



Beratungsverfahren

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und Richtlinie

Methoden vertragsärztliche Versorgung

**Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen
eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären
Mamma-Karzinom gemäß § 137c und § 135 Absatz 1 SGB V**

Stand: 23. August 2019

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschlüsse.....	1
A-1	Methoden Vertragsärztliche Versorgung	1
A-1.1	Rechtsgrundlage	1
A-1.2	Eckpunkte der Entscheidung	1
A-1.2.1	Medizinischer Hintergrund.....	1
A-1.2.2	Gegenstand der Nutzenbewertung.....	2
A-1.3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	3
A-1.3.1	Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichtes (vom 27.10.2016).....	3
A-1.3.2	Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Addendums (vom 05.09.2018).....	4
A-1.3.3	Bewertung des Nutzens durch den G-BA.....	6
A-1.3.4	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	7
A-1.4	Sektorspezifische Bewertung.....	8
A-1.4.1	Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung.....	8
A-1.4.2	Wirtschaftlichkeit	8
A-1.4.3	Qualitätssicherung	8
A-1.4.3.1	Qualifikation der aufklärenden Ärzte und Patientinnenmerkblatt	8
A-1.4.3.2	Datenschutz	8
A-1.5	Gesamtbewertung	9
A-1.6	Würdigung der Stellungnahmen.....	9
A-1.6.1	Erstes Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 8. März 2018).....	9
A-1.6.2	Zweites Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 19. Dezember 2018)	9
A-1.7	Bürokratiekostenermittlung	11
A-1.8	Verfahrensablauf	11
A-1.9	Fazit	14
A-1.10	Beschluss Vertragsärztliche Versorgung.....	15
A-2	Methoden Krankenhausbehandlung	18
A-2.1	Rechtsgrundlage	18
A-2.2	Eckpunkte der Entscheidung	18
A-2.3	Verfahrensablauf	19
A-2.4	Fazit	21
A-3	Anhang	22
A-3.1	Antrag auf Bewertung des „uPA und PAI-1 ELISA Test“ gemäß § 137c und § 135 Absatz 1 SGB V	22

A-3.2	Antrag auf Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom nach § 137c und § 135 Absatz 1 SGB V	22
A-3.3	Rücknahme der Anträge vom 5. Juli 2011 und 2. Oktober 2013 durch den Antragsteller	22
A-3.4	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V	23
B	Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit	24
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung	24
B-2	Medizinische Grundlagen	24
B-3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens	25
B-4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	25
B-5	Zusammenfassung der sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	26
B-6	Anhang	27
B-6.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens zur Bewertung des „uPA und PAI-1 ELISA Test“ zur Bestimmung der Antigenexpressionslevel	27
B-6.1.1	Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen	28
B-6.1.2	Übersicht der eingegangenen Einschätzungen	28
B-6.2	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger zur Bewertung von biomarkierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom	29
B-6.2.1	Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen	30
B-6.2.2	Übersicht der eingegangenen Einschätzungen	30
B-6.3	Beauftragungen des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes	30
B-6.4	Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation	30
B-6.5	Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom	30
B-6.6	Auftragsgemäße Annahme des Abschlussberichtes des IQWiG	30
B-6.7	Entscheidungshilfe des IQWiG zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs – Addendum zum Auftrag D14-01	30
B-6.8	Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Addendum zum Auftrag D14-01	31
C	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung	32
C-1	Einleitung	32

