiko wird ein Chemotherapienutzen von etwa 3,1 % ermittelt [6]. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei einem RS 21 – 25 sowohl bei niedrigem als auch hohem klinischen Risiko ein Chemotherapienutzen von mindestens 5,9 % [6].

Auf Basis der bisherigen sowie neuen Erkenntnisse sind die pauschalen und undifferenzierten Schlussfolgerungen des Vorberichts kritisch zu prüfen.

2.3 Nutzen des Oncotype DX® für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall

Die Ergebnisse aus TAILORx zeigen einen nicht signifikanten Unterschied des Hazard Ratio bei prämenopausalen Patientinnen (bzw. ≤ 50 Jahre) mit einem Testergebnis im Bereich RS 11 – 15. Gleichzeitig ist sowohl nach 5, 9 als auch 11 Jahren ein Trend im „krankheitsfreien Überleben“ sichtbar, welches jeweils mit zunehmendem RS abnimmt [5]. Dies wird ebenfalls durch die Ergebnisse der Vorgängerstudie NSABP B-20 gestützt [7, 8]. Diese Daten stellen eine valide Basis für die Annahme dar, dass prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit Recurrence Score 0 – 10 mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht von einer zusätzlichen Chemotherapie profitieren.

Es ist methodisch nicht nachvollziehbar, warum Daten aus einer anderen Studie mit einer nicht vergleichbaren Population mehr Gewicht beigemessen wird und die vorliegenden Daten von 478 prämenopausalen Patientinnen mit RS ≤ 10 aus TAILORx – bestätigt durch NSABP B-20 – damit entwertet werden. Aus Sicht von Exact Sciences liegt keine überzeugende Begründung vor, warum der bestätigte Nutzen des Oncotype DX® bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit RS 0 – 10 in Frage gestellt wird.

Der Bericht des IQWiG sollte an dieser Stelle entsprechend angepasst werden.

Bei Verwendung von Oncotype DX® liegt ein Anhaltspunkt für einen **Nutzen** bei **prämenopausalen Patientinnen** bzw. bei Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem **RS 0 – 10** vor.

Auch bei anderen Patientengruppen erscheint ein klinisch relevanter Chemotherapienutzen fraglich, wie sich auch durch neue Daten mit 11 Jahren Follow-Up zeigt [6]. So wird für Patientinnen mit RS 11 – 15 auf Basis des „krankheitsfreien Überlebens“ nach 11 Jahren ein Chemotherapienutzen von nur 1,6 % berichtet. Ebenfalls zeigt sich bei prämenopausalen Patientinnen mit einem RS 16 – 20 und niedrigem klinischen Risiko kein Vorteil (Δ : 0,5 %) einer zusätzlichen Chemotherapie im Hinblick auf das „fernmetastasenfreie Überleben“. Nach Einschätzung der klinischen Experten auf Basis des „fernrezidivfreien Intervalls“ zeigt sich für RS 16 – 20 ein bedingter („some“) und im Bereich RS 11 – 15 kein Chemotherapienutzen [6].

Diesen neuen Erkenntnissen sollten im Bericht Rechnung getragen werden. Neben einer rein methodischen Bewertung sollte hier auch eine klinische Einordnung der Erkenntnisse erfolgen. So liegt bei Verwendung des Oncotype DX® ein Anhaltspunkt für einen **Nutzen** bei **prämenopausalen Patientinnen** bzw. bei Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem **RS 11 – 15** sowie **RS 16 – 20 mit niedrigem klinischen Risiko** vor.

3 Nebenwirkungen der Chemotherapie werden nicht vollumfänglich thematisiert

Der Vorbericht des IQWiG legt dar, warum die im Rahmen der Studien RxPONDER und TAILORx erfolgte Erfassung von Nebenwirkungen nicht den Anforderungen an die Nutzenbewertung genügt. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar, allerdings ist auch anzumerken, dass das primäre Ziel der Studien nicht in der vergleichenden Betrachtung von Nebenwirkungsprofilen bestand.

3.1 Die Nebenwirkungen von Chemotherapien sind bekannt, mit dem im Vorbericht gewählten Vorgehen werden jedoch nur schwere Nebenwirkungen berücksichtigt

Endokrine und chemotherapeutische Behandlungen zählen seit langem zum Behandlungsstandard beim Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom. Entsprechend gut charakterisiert ist das jeweilige Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil der verschiedenen Wirkstoffe bzw. Substanzklassen. Dabei ist es unzweifelhaft, dass eine zusätzliche Chemotherapie die Patientinnen im Vergleich zu einer rein endokrinen Therapie einer stärkeren Belastung aussetzt. Entsprechend geht es bei der Therapieentscheidung zur zusätzlichen Chemotherapie immer um die Abwägung des potenziellen Nutzens gegenüber der möglichen Toxizität („Schaden“). Der Grundgedanke bei der Entwicklung des Oncotype DX® bestand zum einen darin, diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die keinen oder nur einen geringen Nutzen aus einer zusätzlichen Chemotherapie ziehen können und dadurch die Behandlungsbelastung zu reduzieren und mögliche Toxizität zu vermeiden – gleichzeitig können diejenigen Patientinnen identifiziert werden, die mit großer Wahrscheinlichkeit von einer Chemotherapie profitieren werden. Zum anderen kann durch den Oncotype DX® der erwartete Nutzen einer Chemotherapie quantifiziert werden.

Die Abwägung des potenziellen Nutzens gegenüber der möglichen Toxizität wird immer von verschiedenen, klinischen und patientenindividuellen Faktoren beeinflusst (siehe auch 4). Ein objektives Maß dafür, welche Relation von potenziellem Nutzen und erwarteter Toxizität für eine Patientin akzeptabel ist, lässt sich nicht definieren. Im Vorbericht des IQWiG wird die schwere Toxizität indirekt mittels der gewählten Nichtunterlegenheitsschwelle einer Risikodifferenz von 3 % beim „krankheitsfreien Überleben“ nach 10 Jahren berücksichtigt, wobei der Schwellenwert auf einer Publikation der American Society of Clinical Oncology beruht [14]. Demnach haben verschiedene Studien ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit tödlicher, lebensbedrohlicher oder dauerhaft lebensverändernder Vergiftungen bei gesunden Frauen, die an einer prospektiven Studie teilnehmen, bei mindestens („at least“) 2 bis 3 % liegt [14]. Der im Vorbericht genutzte Schwellenwert von 3 % ist daher zum einen eher als konservativ einzuschätzen und berücksichtigt zum anderen nur schwere Toxizität.

Das Vorgehen des IQWiG definiert die Nichtunterlegenheitsschwelle als den Vorteil im „krankheitsfreien Überleben“, der dem angenommenen Nachteil in der (schweren) Toxizität von 3 % entspricht. Aus einer methodisch, formalen und objektivierenden Bewertungsperspektive ist dieses Vorgehen nicht zu beanstanden. In der klinischen Realität ist diese ausgleichende „schwarz-weiß“ Betrachtung jedoch zu einfach und die Rate an schweren und lebensbeeinträchtigenden Nebenwirkungen ist mit 3 % eher niedrig geschätzt.

Typische Langzeittoxizitäten von Chemotherapien sind Kardiomyopathien, periphere Neurotoxizität, die Beeinträchtigung neurokognitiver Funktionen, eine Beeinflussung der Fertilität und die Entwicklung sekundärer Malignitäten; insgesamt können Chemotherapien aber auch Einfluss auf psychosoziale Faktoren haben [15]. Langfristig kann die kardiovaskuläre Toxizität dabei ein konkurrierendes Risiko zum Gesamtüberleben darstellen [16, 17]. Von Patientinnen unmittelbar wahrgenommen werden periphere Neurotoxizitäten. Im Rahmen eines Reviews, welches sich auf Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität fokussiert, werden allein für diese Art der Nebenwirkungen hohe Langzeitraten berichtet [18]. Diese haben zwar nicht zwingend einen hohen Schweregrad, können den Alltag und die Lebensqualität der Patientinnen dennoch stark beeinflussen. Demnach liegen bei bis zu 39 % der mit Paclitaxel behandelten Patientinnen auch nach 3 Jahren noch objektive neurologische Symptome vor [18]. Natürlich wird im klinischen

Alltag versucht, diese Nebenwirkungen durch die Intensität und Wahl des Chemotherapie-regimes sowie Begleitmaßnahmen zu minimieren. Dennoch zeigt sich auch in klinischen Studien immer wieder, dass ein relevanter Anteil an Patienten eine chemotherapeutische Behandlung auf Grund von akuter Toxizität abbricht. Nur weil sich eine Patientin also für eine Chemotherapie entscheidet, bedeutet dies nicht, dass diese auch zu Ende geführt wird und somit den erwarteten Vorteil im Hinblick auf das (krankheitsfreie) Überleben erbringen kann. Wo immer möglich sollte daher auf die zusätzliche Belastung durch eine Chemotherapie verzichtet werden.

Dieses Spannungsfeld sollte in der Auswertung des IQWiG stärker Berücksichtigung finden, auch wenn eine methodisch saubere Objektivierung dieses Aspekts auf Grund der Vielzahl an möglichen Ausprägungen sowie subjektiven Wahrnehmung der Toxizität herausfordernd erscheint. Beispielsweise wird eine instrumentenspielende Musikerin das Risiko einer permanenten Polyneuropathie anders einschätzen als die ältere Dame im Ruhestand.

Mit dem Oncotype DX® liegt ein Test vor, der nachgewiesenermaßen eine Quantifizierung des erwarteten Nutzens einer Chemotherapie erlaubt. Diese kann dann, unter individueller Abwägung, der möglichen Toxizität entgegengestellt werden. Dabei können Patientinnen zu höchst unterschiedlichen/individuellen Nutzen-Risiko-Abwägungen kommen.

