

Name:	Stefan Sauerland, Daniel Fleeer, Stefan Lange
E-Mail-Adresse:	stefan.sauerland@iqwig.de
Adresse:	Im Mediapark 8, D-50670 Köln
Institution:	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)
4.5.4.4. Multigentests			
Allgemein			<p>Im Abschnitt 4.5.4 (Prognostische und prädiktive Faktoren) wird u. a. auf zwei Berichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Bezug genommen. Während die Leitliniengruppe im Hinblick auf den Stellenwert der uPA/PAI-1-Bestimmung in ihrer Einschätzung im Einklang mit dem IQWiG-Bericht steht, gibt es hinsichtlich des Stellenwerts der Multigentests bei nodal-negativen Karzinomen Unterschiede.</p> <p>Wir möchten uns an dieser Stelle für die durchaus sachliche und differenzierte Auseinandersetzung mit unserem Bericht zu biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom bedanken, wollen aber dennoch nachfolgend noch ein paar Hinweise geben.</p>
S.119, Z. 23	„TAYLORx Studie“	TAILORx Studie	Tippfehler

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)
S.119, Z. 29-37	<p>„C high-risk / G low-risk Patientinnen hatten ein metastasenfreies Überleben von 94,8%, wenn sie zur genomischen Risikoeinteilung randomisiert wurden und dementsprechend keine Chemotherapie erhielten und umgekehrt hatten C low-risk / G high-risk Patientinnen ein metastasenfreies Überleben von 93,9%, wenn sie zur klinischen Risikoeinteilung randomisiert wurden und ebenfalls keine Chemotherapie erhielten. Daraus ergibt sich, dass bei Diskrepanz zwischen genomischer und klinischer Einschätzung in beiden Fällen (C high-risk / G low-risk und C low-risk / G high-risk) von einer low-risk Situation ausgegangen werden kann und keine Chemotherapie nötig ist.“</p>	<p>C high-risk / G low-risk Patientinnen hatten ein erkrankungsfreies 5-Jahres Überleben von 90,3%, wenn sie zur genomischen Risikoeinteilung randomisiert wurden und dementsprechend keine Chemotherapie erhielten. In der Chemotherapiegruppe wurde für diese Patientinnen eine Risikominderung von absolut etwa 3 Prozentpunkten beobachtet, die in der Per-Protokoll-Auswertung statistisch signifikant war (p = 0,03; Hazard Ratio ≈ 0,64). Daraus ergibt sich, dass ein relevanter Effekt der Chemotherapie nicht ausgeschlossen werden kann.</p>	<p>Auch vorher wird in diesem Absatz auf das erkrankungsfreie Überleben – z. B. bei TAILORx – rekurriert. Das ist unseres Erachtens auch sachgerechter, weil selbstverständlich auch Lokalrezidive und Zweitkarzinome eine große Bedeutung für die Betroffenen haben.</p> <p>Darüber hinaus ist es aus unserer Sicht notwendig, darzustellen, was durch den Verzicht auf eine Chemotherapie aufgegeben wird. Leider kann das bislang in direkter Weise nur die Studie MINDACT beantworten. Es ist in diesem Zusammenhang unverständlich, warum von den Autoren und auch in dem vorliegenden Entwurf diese Frage offenbar nur als sekundär bzw. noch nicht einmal berichtsrelevant eingeschätzt wird.</p> <p>Im Protokoll der MINDACT-Studie wurde eine Risikoreduktion in der Größenordnung von 3 Prozentpunkten (Hazard Ratio ≈ 0,75) für die Powerüberlegungen bei zwei Unterfragestellungen (Chemotherapievarianten, Sequenz der endokrinen Therapie) als relevanter Unterschied definiert [Protokoll der MINDACT-Studie, Abschnitt 10.1.1; verfügbar unter: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1602253/suppl_file/nejmoa1602253_protocol.pdf]. Eine Risikominderung durch die Chemotherapie in genau dieser Größenordnung wurde nun bei den diskordanten Gruppen beobachtet. Das sollte auch so beschrieben und benannt werden.</p>
S.120, Z. 1-5	<p>„Diese Ergebnisse zeigen, dass für die individuelle Patientin unterschiedliche Tests unterschiedliche Risikoeinteilungen und differente Subtypbestimmung ergeben können. Die Autoren schlussfolgerten, dass es verschiedene Wege gibt, das nach</p>	<p>Diese Ergebnisse zeigen, dass für die individuelle Patientin unterschiedliche Tests unterschiedliche Risikoeinteilungen und damit divergente Empfehlungen für oder gegen eine Chemotherapie ergeben können.</p>	<p>Das – im wahrsten Sinne des Wortes – Entscheidende ist doch, dass lt. Test X ggfs. eine Empfehlung für eine Chemotherapie, lt. Test Y eine Empfehlung gegen eine Chemotherapie ausgesprochen wird. Das bedeutet in letzter Konsequenz, dass die Empfehlung bei einem relevanten Anteil Betroffener davon abhängt, für welchen Test sich die behandelnden Ärztinnen und Ärzte irgendwann einmal</p>