C-2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung	32
C-3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung	32
D	Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-B A	33
D-1	Erstes Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 8. März 2018)	33
D-1.1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	33
D-1.2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	33
D-1.3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	33
D-1.4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen	34
D-1.4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde	34
D-1.5	Unterlagen des 1. Stellungnahmeverfahrens	37
D-1.6	Schriftliche Stellungnahmen	37
D-1.7	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel D-1.4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen	37
D-1.8	Mündliche Stellungnahmen.....	37
D-1.9	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten	37
D-1.10	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen	39
D-2	Zweites Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 19. Dezember 2018)	40
D-2.1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	40
D-2.2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	40
D-2.3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	40
D-2.4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen	41
D-2.4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde	41
D-2.5	Unterlagen des 2. Stellungnahmeverfahrens	43
D-2.6	Schriftliche Stellungnahmen	43
D-2.7	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel D-1.4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen	44
D-2.7.1	Änderungen der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)	44
D-2.7.1.1	Allgemeine Hinweise	44
D-2.7.1.2	Methodenbeschreibung in §§ 1 und 2.....	91
D-2.7.1.3	Qualitätssicherung in §3 inkl. Patientinnenmerkblatt	110
D-2.7.1.4	Tragende Gründe	119
D-2.8	Mündliche Stellungnahmen.....	183
D-2.9	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten	183
D-2.10	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen	185
D-3	Würdigung der Stellungnahmen.....	186

D-3.1	Erstes Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 8. März 2018)	186
D-3.2	Zweites Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 19. Dezember 2018).....	186
E	Gesamtbewertung	188
E-1	Gesamtbewertung im stationären Bereich	188
E-2	Gesamtbewertung in der vertragsärztlichen Versorgung.....	188
F	Bürokratiekostenermittlung.....	189

Anlagenverzeichnis

Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar und umfasst folgenden Inhalt

1. Antrag zur Bewertung von „uPA und PAI-1 ELISA-Test“ gemäß § 135 Absatz 1 sowie gemäß § 137c SGB V
2. Antrag auf Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß § 135 Absatz 1 und § 137c SGB V
3. Antragsrücknahme auf Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß § 137c SGB V
4. Antragsrücknahme auf Bewertung von „uPA und PAI-1 ELISA-Test“ gemäß § 137c SGB V
5. Ankündigung des Bewertungsverfahrens
 - 5.1. Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger „Antigenexpressionslevel“
 - 5.2. Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen „Antigenexpressionslevel“
 - 5.3. Übersicht der eingegangenen Einschätzungen „Antigenexpressionslevel“
 - 5.4. Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger „Biomarkertests“
 - 5.5. Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen „Biomarkertests“
 - 5.6. Übersicht der eingegangenen Einschätzungen „Biomarkertests“
6. IQWiG-Beauftragungen
 - 6.1. Beschluss und Konkretisierung zur IQWiG-Beauftragung „Antigenexpressionslevel“
 - 6.2. Beschluss und Konkretisierung zur IQWiG-Beauftragung „Biomarkertests“
 - 6.3. Abschlussbericht D-13-02 Antigenexpressionslevel
 - 6.4. Beschluss und Konkretisierung zur IQWiG-Beauftragung „Biomarkertests“
 - 6.5. Abschlussbericht D-14-01 „Biomarkertests bei Mammakarzinom“
 - 6.6. Beschluss und Konkretisierung zur Entscheidungshilfe des IQWiG zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs – Addendum zum Auftrag D14-01
 - 6.7. Entscheidungshilfe des IQWiG zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs – Addendum zum Auftrag D14-01 (P17-03)
 - 6.8. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Addendum zum Auftrag D14-01 (D18-01)
7. Unterlagen zur Einleitung des 1. Stellungnahmeverfahrens
 - 7.1. Beschlussentwurf und Tragende Gründe für eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)
 - 7.2. Beschlussentwurf und Tragende Gründe und Anlage zum Beschlussentwurf zur Qualitätssicherung
 - 7.3. Beschlussentwurf und Tragende Gründe für eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)
 - 7.4. Schriftliche Stellungnahmen
 - 7.5. Wortprotokoll der Anhörung am 12. Juli 2018
8. Unterlagen zur Einleitung des 2. Stellungnahmeverfahrens
 - 8.1. Beschlussentwurf und Tragende Gründe für eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)
 - 8.2. Schriftliche Stellungnahmen
 - 8.3. Wortprotokoll der Anhörung am 14. Februar 2019

A Tragende Gründe und Beschlüsse

A-1 Methoden Vertragsärztliche Versorgung

A-1.1 Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Versicherten neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob deren therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Mit Schreiben vom 5. Juli 2011 beantragte der GKV-Spitzenverband (Spitzenverband Bund der Krankenkassen¹ die Bewertung der biomarkerbasierten uPA und PAI-1 ELISA-Tests und mit Schreiben vom 2. Oktober 2013² die Bewertung weiterer biomarkerbasierter Tests (siehe dazu ausführlich unter 2.2) zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V.