3.2 Chemotherapienutzen teilweise sehr klein

Der absolute Vorteil einer Chemotherapie ist, trotz vorliegendem statistisch signifikantem Effekt, teilweise sehr gering. So gibt das IQWiG auf Seite 42 des Vorberichts korrekt wieder, dass bei prämenopausalen Patientinnen auf Basis von RxPONDER, also mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten, bei einem RS von 0 – 25 nur ein geringer Chemotherapienutzen für das fernrezidivfreie Überleben nach 5 Jahren erwartet wird. Auf Basis neuer Daten sind dies etwa 2,4% (RS 0-13: 2,3%; RS 14-25: 2,8%). Auch für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall wird in verschiedenen Subgruppen ein Chemotherapienutzen von $\leq 3\%$ berichtet (siehe 2). Der Schlussfolgerung des IQWiG, dass daher eine biomarkerunabhängige Strategie zur Therapieentscheidung empfohlen werden sollte, wird jedoch nicht gefolgt.

Legt man die Methodik des IQWiG an, ließe sich bei nachgewiesener Nichtunterlegenheit von endokriner vs. chemoendokriner Therapie schließen, dass sich Chemotherapienutzen im Hinblick auf das fernrezidivfreie Überleben und das Risiko einer schweren Toxizität (siehe 3.1) in etwa ausgleichen. Geht man nun, wie oben dargelegt, beim Schwellenwert von 3 % von einer eher konservativen Schätzung der Toxizität aus, kann mit Sicherheit angenommen werden, dass sich nicht alle Frauen in dieser Situation tatsächlich für eine Chemotherapie entscheiden würden bzw. diese für alle sinnvoll ist. Diese Entscheidung ist insbesondere unter Berücksichtigung der persönlichen Situation einer jeden Patientin individuell zu treffen (siehe 4). Wenn der erwartete Chemotherapienutzen die potenziell schwere Toxizität deutlich überwiegt – so stellt es sich z. B. ab einem RS von ≥ 26 bei prämenopausalen Patientinnen mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten dar – werden sich mehr Patientinnen für eine Chemotherapie entscheiden. Für diese Patientinnen und ihre Familien ist die Entscheidung für die belastendere Therapie möglicherweise leichter und ggf. auch die Therapie leichter durchzustehen, wenn sie datenbasiert über ihren erwarteten Nutzen informiert werden können.

Dieses Szenario illustriert bereits den Mehrwert und damit den Nutzen einer Testung mit dem Oncotype DX®, da der Patientin eine evidenzbasierte, quantitative Risikoeinschätzung zur Verfügung gestellt wird, die in die Therapieentscheidung einfließen kann.

4 Der Oncotype DX® stellt einen wichtigen Pfeiler einer informierten, partizipativen Therapieentscheidung dar

In der klinischen Realität wird eine Entscheidung für oder gegen eine zusätzliche Chemotherapie bei allen Patientinnen mit Mammakarzinom nicht ausschließlich auf Basis des Ergebnisses von biomarkerbasierten Tests wie dem Oncotype DX® getroffen. Stattdessen fließt in diese Entscheidung die Gesamtheit aller weiteren, patientenindividuellen Faktoren, beispielweise der Lebenssituation sowie Bedürfnisse und Wünsche, ein. Auch können weitere klinische Faktoren, wie Größe und Grad des Tumors, das Risiko eines Rezidivs beeinflussen und werden daher neben der Betrachtung des RS in die Bewertung einbezogen [6, 19]. Dabei ist es wichtig, dass die Entscheidung gemeinsam zwischen der informierten Patientin und deren Behandler getroffen wird (Shared Decision Making). Im Rahmen des vom Innovationsfonds geförderten Projekts SHARE TO CARE [20] wird aktuell eine Entscheidungshilfe für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom in Bezug auf eine zusätzliche Chemotherapie entwickelt.

Im Vorbericht des IQWiG findet dieser Aspekt der Entscheidungsfindung keine Berücksichtigung, da er (logischerweise) nicht im Rahmen der vorhandenen Studien abgebildet worden ist – die Zielstellung dieser Studien war der Nachweis des klinischen Nutzens (Clinical Utility) des Oncotype DX®. Für die im Bericht aufgeworfene, allgemeine Fragestellung – dem Nutzen bzw. Schaden biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie – ist die Berücksichtigung des Faktors „Entscheidungsfindung“ in seiner Gesamtheit jedoch von zentraler Bedeutung.

4.1 Der Oncotype DX® erlaubt in allen Patientengruppen eine bessere Abschätzung des individuellen Risikos

Die Entscheidung für bzw. gegen eine zusätzliche Chemotherapie ist letztendlich eine Abwägung des möglichen individuellen Nutzens und der potenziellen Toxizität. Entsprechend ist es wichtig, beide Faktoren möglichst genau, verlässlich und valide zu definieren, um eine solide Entscheidungsgrundlage zu schaffen.

Für den Oncotype DX® liegt Evidenz aus mehreren RCT und prospektiven sowie retrospektiven Studien vor, in denen verschieden Patientengruppen und Fragestellungen untersucht wurden. Dazu gehören neben den im Vorbericht diskutierten RCTs RxPONDER und TAILORx zur Quantifizierung des Chemotherapienutzens auch die Studien NSAPB B-20 und SWOG-8814, mit denen initial die Vorhersagekraft des RS in Bezug auf den Chemotherapienutzen gezeigt werden konnte. Zudem liegt Evidenz aus dem klinischen Alltag (*Real-World-Evidence*), z. B. aus dem amerikanischen SEER-Register dem israelischen Clalit-Register und der klinischen Datenbank von Genomic Health vor. Auch findet der Oncotype DX® im Rahmen der verschiedenen Studien(teile) des ADAPT-Programms der Westdeutschen Studiengruppe Anwendung, in denen eine patientenspezifische Entscheidungsfindung für die Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium auf der Grundlage biologischer Marker untersucht wird.

Auf Basis dieser umfangreichen Evidenz können durch den Oncotype DX® sowohl diejenigen Patientinnen identifiziert werden, die von einer Chemotherapie profitieren als auch die Größenordnung des Chemotherapienutzens präzise quantifiziert werden. Dies hebt den Oncotype DX® von den übrigen biomarkerbasierten Tests ab. Der ermittelte RS sowie patientenindividuelle Faktoren, wie Alter, Menopausenstatus und Tumorcharakteristika, ermöglichen der informierten Patientin und dem Behandler eine entscheidungsrelevante Abschätzung des individuellen Risikos.

So kann es in der klinischen Realität sehr wohl eine Rolle für die Therapieentscheidung spielen, ob ein RS von 11 oder 17 detektiert wird und welche sonstigen Faktoren dabei im Einzelfall parallel vorliegen. Dies wird auch an den diskutierten Beispielfällen der St. Gallen Consensus Conference deutlich (Table 3 in [21] und Figure 4 in [22]), in der sowohl eine fiktive Patientin

von 34 als auch 47 Jahren jeweils abhängig vom RS (und Lymphknotenstatus) unterschiedliche Therapieempfehlungen erhalten würde. Zusätzliche patientenindividuelle Umstände, wie familiäre Situation und Tätigkeit müssen ebenso berücksichtigt werden – erneut sei das Beispiel der instrumentenspielenden Musikerin aufgegriffen, die das Risiko einer permanenten Polyneuropathie anders einschätzen wird als die ältere Dame im Ruhestand. Dies kann in der Realität zu einer Reduktion von Chemotherapien führen, wie in Daten aus Deutschland sichtbar wird [23].

Eine chemoendokrine Therapie, die auf Basis der Schlussfolgerungen des Vorberichts für alle prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall indiziert wäre, entspricht somit nicht der klinischen Realität.

Der Oncotype DX® kann nachgewiesenermaßen – verlässlich, valide und evidenzbasiert – das individuelle Risiko bzw. den erwarteten Chemotherapienutzen quantifizieren und stellt somit einen wichtigen Pfeiler einer informierten, partizipativen Therapieentscheidung dar.

5 Der Oncotype DX® stellt einen Mehrwert für alle Patientinnen dar

Zusammenfassend kann das Resultat des Oncotype DX® bei einigen Patientinnengruppen (z. B. postmenopausale Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten) zu einer deutlichen Empfehlung für bzw. gegen eine Chemotherapie führen. Hier lässt sich ein Nutzen, in Übereinstimmung mit dem Fazit des IQWiG, objektiv belegen. Zudem besteht aus Sicht von Exact Sciences weiterhin ein eindeutiger Nutzen bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall im Bereich RS 0 – 10, da diese mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Chemotherapie verzichten können (siehe 2). Hier liegen keine validen neuen Argumente vor, welche die bisherige Einschätzung des IQWiG in Frage stellen – die bereits vom IQWiG positiv bewerteten Daten von TAILORx werden stattdessen durch neue Ergebnisse mit 11 Jahren Follow-Up bestätigt. Auch zeigen die neuen Daten von TAILORx, dass auch im Bereich RS 11 -15 nur ein geringer Chemotherapienutzen vorliegt (Δ : 1,6 % beim „krankheitsfreien Überleben“). Nach Einschätzung der klinischen Experten auf Basis des „fernrezidivfreien Intervalls“ zeigt sich für RS 16 – 20 ein bedingter („some“) und im Bereich RS 11 – 15 kein Chemotherapienutzen [6].

Auf der anderen Seite hat der Oncotype DX® aber auch einen Nutzen für prämenopausale Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten, da dadurch eine Quantifizierung des individuellen Risikos ermöglicht wird. Beispielsweise ist es, im Hinblick auf einen Chemotherapienutzen von 2,3 – 2,8 % nach 5 Jahren – und erwartete schwere Toxizität in einer ähnlichen Größenordnung – Ausdruck einer informierten, partizipativen Therapieentscheidung, wenn sich eine Patientin mit niedrigem RS unter Berücksichtigung aller Faktoren gegen oder für eine zusätzliche Chemotherapie entscheidet.

Die notwendige Abwägung der Therapieoptionen wird jedoch erst mit dem Oncotype DX® ermöglicht, da ein (quantifizierbarer) Erwartungswert für den Nutzen einer Chemotherapie geschaffen wird. Dieser Erwartungswert kann dann mit weiteren, patientenindividuellen Faktoren bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Allein die Kenntnis dieses Erwartungswerts bietet einen Mehrwert und damit individuellen und objektiven Nutzen für die Patientin auf Basis des Oncotype DX®.