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)
	Lokaltherapie und endokriner Therapie verbleibende Risiko der Patientin einzuschätzen.“		entschieden haben. Mit Evidenzbasierung hat das dann nicht mehr viel zu tun. Schlussfolgerungen von Autoren von Originalarbeiten helfen bei diesem Dilemma nicht, zumal die zitierten „verschiedenen Wege“ eben offenbar an verschiedene Ziele führen.
S.121, Z. 25-27	„Im Abschlussbericht des IQWiG war ein wesentliches Gegenargument gegen die oben referierten und größtenteils im aktuellen systematischen Review für Biomarker der ASCO verwendeten Prognosestudien, dass weniger als 70% der in den Studien rekrutierten Tumorproben mit den genannten Multigentests untersucht werden konnten.“	Im Abschlussbericht des IQWiG war ein wesentliches Gegenargument gegen die oben referierten und größtenteils im aktuellen systematischen Review für Biomarker der ASCO verwendeten Prognosestudien, dass weniger als zufallsbereinigt 70% der in den Studien rekrutierten Tumorproben mit den genannten Multigentests untersucht werden konnten.	Auch wenn im Methodenteil des IQWiG-Abschlussberichts nicht explizit beschrieben, so wurde doch bei jeder Studie geprüft, ob das Fehlen von Daten auf einem mutmaßlichen Zufallsmechanismus beruhen konnte oder nicht. Dies ist dem Abschnitt A3.2.2.1 des IQWiG-Abschlussberichts eindeutig zu entnehmen. So wurde die Studie Martin 2014 in den Bericht eingeschlossen, obschon die Ergebnisse auf nur 45 % der ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen beruhten. Allerdings wurde für einen relevanten Anteil ein zufallsbedingter Ausfall angenommen, sodass zufallsbereinigt von 77 % berücksichtigten Proben ausgegangen wurde. Ob damit weiterhin der Ansatz des IQWiG, Studien auszuschließen, wenn mehr als 30 % der Proben aus nicht zufälligen Gründen unberücksichtigt blieben, zu kritisieren ist, überlassen wir selbstverständlich der Leitliniengruppe.
S.122, Z. 42 bis S.123, Z. 3	„Randomisierte Therapiestudien, bei denen der Genexpressionstest dazu führt, dass die Chemotherapie gegeben oder weggelassen wird, erscheinen dabei aus ethischer Sicht problematisch. Denn in dieser Situation müssten Patientinnen mit einem niedrigen molekularen Risiko teilweise in den Chemotherapie-Arm randomisiert werden und bei einem	Randomisierte Therapiestudien, bei denen der Genexpressionstest dazu führt, dass die Chemotherapie gegeben oder weggelassen wird, erscheinen dabei aus ethischer Sicht dort vertretbar, wo weiterhin Unsicherheit über das beste Vorgehen besteht. Anderenfalls müsste die Rekrutierung von laufenden randomisierten Studien (z. B.	Die Existenz von zahlreichen RCT (TAILORx, MINDACT, RxPONDER) und insbesondere die gegenwärtig vorliegenden Ergebnisse der MINDACT-Studie zeigen, dass eine Randomisierung nicht nur ethisch vertretbar, sondern auch notwendig ist. Registerstudien werden aufgrund der darin inhärenten Verzerrungsmechanismen gerade für den Ausschluss von kleinen bis moderaten Unterschieden zwischen den Ergebnissen verschiedener Strategien nicht helfen. Die Empfehlung für oder wider eine Chemotherapie beruht in der

Kapitel/Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)
	<p>Teil der Patientinnen mit einem hohen molekularen Risiko müsste im Rahmen der Randomisierung die Chemotherapie weggelassen werden. In Kenntnis der aktuellen ASCO Biomarker Guideline, der hier vorliegenden S3 Leitlinie und der zugrundeliegenden wissenschaftlichen Publikationen ist daher eine randomisierte Studie ethisch nur schwer zu rechtfertigen.</p> <p>Eine sinnvolle und praktikable Möglichkeit, die Genexpressionstest in der klinischen Praxis weiter zu evaluieren, besteht in der Durchführung von Registerstudien mit langfristiger Nachbeobachtung im Rahmen von Versorgungsforschungsprojekten.“</p>	<p>RxPONDER) sofort beendet werden. Leider liegen gegenwärtig noch nicht die Ergebnisse aus dem randomisierten Teil der TAILORx-Studie vor, obwohl diese schon länger angekündigt sind. Die jetzigen Ergebnisse der MINDACT-Studie lassen jedenfalls nicht erkennen, dass der Verzicht auf eine Chemotherapie bei Patientinnen mit einem niedrigen Risiko des Multigentests die eindeutig beste Empfehlung ist.</p> <p>Eine sinnvolle und praktikable Möglichkeit, die Genexpressionstest in der klinischen Praxis weiter zu evaluieren, besteht in der Durchführung von Registerstudien mit langfristiger Nachbeobachtung im Rahmen von Versorgungsforschungsprojekten.</p>	<p>klinischen Praxis gerade nicht auf einem Zufallsprozess, sondern zumeist auch auf prognostisch bedeutsamen Merkmalen, die zudem nicht immer erhoben werden oder gar bekannt sind. Dann können aber die daraus resultierenden Beobachtungen für einen Strategievergleich nicht mehr sinnvoll interpretiert werden.</p>