A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung

A-1.2.1 Medizinischer Hintergrund

Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist eine von der Brustdrüse ausgehende bösartige Neubildung, die über verschiedene Stadien fortschreitet: Bei der lokoregional begrenzten Ersterkrankung beschränkt sich die Krankheit auf einen begrenzten Bereich in der Brustdrüse, gegebenenfalls mit einer Ausdehnung auf wenige regionäre Lymphknoten. Bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs hat sich der Krebs auf große Teile der Brust und / oder auf die Brustwand oder Haut ausgebreitet, eine Metastasierung liegt noch nicht vor. Als lokales beziehungsweise lokoregionales Rezidiv wird das Wiederauftreten des Mammakarzinoms u. a. in der Brust und an der Thoraxwand sowie in den regionalen Lymphknoten der Axilla bezeichnet. Es kann isoliert oder auch in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organ-systemen vorliegen. Bei Vorliegen von Fernmetastasen ist eine Langzeitheilung nur in Ausnahmefällen zu erreichen. Ein relativ günstiger Krankheitsverlauf kann erwartet werden, wenn Fernmetastasen solitär auftreten und lediglich Knochen und / oder Haut betreffen.

Nach einer erfolgreichen Primäroperation ist das Ziel der adjuvanten Systemtherapie, eine mögliche, jedoch nicht nachweisbare Mikrometastasierung kurativ zu behandeln und so ein Rezidiv zu verhindern. Die adjuvante Systemtherapie wird als Chemotherapie, als endokrine Therapie, als Antikörpertherapie oder als Kombination dieser Therapieformen durchgeführt. Hierdurch lassen sich die Rezidivrate und die Mortalität reduzieren³.

Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass nicht alle Patientinnen tatsächlich eine adjuvante Systemtherapie (insbesondere Chemotherapie) benötigen, da bei einem erheblichen Teil der Patientinnen auch ohne eine solche Therapie kein Rezidiv auftreten würde. Da-

1 <https://www.g-ba.de/beschluesse/1491/>

2 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/beratungsthemen/1874/>

3 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different poly-chemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012; Feb 4; 379(9814):432-44.

her werden klinisch-pathologische Faktoren zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie herangezogen, ermittelt auf der Grundlage von insbesondere folgenden klinischen Faktoren und Tumoreigenschaften: Hormonempfindlichkeit für Hormone wie Östrogen und Progesteron, Differenzierungsgrad der Tumorzellen, Wachstumskennzahl (Ki67-Wert), Wachstumsfaktorrezeptor (HER2/neu-Ausprägung), Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Alter der Patientin sowie Menopausalstatus, um die Notwendigkeit oder Ratsamkeit einer adjuvanten Therapie zu beurteilen. Insbesondere bei Patientinnen mit primärem hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten (entspricht den intrinsischen Subtypen Luminal A und Luminal B, HER2/neu-negativ4) ist eine Entscheidung allein auf Basis dieser etablierten Faktoren in einer erheblichen Zahl von Fällen problematisch und es fehlt ggf. an einer sicheren Begründung für die Durchführung oder den Verzicht auf eine adjuvante Therapie, die, insbesondere wenn sie eine Chemotherapie einschließt, mit erheblichen Belastungen und Komplikationen verbunden sein kann.

A-1.2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung

Um die Sicherheit der Therapieempfehlung zur adjuvanten Chemotherapie zu verbessern, wurden mehrere molekularbiologische Marker mit dem Ziel identifiziert, in Verbindung mit den etablierten klinisch-pathologischen Faktoren noch weitere Aussagen zum Krankheitsverlauf und zum Nutzen verschiedener Therapiekonzepte treffen zu können.