Dies sollte im Fazit des Berichts berücksichtigt werden.

Durch die Quantifizierung des individuellen Risikos und erwarteten Chemotherapienutzens unterstützt der Oncotype DX® die patientenindividuelle Entscheidungsfindung und bietet dadurch einen **Nutzen für prämenopausale und postmenopausale Patientinnen mit (1 - 3) und ohne befallene Lymphknoten.**

6 Spezifische Anmerkung:

In Tabelle 36 auf Seite 88 des Vorberichts [1] hat sich ein Fehler in die Spaltenüberschrift eingeschlichen. Anstatt „chemoendokrine Therapie vs. endokrine Therapie“ müsste es auf Grund der vom IQWiG vorgenommenen Umkehr der ursprünglichen Hazard-Ratios korrekt heißen: „endokrine Therapie vs. chemoendokrine Therapie“.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): 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 - Vorbericht (D23-01A / D23-01B). [Zugriff: 02.07.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/d23-01a-und-d23-01b_biomarker-beim-primären-mammakarzinom_vorbericht_v1-0.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): IQWiG-Berichte – Nr. 883: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Aktualisierung zum Auftrag D14-01. [Zugriff: 02.07.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/d19-01_biomarker-bei-mammakarzinom_rapid-report_v1-1.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 655 - Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Addendum zum Auftrag D14-01. [Zugriff: 02.07.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/d18-01_biomarker-bei-mammakarzinom_addendum-zum-auftrag-d14-01_v1-1.pdf.
4. Kalinsky K, Barlow WE, Galow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. (2021): 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*; 385(25):2336-47.
5. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. (2018): Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*; 379(2):111-21.
6. Sparano JA, Crager M, Gray RJ, Tang G, Hoag J, Baehner R, et al. (2024): Clinical and genomic risk for late breast cancer recurrence and survival. *The New England Journal of Medicine*; publication pending, manuscript accepted
7. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. (2006): Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*; 24(23):3726-34.
8. Geyer CE, Jr., Tang G, Mamounas EP, Rastogi P, Paik S, Shak S, et al. (2018): 21-Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer*; 4:37.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. (2011): Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*; 378(9793):771-84.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G (2005): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*; 365(9472):1687-717.
11. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. (2017): 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*; 377(19):1836-46.
12. Swain SM, Nunes R, Yoshizawa C, Rothney M, Sing AP (2015): Quantitative Gene Expression by Recurrence Score in ER-Positive Breast Cancer, by Age. *Adv Ther*; 32(12):1222-36.

13. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al. (2019): Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*; 380(25):2395-405.
14. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. (2016): 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*; 34(10):1134-50.
15. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015): Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Breast*; 24 Suppl 2(0 2):S149-53.
16. Alarid-Escudero F, Blaes AH, Kuntz KM (2017): Trade-offs Between Efficacy and Cardiac Toxicity of Adjuvant Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer Patients: Do Competing Risks Matter? *Breast J*; 23(4):401-9.
17. Valachis A, Nilsson C (2015): Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. *Breast Cancer (Dove Med Press)*; 7:21-35.
18. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, et al. (2013): Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin*; 63(6):419-37.
19. Sparano JA, Cragger MR, Tang G, Gray RJ, Stemmer SM, Shak S (2021): 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*; 39(6):557-64.
20. SHARE TO CARE. Patientenzentrierte Versorgung GmbH (2024): SHARE TO CARE-Programm. [Zugriff: 02.07.2024]. URL: <https://share-to-care.de/>.
21. Balic M, Thomssen C, Gnant M, Harbeck N (2023): St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of Treatment for Patients with Primary Breast Cancer - A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)*; 18(3):213-22.
22. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, et al. (2023): Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol*; 34(11):970-86.
23. Messinger D, Bless HH, Haidinger R, Schumacher-Wulf E, Lux MP (2022): Use of prognostic gene expression profiling tests in primary breast cancer treatment: a German real-world patient survey. *Future Oncol*; 18(39):4371-83.

A.1.5 Myriad International GmbH

Autorinnen und Autoren

- Kiechle, Marion
- Wölfel, Irene

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: D23-01A / D23-01B

Titel: Brustkrebs-Biomarker

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dr. med. Irene Wölfel
Prof. Dr. Marion Kiechle
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Myriad International GmbH
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<p>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</p>	
<p>Wir weisen, wie schon in der Anhörung beim G-BA durch Myriad aber auch die medizinischen Fachgesellschaften ausführlich erläutert, darauf hin, dass eine Abgrenzung prä-/postmenopausal sich in der täglichen Routine der Brustzentren im Einzelfall sehr schwierig gestaltet. Einzig das Alter der Patientin (50 Jahre) zum Gegenstand der Entscheidung zu machen, wird der Fragestellung aus unserer Sicht nur unzureichend gerecht. Es fehlen nach wie vor evidenzbasierte Kriterien für die Diagnose/Bestimmung der Prämenopause. Die Definition der Menopause (und damit auch der Prämenopause) variiert in der Literatur und damit auch im klinischen Alltag. A. Ambikairajah et al. haben 2022 versucht, die üblichen Definitionen/Kriterien, die in verschiedenen Studien genutzt werden, zusammenzufassen. Insgesamt wurden dafür 128 Studien analysiert. Ca. 40% der Studien hielten sich an die STRAW Klassifizierung der Prä-Menopause; ca. 70% stimmten mit der STRAW-Definition der Postmenopause überein. Gerade bei der Prämenopause gibt es eine hohe Inkonsistenz im Hinblick auf die Definition, da in 40% der Studien die Prämenopause nicht definiert wurde.</p>	
<p>Wir bitten um Berücksichtigung der NICE Guidance DAP71 LN+ von 2024 mit der klaren Empfehlung zum Gebrauch von EndoPredict bei ER (+), HER2 (-) LN+ postmenopausalen Patientinnen neben der Beurteilung der klinischen Risikofaktoren, um über eine adjuvante Chemotherapie bei diesen Patienten zu entscheiden. Hier wurde auch nicht zwischen EndoPredict, Oncotype DX und Prosigna differenziert.</p>	
<p>Wir weisen ausdrücklich auf die Entscheidung der Herausgeber der ESMO Leitlinie 2024 zum Einsatz von Biomarkern hin, die ausdrücklich eine produktbezogene Empfehlung ablehnen. Hier wird auch explizit empfohlen, bei HR-positiven, HER2-neg Patientinnen bei unklaren Situationen unter Berücksichtigung der klinischen Faktoren Genexpressionstests durchzuführen, um über eine Chemotherapie zu entscheiden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
S. V	Anmerkung: Der EndoPredict (EP) betreffende Teil des Fazit beruht ausschließlich auf dem Umstand, dass für EP keine RCTs identifiziert

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>wurden. Wir bitten um eine Ergänzung, die auf die registerbasierten Veröffentlichungen der TUM (1) sowie der UNIRAD-Studie (2) zu EndoPredict und deren Ergebnisse verweist. Außerdem verweisen wir auf erste Ergebnisse der Charite-Registerstudie (3), die beim SABCS 2022 gezeigt wurden und deren Publikation in Q3/4 2024 erwartet wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Vor dem Hintergrund, dass für Endopredict keine RCTs identifiziert werden konnten, werden ergänzend zwei deutsche und eine französische Registerstudien von 2024 zur Bewertung herangezogen</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1 Klein E. et al.: Long-term prospective outcome data using EndoPredict as risk stratification and chemotheBCSrapy decision biomarker in hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer, Breast Cancer Research and Treatment, Mai 2024

2 Penault-Llorca F. 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 Volume 9 - Issue 5 - 2024

3 Schmitt WD, Retrospective Evaluation of outcomes in a rela-world, prospective, cohort using EndoPredict: Results from the Charité registry, Poster presented at SABCS 2022

A.1.6 Veracyte

Autorinnen und Autoren

- Berndt, Karsten

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: D23-01A / D23-01B

Titel: Brustkrebs-Biomarker

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Berndt, Karsten
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Veracyte
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

1. Wortwahl in diesem Bericht

Im Vorbericht des IQWiG ist häufig von "Schaden" durch biomarkerbasierte Tests die Rede, die den Entscheidungsprozess für oder gegen eine Chemotherapie zu sehr vereinfachen und damit in die Irre führen könnten. Biomarker-Tests selbst verursachen keine direkten Nebenwirkungen. Der "Schaden" bezieht sich darauf, dass aufgrund der Testergebnisse möglicherweise der Nutzen einer Chemotherapie nicht eintritt. Ebenso kann eine nicht indizierte Chemotherapie bei ungünstiger Nutzen/Risiko-Abwägung hypothetisch zu einem „Schaden“ führen. Diese Terminologie kann Behandlungsentscheidungen negativ beeinflussen. Bei Patienten, die eine Chemotherapie ablehnen und dann ein Rezidiv erleiden, kann eine solche Wortwahl einen individuellen Fehler suggerieren. Die Entscheidung, sich einer Chemotherapie zu unterziehen, sollte die Patientin gemeinsam ihrem Arzt und in Kenntnis der Sachlage getroffen werden, wobei auch allenfalls nur marginaler Nutzen und individuelle Risikofaktoren zu berücksichtigen sind. Es ist von entscheidender Bedeutung, Daten zu präsentieren, die dazu beitragen, diese Wahrscheinlichkeiten einzugrenzen und in gemeinsamer Abwägung von Nutzen und Risiko personalisierte Behandlungsentscheidungen zu unterstützen.

Wir schlagen vor, den Begriff "Schaden" in dem Bericht zu vermeiden und empfehlen, für den finalen Bericht und dessen klinische Interpretation externe Brustkrebsfachärzt:innen zu konsultieren.

2. Vollständige Berücksichtigung der Nebenwirkungen der Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie kann zu einer Vielzahl von frühen und späten Langzeittoxizitäten führen, darunter Knochenschwund, Neurotoxizität, neurokognitive Veränderungen, kardiale Toxizität und sekundäre Malignität.

Eine der seltensten, aber am meisten gefürchteten Langzeittoxizitäten der adjuvanten Chemotherapie ist die hämatologische Malignität, insbesondere Myelodysplasie (MDS) oder akute myeloische Leukämie (AML). Das Risiko einer sekundären Malignität scheint auf eine erhöhte kumulative Dosisbelastung zurückzuführen zu sein. Die meisten Studien berichten über kumulative 5-Jahres Inzidenz von bis zu 1 % (Mayer, 2013).

Zu den kurz- und langfristigen Nebenwirkungen der Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen gehören auch Eierstockversagen (mit daraus resultierender Unfruchtbarkeit und sexueller Dysfunktion), Gewichtszunahme, Probleme mit dem Körperbild und psychosoziale Probleme. Jüngere Frauen werden oft in einem Lebensabschnitt mit der Diagnose konfrontiert, in dem die Unterbrechung der Behandlung, einschließlich der Chemotherapie, ihre Rolle im Haushalt und am Arbeitsplatz beeinträchtigt und sie sich Sorgen um ihre Schönheit, ihr Körperbild und ihre Fruchtbarkeit machen. Diese Sorgen können zu der größeren psychosozialen Belastung beitragen, die bei jüngeren Frauen sowohl bei der Diagnose als auch bei der Nachsorge zu beobachten ist. Frauen, die mit der Behandlung in die Wechseljahre kommen, sind möglicherweise besonders gefährdet (Partridge, 2015). Daher ist weltweit anerkannter Stand des Wissens und der ärztlichen Kunst, dass eine Chemotherapie nur bei zu erwartendem zählbarem Nutzen zur Anwendung kommen darf. Der faktenbasierten Abschätzung des individuellen Nutzens kommt daher bei der Behandlungsentscheidung zentrale Bedeutung zu.

3. Gemeinsame Entscheidungsfindung und Genomik

Genomische Tests verbessern die gemeinsame Entscheidungsfindung der Patientin und des behandelnden Arztes / der behandelnden Ärztin. Bei einigen Patientinnen wiegt die (in absoluten Zahlen) limitierte Risikominderung die schweren Nebenwirkungen und Langzeitrisiken der Chemotherapie nicht auf. Genomische Informationen helfen den Patienten, Nutzen und Risiken genauer einzuschätzen, was zu personalisierten und akzeptablen Behandlungsplänen führt. Die Einbeziehung der Genomik ermöglicht eine

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

differenzierte – und damit verbesserte - Entscheidung über die Chemotherapie auf der Grundlage individueller Risikoprofile.