Es wurden biomarkerbasierte Tests zur Bestimmung von Markern bei Patientinnen mit Mammakarzinom entwickelt, die auf unterschiedlichen Methoden beruhen, wie zum Beispiel der Immunhistochemie (IHC), der Genexpressionsanalyse oder einem ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Die Bestimmung der Biomarker erfolgt an Proben des Tumorgewebes, welches hierfür meist entweder als schockgefrorenes Frischgewebe oder als Formalin fixierter Paraffin-Gewebeblock vorliegen muss.

In den Anträgen des GKV-Spitzenverband wurden die folgenden biomarkerbasierte Tests beschrieben: uPa/PAI-1 (Femtelle®), Oncotype DX Breast Recurrence Score®, Endopredict® / Endopredict clin®, Mammaprint®, Breast Cancer Index®, Mammostrat®, Pam50 Test® (jetzt Prosigna®), IHC4 Test®, Rotterdam 76 gene signatur® Radox BCA® und Genomic Grade Index (MapQuant DX). Die beiden Teste Mammostrat® und MapQuant DX® werden nach Auskunft der Herstellerfirmen nicht mehr angeboten bzw. hergestellt (Information der Firma Neogenomics vom 14.03.2017 bzw. des IQWiG vom 28.03.2017). Inzwischen (Stand: 04.12.2018) werden auch der „Rotterdam 76 gene signature®“ und Radox BCA® auf den Internet-Seiten der Unternehmen, die diese Test ursprünglich entwickelt hatten, nicht mehr angeboten.

Der hier zu begründende Beschluss umfasst eine abschließende Bewertung nur für einen Teil der Antragsgegenstände, nämlich die biomarkerbasierte Analyse bei Patientinnen mit einem primären HR-positivem, HER-2neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score® wie in Paik et al. 2004⁵ beschrieben.

Der Test unterstützt die komplexe Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie, wenn die klinisch-pathologischen Kriterien allein nicht eindeutig sind. Dabei ist die im Rahmen der maßgeblichen Studie (Sparano 2018) auf dem OncotypeDX Recurrence Score® basierende Risikoeinteilung zu verwenden, um zu gewährleisten, dass die im Rahmen der Studie erzielten Ergebnisse auch in der Regelversorgung erreicht werden.

4 U. a.: Goldhirsch A et al. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer; highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. Ann Oncol 2011; 22(8): 1736-1747

5 Paik S et al. A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2004; 351:2817-26

A-1.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Die unter 1. genannten Anträge auf Bewertung wurden im Jahr 2011 bzw. 2013 mit Beschluss des G-BA angenommen und nachfolgend jeweils eine Bewertung der Methoden durch das IQWiG beauftragt. Die Ergebnisse des Auftrages zur Bewertung der „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation“ (Auftrag D13-02) wurden aktualisiert in den Bericht zur Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom (Auftrag D14-01) einbezogen. Hierzu führt das IQWiG eine vollständige, aktuelle und komparative Nutzenbewertung für jeden einzelnen Biomarkertest (inkl. uPA/PAI-1) und im Vergleich aller beantragter Biomarkertests durch.

Die Nutzenbewertung der biomarkerbasierten Tests berücksichtigt als eine Grundlage den IQWiG-Abschlussbericht (D14-01, Version 1.0 vom 27.10.2016)⁶ sowie das Addendum (D18-01 Version 1.1 vom 05.09.2018)⁷ zu diesem Abschlussbericht. Das Addendum wurde beauftragt, da während des Stellungnahmeverfahrens eine ausweislich des IQWiG-Abschlussberichts und der darauf basierenden Bewertung durch den G-BA die als wahrscheinlich relevant ausgewiesene Studie (TAILORx-Studie) veröffentlicht wurde, auf die durch Stellungnehmer hingewiesen worden war.

A-1.3.1 Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichtes (vom 27.10.2016)

Im IQWiG-Abschlussbericht wurde „die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen Entscheidungsstrategie oder einer zweiten biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie“ (S. 4) unternommen.