4. Die Gleichwertigkeit und Bedeutung von validierten genomischen Tests in der heutigen onkologischen Praxis.

Führende onkologische Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) und der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) (Loibl, 2024, Janni, 2024) unterstützen die Gleichwertigkeit der vier klinisch validierten genomischen Tests in der Brustkrebsbehandlung. Sowohl ESMO als auch AGO befürworten diese Tests für Lymphknoten-positive und Lymphknoten-negative Fälle und betonen ihre Rolle bei der Verbesserung der klinischen Entscheidungsfindung und der Personalisierung der Behandlung. Diese konsequente Befürwortung unterstreicht den klinischen Nutzen der Tests und bestätigt ihre Gleichwertigkeit und Bedeutung für die Entscheidungsfindung bei der Chemotherapie und die Optimierung der Patientenergebnisse.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Berichtsplan Kapitel 4.4 Seite 19	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Auf Seite 19 des Berichtsplans stellt das IQWiG Folgendes fest: „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.“</p> <p>Der Berichtsplan enthält keine wissenschaftliche Begründung, warum Prognose-Studien und prospektiv-retrospektive Studien für prämenopausale Patientinnen (Projekt D23-01B) nicht einbezogen werden und warum beide Projekte in dieser Hinsicht unterschiedlich behandelt werden.</p> <p>Für das Projekt D23-01A (Lymphknoten-positive Patientinnen) ist eine wissenschaftliche Begründung für den Einschluss von Prognose- und prospektiv-retrospektiven Studien erforderlich und für das Projekt D23-01B (prämenopausale Patientinnen) ebenso eine wissenschaftliche Begründung für den Nicht-Einschluss der Daten zu Prognose- und prospektiv-retrospektiven Studien oder besser eine solche Begründung für das Projekt D23-01B und den Einschluss dieser Arten von Studien. Dies ist erforderlich, um beide Projekte auf demselben Evidenzniveau durchzuführen.</p> <p>In Bezug auf das Projekt D23-01B zu prämenopausalen Patientinnen möchten wir unsere Besorgnis darüber zum Ausdruck bringen, dass</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>dieses Protokoll nicht mit der Methodik übereinstimmt, die für den Rapid Report D19-01 gewählt wurde, der die Grundlage der aktuellen Kostenerstattung ist. Mit anderen Worten:</p> <p>Es besteht die Gefahr, dass eine Entscheidung auf einer anderen und restriktiveren Evidenzsynthese beruht als die ursprüngliche Erstattungsentscheidung und dass prämenopausale Patientinnen ungleich behandelt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Prognose-Studien und prospektiv-retrospektive Studien für prämenopausale Patientinnen werden in Projekt D23-01B ebenso wie in Projekt D23-01A einbezogen, um dem G-BA eine der ursprünglichen Erstattungsentscheidung entsprechende Evidenzbasis zu übermitteln.</p> <p>Ergänzung eines Kapitel 4.5 Ergänzende Darstellung von Prognosestudien für prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphnotenbefall (Projekt D23-01B) analog zu 4.4 Ergänzende Darstellung von Prognosestudien für Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A):</p> <p>Auf dieser Grundlage sollte das Institut die Publikation von Jensen et al. einbeziehen, aus der sich für den Erstattungsbeschluss des G-BA relevante Ergebnisse ergeben:</p> <p>Der ROR-Score war hoch prognostisch (unadjustierte HR, 1,23; 95% CI, 1,09 bis 1,39, P < 0,001 für einen 10-Punkte-Unterschied) für das krankheitsfreie Überleben DFS in der nicht mit Chemotherapie behandelten Gruppe.</p> <p>Der ROR-Score war in der unbehandelten Gruppe prognostisch für das Gesamtüberleben, und die 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten betragen 63 % (95 % Konfidenzintervall (KI) 45-76), 38 % (95 % KI 22-54) und 30 % (95 % KI 17-43) für niedrige, mittlere bzw. hohe ROR-Scores.</p>
<p>Vorbericht Kapitel 3 Seite 5</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Projekte D14-01 und der Rapid Report D19-01 wurden nicht dezidiert in Hinblick auf die hier in Rede stehenden Populationen Lymphknoten-positiv und prämenopausal durchgeführt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Suche nach Prognosestudien, prospektiv-retrospektiven Studien und Konkordanzstudien sollte vom Startzeitpunkt der Suchen in den Projekten D14-01 und der Rapid Report D19-01 bis heute für die Populationen Lymphknoten-positiv und prämenopausal durchgeführt werden.</p>
<p>Vorbericht Kapitel 4.2.1.1 Seite 9</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In dem vorläufigen Bericht wird die Anwendung der Ovarialsuppression bei prämenopausalen Frauen in der MINDACT-Studie falsch dargestellt: "Bei prämenopausalen Patientinnen war die temporäre oder endgültige Suppression der Ovarialfunktion (Ovarian Function Suppression [OFS]) obligatorisch (bei temporärer Suppression bis zum 50. Lebensjahr). OFS</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>konnte durch eine Operation (Ovarektomie), ovariäre Radiotherapie oder die Gabe von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoge induziert werden.“ (IQWiG, 2024). Die Unterdrückung der Eierstockfunktion war in der Studie nicht obligatorisch und wurde nur bei 20 % der prämenopausalen Patientinnen eingesetzt (Piccart, 2021).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Korrigieren Sie bitte diesbezüglich die Beschreibung der MINDACT-Studie und vermerken Sie bitte, dass die Verwendung von OFS in der MINDACT-Studie gering war.</p>
<p>Vorbericht Kapitel 5 Seite 41</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Prosigna ist als Prognoseinstrument für das Rezidivrisiko bei postmenopausalen Patientinnen indiziert. Jüngste Studien haben jedoch den prognostischen Wert des ROR-Scores und den prognostischen und prädiktiven Wert der intrinsischen Prediction Analysis of Microarray 50 (PAM50) Subtypen, wie sie von Prosigna bereitgestellt werden, bei prämenopausalen Patientinnen untersucht.</p> <p>Im Vorbericht werden auf Seite 41 die Packungsbeilage und die Einschränkungen in Bezug auf die Patientenpopulationen von Prosigna erörtert, während die Packungsbeilagen von MammaPrint und Oncotype DX nicht unter die Lupe genommen werden. Die Einschränkungen von Prosigna ergeben sich aus der Qualität des Entwicklungspfades für Prosigna und den Vorgaben der Zulassungsbehörden für die Validierung des Assays in bestimmten postmenopausalen Populationen. Wie bereits erwähnt, liefern umfangreiche retrospektive Analysen von prospektiven randomisierten Studien auch für die prämenopausale Population umfangreiche Validierungsdaten, auch wenn diese noch nicht formell in die Packungsbeilage/Anwendungshinweise aufgenommen wurden (Lundgren, 2022, Brown, 2023, Jensen, 2018, Pu, 2020, Liu, 2016, Ohnstad 2017). Die laufende Datenentwicklung des Prosigna-Tests ist umfangreich. Im Zusammenhang mit der Einstufung des Arbeitsergebnisses und in Anbetracht des Rapid Report D19-01 wird EMIT-1, eine kürzlich veröffentlichte große Registerstudie, eine Validierung der Ergebnisse bei Nutzung von Prosigna in einer prä- und postmenopausalen Kohorte liefern (Ohnstad, 2024). In der EXPERT-Studie wird Prosigna als Leitfaden für die Deeskalation der brusterhaltenden Bestrahlung bei luminaler Erkrankung mit geringem Risiko untersucht; die Studie bewertet zwar keine systemische Therapie, wird aber eine zusätzliche Validierung für die Prognose bei Erkrankungen mit geringem Risiko liefern (EXPERT, 2024). Die aussagekräftigsten Daten stammen aus den beiden Studien der OPTIMA-Studiengruppe: OPTIMA-prelim und OPTIMA-main. Die OPTIMA-Prelim-Studie ist die einzige Studie, die Oncotype DX, Prosigna (PAM50), MammaPrint, MammaTyper, NexCourse Breast (IHC4-AQUA) und konventionelles IHC4 in einer prospektiven randomisierten klinischen Studie untersucht (Stein, 2016). Die Publikation von Bartlett et al. unterstützt die D19-01-Schlussfolgerung, dass diese Tests "weitgehend gleichwertige Risikoinformationen in einer Population" liefern, obwohl die Ergebnisse</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>einzelner Patientinnen "unterschiedliche Risikokategorien" liefern können (Bartlett, 2016). In der OPTIMA-Hauptstudie wird ein chemoendokriner Kontrollarm im Vergleich zu einem genomisch gesteuerten Prosigna-Arm für die adjuvante Therapie bei prä- und postmenopausalen Hochrisikopatientinnen untersucht. Diese Studie ist hinsichtlich des Prosigna-Ergebnisses und des Behandlungsarms verblindet. Außerdem ist bei prämenopausalen Patientinnen eine Suppression der Ovarialfunktion vorgeschrieben. Folglich werden viele der in den RxPONDER-, TAILORx- und MINDACT-Studien festgestellten Verzerrungen vermieden. Der Chemotherapie-Nutzens bei prämenopausalen Patientinnen, die eine aggressive endokrine Therapie erhalten, wird untersucht. Es wird erwartet, dass diese Studie in den nächsten zwei Jahren erste Ergebnisse liefert. Die Daten werden die Ausweitung der IFU von Prosigna auf prämenopausale Frauen und robuste prospektive Daten für einen Lymphknotenbefall von bis zu N2 (bis zu 4 to 9 + Lymphknoten) unterstützen.</p> <p>Diese Studien verdeutlichen den dynamischen Charakter des Bereichs der prognostischen und prädiktiven Biomarker für Brustkrebs. Diese Dynamik spricht dafür, den vom IQWiG im Rapid Report verwendeten Rahmen beizubehalten und sich nicht ausschließlich auf RCTs zu konzentrieren.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Institut möge in Anbetracht dieser Ausführungen das Kapitel 5 "Einordnung des Arbeitsergebnisses" überdenken, insbesondere in Bezug auf konsistente Analyse aller Packungsbeilagen der in diesen HTA einbezogenen Produkte.</p>
Vorbericht Kapitel 5, Seiten 42-43	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Möglicher Nutzen von Biomarkern für Patienten mit Lymphknotenbefall (D23-01A)): Die Studie RxPONDER wurde konzipiert, um zu zeigen, dass der Nutzen der Chemotherapie mit dem RS interagiert. Es handelte sich nicht um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie. Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht. Obwohl bei Patienten mit einem RS ≤ 25 kein Nutzen der Chemotherapie festgestellt wurde, beweist dies nicht, dass bei Patienten mit einem RS > 25 ein Nutzen der Chemotherapie zu beobachten ist. Der Hersteller stützt seine prädiktive Aussage auf retrospektive Analysen von RCTs (insbesondere SWOG8814, die das Institut nicht zitiert) und die Oxford-Metaanalysen. (https://www.oncotypeiq.com/en-gb/breast-cancer/healthcare-professionals/oncotype-dx-breast-recurrence-score/prognostic-vs-predictive#) (Albain, 2010; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative). Dies liefert die wissenschaftliche Rechtfertigung für die Berücksichtigung aller klinischen Nachweise bei der Bewertung des klinischen Nutzens von GEP-Tests, denn prospektive RCTs stehen nicht für sich allein.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Aussage "Nicht-Unterlegenheit wurde nachgewiesen" und „prädiktive Anwendung des Biomarkers durch RCT-Evidenz gestützt“ in Tabelle 12 sind auf Korrektheit zu überprüfen, denn RxPONDER war keine Nicht-</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Unterlegenheitsstudie und hat ihren primären Endpunkt verfehlt. Retrospektive Analysen prospektiv durchgeführter RCTs für alle GEPs (wie auch im Kommentar zum Berichtsplan, Kapitel 4.4, Seite 19 gefordert) sollten die Erkenntnisse aus RCTs ergänzen und dem G-BA eine konsistente Entscheidungsbasis geben.
Vorbericht Kapitel 5 Seite 45-46	<p><u>Anmerkung:</u> Der Abschnitt über die ovarielle Suppression und die Analysen der eingeschlossenen Studien bespricht nicht den wichtigen Aspekt, bei wie vielen Teilnehmern einer Studie eine ovarielle Suppression vorgenommen wurde und wie diese Unterschiede der Handhabung die Studienergebnisse beeinflussen.</p> <p>Bemerkenswert an den Studien TAILORx als auch RxPONDER für den deutschen Versorgungsbereich ist, dass ein deutlich geringerer Anteil der Patientinnen als in Europa und Deutschland eine optimierte endokrine Therapie im Sinne der ovariellen Suppression erhielt. Ob Oncotype DX einen zunehmenden Chemotherapie-Nutzen durch Ovarialablation oder direkte Krebszellzytotoxizität vorhersagt, ist nicht geklärt und muss weiter untersucht werden (Müller, 2023).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Fügen Sie bitte eine Analyse bei, wie der Anteil von Studienteilnehmern mit ovarieller Suppression sich auf die Studienergebnisse auswirkt.</p>
Vorbericht Kapitel A2.4.2 Seite 66	<p><u>Anmerkung:</u> Da Prognosestudien eine wesentliche Grundlage der Erstattungsentscheidung des G-BA waren, kann der folgenden Einschätzung des Instituts nicht gefolgt werden: „Da Prognosestudien im Projekt D23-01A von nachrangiger Bedeutung sind, wurde auf eine Suche nach diesem Studientyp in Studienregistern verzichtet..“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Literaturrecherche nach Prognosestudien, prospektiven-retrospektiven Studien und Konkordanzstudien ist vom Startzeitpunkt der Suchen in den Projekten D14-01 und Rapid Report D19-01 für die Populationen prämenopausal und Lymphknoten-positiv durchzuführen.</p>
Vorbericht Kapitel A4.2 Seite 111	<p><u>Anmerkung:</u> Die Biomarker sind im ergänzenden Material auf Seite 5 namentlich aufgeführt:</p> <p>https://www.annalsofoncology.org/cms/10.1016/j.annonc.2023.11.016/attachment/ae650dfd-cedf-47e9-b303-96d0d731b1b0/mmc1.pdf</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In der ESMO-Leitlinie heißt es wie folgt: "Gene expression assays (e.g. EndoPredict, MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna and others) have been introduced in many countries for prognostic assessment of HR-positive, HER2-negative breast cancer. The assays differ in terms of genes as well</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	as technology, but all can identify a low- to intermediate-risk group that might not benefit from adjuvant chemotherapy (ChT)." (Loibl, 2024)
Vorbericht Kapitel A6 (Neu) Seite 111	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Es gibt einschlägige Prognose- und prospektiv-retrospektive Studien, die für diesen Bericht relevant sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bei prämenopausalen Hochrisikopatientinnen mit Luminal-B-Tumoren beobachteten Jensen et al. eine statistisch signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens durch eine Chemotherapie auf der Grundlage von PAM50.</p> <p>Eine prospektiv-retrospektive Studie von Pu et al. zeigte, dass intrinsische PAM50-Subtypen unabhängig vom Menopausenstatus prognostisch für das Langzeitüberleben bei Brustkrebs im Frühstadium sind. Bei Lymphknoten-positiven Patientinnen lagen die entsprechenden 10-Jahres-Ereignisraten bei 19 %, 36 % und 44 % (P = 0,02) (Pu, 2020).</p> <p>Eine prospektiv-retrospektive Studie auf der Grundlage von SOFT zeigt, dass der Prosigna ROR-Risikoscore bei prämenopausalen Frauen eine prognostische Bedeutung hat. In der Gesamtkohorte betrug das rezidivfreie Überleben für Patientinnen mit niedrigem, mittlerem und hohem ROR 96,2 % (CI, 94,3-98,2), 91,4 % (CI, 87,8-95,2) bzw. 76,1 % (CI, 71,8-80,7). Bei Lymphknoten-negativem Brustkrebs (n=720, 67,5 % der Gesamtstudie) betrug das Hazard Ratio für das fernere Rezidiv-freie Überleben zwischen Patientinnen mit hohem und niedrigem Risiko 3,8, 95 % CI 1,7-8,4 (Brown, 2023).</p> <p>Diese Studien belegen den prognostischen Wert des Prosigna ROR-Scores und der intrinsischen PAM50-Subtypen für die Auswahl der adjuvanten endokrinen Therapie und der Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs.</p>
Kapitel A7.2 Seite 115	<p><u>Anmerkung / Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Studie 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. schließt 437 Patientinnen ein und kann daher nicht aus Grund P7 (Studiengröße mindestens 200 Patientinnen) ausgeschlossen werden.</p>
A7.3 Liste der ausgeschlossenen Prognosestudien Seite 115	<p><u>Anmerkung / Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Studie von Lundgren et al. sollte nicht aufgrund von E2 (oder eher P2) ausgeschlossen werden: "Das primäre Ziel dieser Studie war es, den prognostischen Wert der intrinsischen Subtypen von PAM50 und des ROR-Scores bei prämenopausalen Patientinnen mit ER+/HER2-Tumoren zu untersuchen."</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
A7.3 Liste der ausgeschlossenen Prognosestudien Seite 115	<u>Anmerkung / Vorgeschlagene Änderung:</u> 25. 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 .=> 74% sind Lymphknoten-positiv bei duktalem BC. Da es eine Untergruppenanalyse für die knotenpositive Population gibt, muss diese Veröffentlichung einbezogen werden: "Twenty-six percent of the node-positive patients were classified as low ROR (n = 359) with a DR risk of 3.5% (95% confidence interval [CI], 1.9% to 6.1%) versus a DR risk of 22.1% (95% CI, 18.6% to 25.8%) at 10 years for patients classified as high ROR (n = 648)." (Laenkholm AV et al. 2020)
A7.3 Liste der ausgeschlossenen Prognosestudien Seite 131	<u>Anmerkung / Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Patientenzahl ist > 200, daher kann die Veröffentlichung von Lundgren et al. nicht ausgeschlossen werden: Prognostische Analysen nach PAM50-Subtypen und ROR-Score-Kategorien (n=236) Prädiktive Analysen bei luminalen PAM50-Tumoren (n=217) Prognostische Analysen und Übereinstimmungsanalysen zwischen intrinsischer und Surrogat-Subtypisierung (n=207)".

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

01: Albain, 2010: Albain, K.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. The Lancet Oncology, 2010. 11(1): p. 55-65, DOI: [10.1016/S1470-2045\(09\)70314-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70314-6)

02: Bartlett, 2016: Bartlett, J.M.S., et al., Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. Journal of the National Cancer Institute, 2016. 108(9): DOI: [10.1093/jnci/djw050](https://doi.org/10.1093/jnci/djw050)

03: Brown, 2023: Brown LC; Luen SJ; Molania R; Caramia F; Savas P; VanGeelen C; Chic N; Fleming G F; Kammler R; Colleoni M; Viale G; Speed T P; Regan M M; Francis PA; Loi S. Evaluation of PAM50 intrinsic subtypes and risk of recurrence (ROR) scores in premenopausal

women with early-stage HR+ breast cancer: A secondary analysis of the SOFT trial ASCO Annual Meeting 2023, Chicago, IL /Journal of Clinical Oncology / 41(suppl 16) /Abstract 504/2023/

04: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. The Lancet, 2012. 379(9814): p. 432-444, DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)

05: Exact Sciences, 2024. Predictive or prognostic test: why does it matter? <https://www.oncotypeiq.com/en-gb/breast-cancer/healthcare-professionals/oncotype-dx-breast-recurrence-score/prognostic-vs-predictive#> (Zugriff 18. Juli 2024)

06: EXPERT, 2024: ClinicalTrials.gov. EXamining PERsonalised Radiation Therapy for Low-risk Early Breast Cancer (EXPERT). 2017-08-21 [cited 2024 2024-07-14]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02889874?cond=breast%20cancer&term=EXPERT&rank=1&tab=table> (Zugriff am 18. Juli 2024)

07: IQWiG, 2024: 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 https://www.iqwig.de/download/d23-01a-und-d23-01b_biomarker-beim-primaaeren-mammakarzinom_vorbericht_v1-0.pdf (Zugriff am 18. Juli 2024)

08: Janni, 2024: Janni W (2024): Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome, URL: [AGO_2024D_Gesamtdatei.pdf](https://www.ago-online.de/AGO_2024D_Gesamtdatei.pdf) (ago-online.de) (Zugriff am 18. Juli 2024)

09: Jensen, 2018: Jensen, MB; Lænkholm, AV; Nielsen, TO; Eriksen, JE; Wehn, P; Hood, T; Ram, N; Buckingham, W; Ferree, S; Ejlersen, B. The Prosigna gene expression assay and responsiveness to adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy in premenopausal high-risk patients with breast cancer. Breast Cancer Research (2018) 20:79 <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1012-0>

10: Liu, 2016: Liu, MC, Pitcher, BN, Mardis, ER, Davies, SR, Friedman, PN, Snider, JE, Vickery, TL, Reed, JP, DeSchryver, K, Singh, B, Gradishar, WJ, Perez, EA, Martino, S, Citron, ML, Norton, L, Winer, EP, Hudis, CA, Carey, LA, Bernard, PS, Nielsen, TO, Perou, CA, Ellis, MJ, Barry, WT. 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, DOI:10.1038/npjbcancer.2015.23;

11: Loibl, 2024: 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: Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up SUPPLEMENTARY MATERIAL: <https://www.annalsofoncology.org/cms/10.1016/j.annonc.2023.11.016/attachment/ae650dfd-cedf-47e9-b303-96d0d731b1b0/mmc1.pdf>

12: Mayer, 2013: Mayer EL. Early and Late Long-Term Effects of Adjuvant Chemotherapy. American Society of Clinical Oncology Educational Book. Volume 33, number 16 May 16, 2013 https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2013.33.9

13: Müller, 2023: Müller, V, Fasching, PA, Nabieva, N, Fehm, TN, Thill, M, Schmidt, M, Kühn, T, Banys-Paluchowski, M, Belleville, E, Juhasz-Böss, I, Untch, M, Kolberg, H-C, Harbeck, N, Aktas, B, Stickeler, E, Kreuzeder, J, Hartkopf, AD, Janni, W, Ditsch, N. Systemische Therapie

von prämenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem Brustkrebs in den Frühstadien – Kontroversen und Standards in der Krankenversorgung. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2023 Jun; 83(6): 673–685 DOI: [10.1055/a-2073-1887](https://doi.org/10.1055/a-2073-1887): [10.1055/a-2073-1887](https://doi.org/10.1055/a-2073-1887)

14: Ohnstad, 2024: Ohnstad, HO, 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): p. 103475. DOI: [10.1016/j.esmoop.2024.103475](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103475).

15: Ohnstad, 2017: Ohnstad, HO, 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 Research volume 19, Article number: 120 (2017)

16: Partridge, 2015: Partridge AH, Chemotherapy in Premenopausal Breast Cancer Patients Breast Care (2015) 10 (5): 307–310. <https://doi.org/10.1159/000441371>

17: Piccart, 2021: Piccart, M.J., et al., Gene expression signatures for tailoring adjuvant chemotherapy of luminal breast cancer: stronger evidence, greater trust. Annals of Oncology, 2021.

18: Pu, 2020: Pu, M; Messer, K; Davies, SR; Vickery, TL; Pittman, E; Parker, BA; Ellis, MJ; Flatt, SW; Marinac, CR; Nelson, SH; Mardis, ER; Pierce, JP; Natarajan, L. Research-based PAM50 signature and long-term breast cancer survival Breast Cancer Research and Treatment (2020) 179:197–206 <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05446-y>

19: Stein, 2016: Stein, R.C., et al., OPTIMA prelim: a randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer. Health Technology Assessment, 2016. 20(10): p. 1-202. DOI: [10.3310/hta20100](https://doi.org/10.3310/hta20100).

A.1.7 Verband der Diagnostica-Industrie e. V. (VDGH)

Autorinnen und Autoren

- Baluch, Maike

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: D23-01A / D23-01B

Titel: Brustkrebs-Biomarker

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Baluch, Maïke
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Verband der Diagnostica-Industrie e.V.
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Der Verband der Diagnostica-Industrie adressiert mit der Stellungnahme generelle Aspekte zur vorläufigen Nutzenbewertung in Form des Vorberichts "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".

Dezidierte Stellungnahmen der betroffenen Unternehmen erhalten Sie separat.

1. Wortwahl des vorliegenden Berichts

Zunächst sind zwei allgemeine Anmerkungen zur Wortwahl innerhalb des Vorberichts zu machen, da durch diese Wortwahl das Fazit verzerrt wird.

1.1 „Schaden“ von biomarkerbasierten Tests

So verwendet das IQWiG in seinem Vorbericht mehrfach die Formulierung eines „Schadens“ durch die Anwendung biomarkerbasierter Tests, wodurch vor allem in den verkürzten zusammenfassenden Nutzensaussagen eine falsche Interpretation des tatsächlichen Ergebnisses begünstigt wird. Es ist nachvollziehbar, dass sich das IQWiG am üblichen Vorgehen der Nutzenbewertung orientiert und im Vorbericht allgemein zwischen „Schaden“ und „Nutzen“ der biomarkerbasierten Tests unterscheidet.

Bei diesem Vorgehen bleibt jedoch unberücksichtigt, dass ein Test niemals die alleinige Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine Chemotherapie darstellen soll, sondern immer in der Gesamtbetrachtung und mit Würdigung von verschiedenen anderen Aspekten die Entscheidungsfindung unterstützen soll. Entsprechend greift die pauschalisierte Aussage des „Schadens einer biomarkerbasierte(n) Entscheidung gegen eine Chemotherapie“ [1] zu kurz.

Des Weiteren möchten wir richtigstellen, dass durch die Anwendung eines Biomarkertests keine direkten Nebenwirkungen entstehen, also kein Schaden verknüpft ist. Der potenzielle Schaden, der hier gemeint ist, bezieht sich allein darauf, dass eine Patientin, die sich gegen eine Chemotherapie entscheidet, obwohl sie einen Nutzen gehabt hätte, indirekt dadurch einen Schaden erleidet. Unter Berücksichtigung der Vereinfachung, dass ein bestimmter Testwert ohne weitere Faktoren eine einfache Ja/Nein-Entscheidung zur Folge hat, ist das Ergebnis vom IQWiG für eine Teilpopulation zwar korrekt dargestellt, stellt aber die tatsächliche Therapieentscheidungssituation missverständlich vereinfacht dar. Dies wird dadurch verstärkt, dass keine weitere Differenzierung nach Testergebnis-Kategorie und klinischem Risiko vorgenommen wird, was jedoch der klinischen Praxis entspricht.

Aufgrund der Formulierung eines „Schadens“ kann die Darstellung im IQWiG-Bericht jedoch zu einer ebenfalls negativen Therapieentscheidung führen, bzw. den Patientinnen eine wichtige Entscheidungshilfe nehmen. Der VdGH möchte dies im Folgenden gerne erläutern.