Insgesamt wurden drei RCTs und fünf Prognosestudien⁸ als relevant für die Fragestellung der vorliegenden IQWiG-Nutzenbewertung identifiziert. In den drei RCTs wurden die biomarkerbasierten Tests Oncotype DX Breast Recurrence Score® (Paik 2006), Endopredict® (Martin 2014) und Mammaprint® (MINDACT) angewendet. Die Prognosestudien wurden unter Anwendung von Endopredict® (Buus 2016, Filipits 2011, Fitzal 2015), Oncotype DX Breast Recurrence Score® (Buus 2016, Sgroi 2013), Pam50 Test® -jetzt Prosigna®- (Gnant 2014) und dem Breast Cancer Index® (Sgroi 2013) durchgeführt.

Es wurden durch das IQWiG jedoch nur die Daten von zwei RCTs der Nutzenbewertung (Martin 2014, MINDACT-Studie) zugrunde gelegt, da sowohl in einem RCT („prospektiv-retrospektives“ RCT von Paik 2006) als auch in allen 5 identifizierten Prognosestudien der Anteil der in der Auswertung zur Verfügung stehenden Tumorproben weniger als 70 % der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen betrage (S 12f.). Das IQWiG hat aus methodischen Gründen festgelegt, dass Ergebnisse, die auf weniger als 70% der ursprünglich einzuschließenden Patienten beruhen, nicht zu berücksichtigen sind. Unterhalb der Grenze von 70% verbleibender Patienten seien die Ergebnisse von Studien jedoch nicht mehr ausreichend verlässlich interpretierbar, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass das Fehlen der Tumorproben zufallsbedingt und krankheitsunabhängig ist (S. 97ff.). Die Ergebnisse dieser Studien wurden daher nicht berichtet.

6 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Webaufttritt [online]. Köln (GER). [Zugriff: 05.04.2017] URL: https://www.iqwig.de/download/D14-01_Abschlussbericht_Biomarker-bei-Mammakarzinom.pdf

7 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Webaufttritt [online]. Köln (GER). [Zugriff: 02.05.2019] URL: https://www.iqwig.de/download/D18-01_Biomarker-bei-Mammakarzinom_Addendum-zum-Auftrag-D14-01_V1-1.pdf

8 Die Literaturreferenzen zu dieser und zu in diesem Abschnitt weiteren genannten Studien bzw. Publikationen sind dem IQWiG-Abschlussbericht zu entnehmen.

Studien zum Vergleich zweier biomarkerbasierter Entscheidungsstrategien wurden nicht identifiziert.

Die Studie Martin 2014 lieferte keinen patientenrelevanten Vorteil einer biomarkerbasierten Teststrategie. Die 5-Jahres-Daten der MINDACT-Studie wurden als nicht ausreichend betrachtet. Die durch das IQWiG der Bewertung zugrunde gelegte Notwendigkeit von 10 Jahresergebnissen ergab sich aus der Erkenntnis, dass es bei dieser Form des Mammakarzinoms bei relativ guten Überlebenschancen zu einer relevanten Rate an Spätmetastasierung kommen kann (S. 99f.).

Es wurden eine Reihe laufender Studien identifiziert, u.a. unter Anwendung der biomarkerbasierten Tests Oncotype DX Breast Recurrence Score® (TAILORx, RxPONDER, ADAPT, PlanB) sowie von Mammaprint® (MINDACT), von denen Beiträge zur Nutzenbewertung zukünftig erwartet werden.

Somit lagen Studien zu den biomarkerbasierten Tests Oncotype DX Breast Recurrence Score®, Endopredict®, Mammaprint®, Prosigna® sowie Breast Cancer Index® vor bzw. waren weitere Studienergebnisse zu erwarten.

Im Ergebnis der Nutzenbewertung wurde, auch unter kritischer Reflexion (S. 87 ff.), durch das IQWiG zunächst das Fazit gezogen, dass für einen Nutzen bzw. Schaden einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des IQWiG-Abschlussberichts kein Anhaltspunkt vorliegt.