Die Erfahrungsberichte von Betroffenen, auf die das IQWiG auf Seite 3 des Vorberichts referenziert, zeigen, wie schwierig die Erkrankung für die Betroffenen ist und wie sehr die Patientinnen auf eine gute Beratung auch in Bezug auf die Therapieentscheidung angewiesen sind. Eine absolute Sicherheit gibt es nicht, weder in Bezug auf Nutzen noch auf Schaden einer Therapie oder Verzicht einer Therapie. Ein Biomarkertest ermöglicht jedoch, die Wahrscheinlichkeiten etwas einzugrenzen und somit den Patientinnen eine echte Hilfe zu sein. Eine Betroffene bringt die Schwierigkeit der Patientinnen gut auf den Punkt:

„Heilung kann niemals zugesichert werden. Sie ist immer erhofft und erwünscht und in vielen Fällen statistisch gesehen durchaus möglich. Aber das Risiko einer Wiedererkrankung oder Neuerkrankung bleibt immer bestehen“

Die Aussage im Vorbericht, dass prämenopausale Patientinnen und Patientinnen ≤ 50 Jahre einen potenziellen „Schaden“ haben, suggeriert, dass der signifikante Vorteil der chemoendokrinen Therapie gegenüber der endokrinen Therapie, der bei diesen Patientinnen und zusätzlich einem entsprechenden Testergebnis gesehen wurde, dazu führt, dass die Patientinnen einen Fehler machen, wenn sie sich gegen die Chemotherapie entscheiden, bzw. dass sie es selbst „schuld sind“, wenn sie sich gegen eine Chemotherapie entscheiden und dann ein Rezidiv erleiden. Im Sinne der Patientinnen halten wir diese

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Formulierung daher für problematisch, da der Chemotherapienutzen in vielen Fällen nur einige Prozentpunkte beträgt. Die Therapieentscheidung fällt daher zwischen Patientin und Behandler im beratenden, partizipativen, nicht-direktiven, Dialog. An dessen Ende soll die Patientin fähig sein, eine Nutzen-Schaden Analyse durchzuführen und eine Entscheidung zu treffen. Diese individualisierte Entscheidung erfolgt dabei immer im Zusammenspiel aller vorliegenden Faktoren – aus diesem Grund bringt eine differenzierte Auskunft über den Nutzen einer Chemotherapie einen deutlichen Mehrwert für Arzt und Patient.

Für den respektvollen Umgang mit den Patientinnen ist es wichtig, klarzustellen, dass es keine Sicherheit gibt und es immer eine individuelle Entscheidung ohne Garantien ist. In dem Patientengespräch wird auch der potenzielle Nutzen einer Chemotherapie nicht verschwiegen. Die Frage, die sich stellt, ist nicht, ob es ein Testergebnis gibt, dass mit 100%iger Sicherheit aussagt, ob eine Chemotherapie einen Vor- oder Nachteil hat, weil es eine solche Sicherheit nicht geben kann. Die Frage ist vielmehr: sind die Daten geeignet – weil ausreichend validiert – die individuellen Wahrscheinlichkeiten einzugrenzen, Gruppen zu differenzieren und die schwierige Therapieentscheidung zu unterstützen.

Vorgeschlagene Änderung

Im Bericht sollte daher das irreführende Wort „Schaden“ vermieden werden. Die entsprechende Wortwahl ist stärker zu differenzieren, um den Sachverhalt korrekt abzubilden – beispielsweise:

Die ausschließlich biomarkerbasierte Entscheidung gegen eine Chemotherapie im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben ist potenziell zum Nachteil der Patientinnen in Gruppe X

Nach Aussage des IQWiG wurde der Vorbericht ohne Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Wir möchten anregen und empfehlen, zumindest für die Formulierung des Fazits/der abschließenden Bewertung und deren klinischer Einordnung die Meinung von Fachexperten heranzuziehen.

2. Endpunkte:

2.1 Gesamtüberleben als wichtigster Endpunkt:

Rationale für die Betonung des Gesamtüberlebens: Das primäre Ziel der Tumorthherapie sollte in erster Linie die Verlängerung des Lebens sein und nicht nur die Vermeidung weniger schwerwiegender Ereignissen wie DCIS (duktales Karzinom in situ) oder Lokalrezidive. Diese geringfügigen Ereignisse, die im krankheitsfreien Überleben enthalten sind, sind in der Regel nicht tödlich und können mit weniger aggressiven Therapien wirksam behandelt werden. Daher ist die hohe Belastung durch die Chemotherapie - die durch ihre erheblichen physischen und psychischen Nebenwirkungen gekennzeichnet ist - möglicherweise nicht gerechtfertigt, wenn sie in erster Linie Ereignisse verhindert, die sich im Allgemeinen nicht auf das Gesamtüberleben auswirken. Durch die Priorisierung des Gesamtüberlebens wird sichergestellt, dass sich die Behandlungsentscheidungen auf die wichtigsten Ergebnisse für die Patienten, das Überleben, konzentrieren und letztlich die Lebensqualität und die Lebenserwartung verbessern.

2.2 Vollumfängliche Berücksichtigung von Nebenwirkungen der Chemotherapie

Der Vorbericht des IQWiG legt dar, warum die im Rahmen der Studien erfolgte Erfassung von Nebenwirkungen nicht den Anforderungen an die Nutzenbewertung genügt. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar, allerdings ist auch anzumerken, dass das primäre Ziel der Studien nicht in der vergleichenden Betrachtung Nebenwirkungsprofilen bestand.

Die Nebenwirkungen von Chemotherapien sind bekannt, mit dem im Vorbericht gewählten Vorgehen werden jedoch nur schwere Nebenwirkungen berücksichtigt

Endokrine und chemotherapeutische Behandlungen zählen seit langem zum Behandlungsstandard beim Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom. Entsprechend gut charakterisiert ist das jeweilige Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil der verschiedenen Wirkstoffe bzw. Substanzklassen. Dabei ist es unzweifelhaft, dass eine zusätzliche Chemotherapie die Patientinnen im Vergleich zu einer rein endokrinen Therapie einer stärkeren Belastung aussetzt. Entsprechend geht es bei der Therapieentscheidung zur zusätzlichen Chemotherapie immer um die Abwägung des potenziellen Nutzens gegenüber der möglichen Toxizität („Schaden“). Der Grundgedanke bei biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie besteht zum einen darin, diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die keinen oder nur einen geringen Nutzen aus einer zusätzlichen Chemotherapie ziehen können und dadurch die Behandlungsbelastung zu reduzieren und mögliche Toxizität zu vermeiden. Zum anderen kann durch biomarkerbasierte Tests der erwartete Nutzen einer Chemotherapie quantifiziert werden.

Die Abwägung des potenziellen Nutzens gegenüber der möglichen Toxizität wird immer von verschiedenen, klinischen und patientenindividuellen Faktoren beeinflusst. Ein objektives Maß dafür, welche Relation von potenziellem Nutzen und erwarteter Toxizität für eine Patientin akzeptabel ist, lässt sich nicht definieren.

Typische Langzeittoxizitäten von Chemotherapien sind Kardiomyopathien, periphere Neurotoxizität, die Beeinträchtigung neurokognitiver Funktionen, eine Beeinflussung der Fertilität und die Entwicklung sekundärer Malignitäten; insgesamt können Chemotherapien aber auch Einfluss auf psychosoziale Faktoren haben [2]. Langfristig kann die kardiovaskuläre Toxizität dabei ein konkurrierendes Risiko zum Gesamtüberleben darstellen [3, 4]. Von Patientinnen unmittelbar wahrgenommen werden periphere Neurotoxizitäten. Im Rahmen eines Reviews, welches sich auf Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität fokussiert, werden allein für diese Art der Nebenwirkungen hohe Langzeitraten berichtet [5]. Diese haben zwar nicht zwingend einen hohen Schweregrad,

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

können den Alltag und die Lebensqualität der Patientinnen dennoch beeinflussen. Demnach liegen bei bis zu 39 % der mit Paclitaxel behandelten Patientinnen auch nach 3 Jahren noch objektive neurologische Anomalien vor [5]. Mit Oxaliplatin werden auch nach 2 Jahren noch bei 15 % der Patientinnen neurotoxische Symptome berichtet [5]. Für Cisplatin werden bis zu 20 % persistierende sensorischen Neuropathien genannt [5]. Natürlich wird im klinischen Alltag versucht diese Nebenwirkungen durch die Intensität und Wahl des Chemotherapieregimes sowie Begleitmaßnahmen zu minimieren. Dennoch zeigt sich auch in klinischen Studien immer wieder, dass ein relevanter Anteil an Patienten eine chemotherapeutische Behandlung auf Grund von akuter Toxizität abbricht. Nur weil sich eine Patientin also für eine Chemotherapie entscheidet, bedeutet dies nicht, dass diese auch zu Ende geführt wird und somit den erwarteten Vorteil im Hinblick auf das (krankheitsfreie) Überleben erbringen kann. Wo immer möglich sollte daher auf die zusätzliche Belastung durch eine Chemotherapie verzichtet werden.

Dieses Spannungsfeld sollte in der Auswertung des IQWiG stärker Berücksichtigung finden, auch wenn eine methodisch saubere Objektivierung dieses Aspekts auf Grund der Vielzahl an möglichen Ausprägungen sowie subjektiven Wahrnehmung der Toxizität herausfordernd erscheint. Beispielsweise wird eine instrumentenspielende Musikerin das Risiko einer permanenten Polyneuropathie anders einschätzen als die ältere Dame im Ruhestand.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

3. Grenzen der strikten Nichtunterlegenheitsbewertung

Bedeutung der individuellen Risikobewertung des Patienten und des Ermessensspielraums des Arztes: Strenge Nichtunterlegenheitsbewertungen übersehen oft den nuancierten, individuellen Ansatz, der bei der klinischen Entscheidungsfindung erforderlich ist. Genomische Tests sollen klinische Risikofaktoren und ärztliches Fachwissen ergänzen, nicht ersetzen. Ärzte nutzen genomische Informationen in Verbindung mit anderen klinischen Indikatoren, um fundierte Behandlungsentscheidungen zu treffen, die auf das individuelle Risikoprofil eines jeden Patienten zugeschnitten sind. Indem sie diesen ergänzenden Nutzen außer Acht lassen, werden Nichtunterlegenheitsbewertungen der realen Anwendbarkeit und Flexibilität, die biomarkerbasierte Tests in der personalisierten Medizin bieten, nicht gerecht. Der Ermessensspielraum des Arztes, der sich auf genomische Daten stützt, ist entscheidend für die Optimierung der Behandlungsergebnisse im Einzelfall.

Beispielsweise wird im Vorbericht des IQWiG die schwere Toxizität indirekt mittels der gewählten Nichtunterlegenheitsschwelle einer Risikodifferenz von 3 % beim krankheitsfreien Überleben nach 10 Jahren berücksichtigt, wobei der Schwellenwert auf einer Publikation der American Society of Clinical Oncology beruht [6]. Demnach haben verschiedene Studien ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit tödlicher, lebensbedrohlicher oder dauerhaft lebensverändernder Vergiftungen bei gesunden Frauen, die an einer prospektiven Studie teilnehmen, bei mindestens („at least“) 2 bis 3 % liegt [6]. Der im Vorbericht genutzte Schwellenwert von 3 % ist daher zum einen eher als konservativ einzuschätzen und berücksichtigt zum anderen nur schwere Toxizität. Das Vorgehen des IQWiG definiert die Nichtunterlegenheitsschwelle als den Vorteil im krankheitsfreien Überleben, der dem angenommenen Nachteil in der (schweren) Toxizität von 3 % entspricht.

Aus einer methodisch, formalen und objektivierenden Bewertungsperspektive ist dieses Vorgehen nicht zu beanstanden. In der klinischen Realität und im Kontext der patientenindividuellen Entscheidungsfindung ist diese ausgleichende „schwarz-weiß“ Betrachtung jedoch zu einfach und die Rate an schweren und lebensbeeinträchtigenden Nebenwirkungen ist mit 3 % eher niedrig geschätzt.

4. Gemeinsame Entscheidungsfindung und der Wert der Genomik

Informierte Entscheidungen mit Hilfe genomischer Informationen verbessern: Die gemeinsame Entscheidungsfindung ist ein grundlegender Aspekt der modernen Onkologie, bei der die Patienten aktiv an ihren Behandlungsentscheidungen beteiligt werden. Genomische Tests liefern zusätzliche, wertvolle Informationen, die Patienten und Ärzte in die Lage versetzen, fundiertere Entscheidungen zu treffen. Für manche Patienten rechtfertigt eine absolute Risikominderung von 3 oder 5 % möglicherweise nicht die starken Nebenwirkungen und die Beeinträchtigung der Lebensqualität, die mit einer Chemotherapie einhergehen. Die Bereitstellung umfassender genomischer Erkenntnisse ermöglicht es den Patienten, Nutzen und Risiken einer Chemotherapie genauer abzuwägen, was zu individuelleren und akzeptableren Behandlungsplänen führt. Die Möglichkeit, eine Chemotherapie auf der Grundlage eines differenzierten Verständnisses des individuellen Risikos zu wählen oder darauf zu verzichten, ist ein wesentlicher Vorteil der Integration der Genomik in die Krebsbehandlung.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

5. Leitlinienempfehlungen und Expertenkonsens

Abgleich mit führenden Onkologie-Leitlinien: Alle vier Genomtests werden von renommierten Leitlinien wie denen der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) und der ESMO (European Society for Medical Oncology) unterstützt (7, 8). In diesen Leitlinien wird der Wert der Genomik für die Verbesserung der klinischen Entscheidungsfindung und die Personalisierung von Behandlungsplänen anerkannt. Dennoch wird in dem Bericht angeführt, dass die positiven Empfehlungen nicht mit der Bewertung des IQWiG verglichen werden können, da die Indikationen oder spezifischen Tests in den Leitlinien der AGO und der ESMO nicht ausdrücklich erwähnt werden. Sowohl die AGO als auch die ESMO befürworten jedoch alle vier Tests sowohl für nodal positive als auch für nodal negative Erkrankungen, was den klinischen Nutzen und die Bedeutung der Genomik in der Onkologie unterstreicht. Dadurch wird die Notwendigkeit von Bewertungen hervorgehoben, die den Konsens und die Empfehlungen führender Experten auf diesem Gebiet widerspiegeln.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>
	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): 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 - Vorbericht (D23-01A / D23-01B). [Zugriff: 02.07.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/d23-01a-und-d23-01b_biomarker-beim-primären-mammakarzinom_vorbericht_v1-0.pdf.
2. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015): Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. Breast; 24 Suppl 2(0 2):S149-53.
3. Alarid-Escudero F, Blaes AH, Kuntz KM (2017): Trade-offs Between Efficacy and Cardiac Toxicity of Adjuvant Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer Patients: Do Competing Risks Matter? Breast J; 23(4):401-9.
4. Valachis A, Nilsson C (2015): Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. Breast Cancer (Dove Med Press); 7:21-35.
5. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, et al. (2013): Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. CA Cancer J Clin; 63(6):419-37.
6. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. (2016): 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; 34(10):1134-50.
7. Janni W (2024): Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [Zugriff am 16.07.2024] URL: [AGO 2024D Gesamtdatei.pdf \(ago-online.de\)](#)
8. Loibl, S, André, F, Bachelot, T, Barrios, C H, Bergh, J, Burstein, H J, ... & Harbeck, N (2024): Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology; 35(2), 159-182.[Zugriff 16.07.2024] URL: [Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆ - Annals of Oncology](#)

A.1.8 Westdeutsche Studiengruppe GmbH (WSG)

Autorinnen und Autoren

- Nitz, Ulrike

WSG physician letter

Betr: IQWiG D23-01

Sehr geehrte Damen und Herren

ergänzend zur Stellungnahme der Breast International Group, möchten wir Stellung zu folgendem patientinnenrelevanten Endpunkt einbringen:

Korrekt allokierte Chemotherapie

Klassische Indikationsstellung:

Die jetzige klassische Indikationsstellung anhand der Faktoren wie sie Eingang in die zitierte Version Adjuvant online! 8.0 gefunden haben, geht davon aus, dass je höher das Restrisiko, desto höher der Chemotherapienutzen. In die Version Adjuvant online! 8.0 waren neben den klassischen pathohistologischen Parametern und dem Tumorstadium dankenswerterweise die Daten zur Wirksamkeit von verschiedenen Therapien (Chemo und endokrine Therapie) und Alter und Comorbidität in das Entscheidungsmodell aufgenommen worden. Das Modell wurde gespeist mit Daten aus den großen Metaanalysen, zahlreichen RCTs und der SEER Datenbank.

Die Version Adjuvant! online 8.0 ist jedoch niemals online gegangen.

Deswegen ist es heutzutage dem Kliniker überlassen aus dem vorliegenden patho - histologischen Bericht, seinem individuellen Wissen um Wirksamkeit von Chemotherapie und endokriner Therapie unter Berücksichtigung der individuellen Patientinnensituation eine Risiko-Nutzen Abschätzung vorzunehmen. Die Information aus Genexpressionsanalysen kann in diesem setting unterstützend genutzt werden.

Ab wann schadet Chemo mehr als sie nutzt?

Im Vorfeld der MINDACT Studie hatte es einen langwierigen, schwierigen Konsensusprozess der beteiligten internationalen Experten hierzu gegeben. Sie sind zu dem Schluss gekommen, dass ab einem 5 Jahres Überleben von 92% bzw. 88% für hormonsensible Tumore das Risiko/Nutzen Verhältnis von Chemotherapie für die Patientin nachteilig ist. Wir gehen davon aus, dass diese Grenze auch von den meisten Klinikern gezogen wird auch wenn es in den Leitlinien hierzu keine präzise Aussage gibt.

Zusammenfassend ist diese Indikationsstellung historisch gewachsen und nie prospektiv untersucht. Das vermutlich präziseste Instrument (Adjuvant! Online 8.0) steht nicht zur Verfügung und hinterlässt einen weiten Entscheidungsspielraum.

Was hat MINDACT gezeigt?

Dass in einer anhand von Adjuvant! Online 8.0 definierten Hochrisikogruppe durch die Kombination mit der Information aus der genomischen Signatur MammaPrint einer klinisch relevanten Patientinnengruppe ein 5 Jahresüberleben ohne Wiedererkrankung von mehr als 92% beschert werden kann.

Was zeigen die nachfolgenden Studien zu Biomarkern? (TailorX, RxPONDER, ADAPT)

Die nachfolgenden Studien zu den Biomarkern untersuchen prospektiv bei Patientinnen mit niedrigem beziehungsweise intermediären Risiko (N 0 bis 1) die Wertigkeit von Biomarkern zur Steuerung der Chemotherapieindikation. Die Auswertung der TailorX zeigte sekundär, dass auch die Information Menopausenstatus und klinisches Risiko wichtige Zusatzinformationen bietet. Lt. Adapt Studie ist zudem die endokrine response des Tumors ein wichtiges Entscheidungskriterium.

international haben die Studien das Alleinstellungsmerkmal (Level1 evidenz) an etwa 20 000 Probandinnen prospektiv einen Entscheidungsalgorithmus zur Allokation von adjuvanter Chemotherapie bei HR+/HER2- frühem Brustkrebs geprüft zu haben (genomische Signatur (+/- endokrine response) → gefolgt in Subgruppen Klinisches Risiko/Alter)

Sorgen bereitet uns in Hinblick auf die klassische Indikationsstellung insbesondere ein Aspekt aus der Taylor X. In allen Risikogruppen nach RS finden sich in einem klinisch relevanten Ausmaß Patientinnen mit diskordanten Ergebnissen (RS low risk/clinical high risk und RS high risk/clinical low risk). **Das heißt, dass bei Verwendung des geprüften Algorithmus andere Patientinnen als bei Verwendung des historischen Standards eine Chemotherapie bekommen werden.** Diesem Umstand trägt die Stellungnahme des IQWiG in keinster Weise Rechnung.

Wir gehen davon aus, dass aufgrund der jetzt geführten Diskussionen und der großen damit verbundenen Unsicherheit kurz bis mittelfristig die korrekte Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bei Frauen mit HR+/HER2- Tumoren, die den Großteil unserer Patientinnen ausmachen, Gegenstand von juristischen Auseinandersetzungen wird. Die derzeit „korrekteste“ Version der Entscheidungsfindung sind die prospektiv untersuchten Algorithmen, wobei hier in Subgruppen durchaus das klinische Risiko und das Alter der Patientin in die individuelle Entscheidungsfindung mit Eingang finden müssen.

DocuSigned by:

[REDACTED]