A-1.3.2 Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Addendums (vom 05.09.2018)

Gegenstand des im Anschluss an das erste Stellungnahmeverfahren erstellten Addendums war unter anderem die Bewertung der Publikation der TAILORx-Studie vom 04. Juni 2018 (Sparano et al. 2018).

In der TAILORx-Studie wurden Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten auf der Grundlage des mit Hilfe des Oncotype DX® ermittelten Breast Recurrence Scores (RS) unterschieden:

- Patientinnen mit einem niedrigen RS von 0 bis 10 erhielten eine endokrine Therapie,
- Patientinnen mit einem mittleren RS von 11 bis 25 wurden randomisiert und erhielten entweder ebenfalls eine rein endokrine Therapie oder zusätzlich eine Chemotherapie,
- Patientinnen mit einem hohen RS größer als 25 erhielten eine chemoendokrine Therapie.

Die Studie verfolgte wesentlich das Ziel zu ermitteln, ob eine rein endokrine Therapie bei Patientinnen mit einem mittleren RS von (11 bis 25) der chemoendokrinen Therapie nicht unterlegen ist. Damit sollte die Frage beantwortet werden, ob diese Patientinnen erwägen können, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Außerdem sollte das Rezidivrisiko für Patientinnen mit einem niedrigen RS von 0 bis 10 unter endokriner Therapie ermittelt werden (prognostische Fragestellung) und ggf. auch prognostische Informationen für Patientinnen mit einer hohen RS über 25 gesammelt werden.

Insgesamt wurden mehr als 10.000 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Mit der Publikation Sparano 2018 lagen nunmehr Ergebnisse mit einer längeren Nachbeobachtungszeit vor.

Generell folgt das IQWiG bei der Bewertung der bereits bei der Erstellung des Abschlussberichts angewandten Methodik. In Bezug auf die Bewertung der Ergebnisse der TAILORx-Studie werden diese Kriterien nochmals präzisiert. Insbesondere wird nochmals darauf verwiesen, dass ein Verlust der Wirksamkeit der Therapie über eine Risikodifferenz von 1%-Punkt hinaus bei Verzicht auf eine Chemotherapie in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben nicht mehr als akzeptable Nichtunterlegenheit betrachtet werden kann und das Konfidenzintervall der Schätzung dieser Risikodifferenz jedenfalls nicht den maximalen Wert von 3%-Punkten überschreiten soll. Zudem wird differenziert dargelegt (bzw. auf den Anhang hierzu verwiesen),

inwiefern die Nichtunterlegenheitshypothese der Studienautoren in Bezug auf die Hazard Ratios (HR) sich zur Prüfung dieses Kriteriums nicht eignet. Die Interpretation der Studienergebnisse hinsichtlich einer Nichtunterlegenheit sei daher mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Das IQWiG stützt seine Bewertung dann wesentlich auf die Ergebnisse der randomisierten Gruppe zum krankheitsfreien Überleben und berichtet zusätzlich Ergebnisse zur Gesamtmortalität.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird vom IQWiG insgesamt als hoch bewertet. Wesentlich dafür sei die Tatsache, dass in der randomisierten Gruppe (RS 11 bis 25) von den 3312 der chemoendokrinen Therapie zugeteilten Patientinnen 608 (18,4%) auf die Chemotherapie verzichteten (während 5,4% der zur endokrinen Therapie randomisierten Gruppe eine Chemotherapie durchführten). Dadurch werde in einer primären ITT-Analyse das Ziel der Studie begünstigt, eine Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie zu zeigen.

Das IQWiG merkt zusätzlich an, dass mit der Publikation der TAILORx-Studie erstmals Ergebnisse einer fast 10-jährigen Nachbeobachtung für einen randomisierten Vergleich zwischen Chemotherapie versus keine Chemotherapie (hier: chemoendokrine Therapie versus endokrine Therapie) in einer durch einen Biomarker definierten Gruppe vorgelegt wurden. Während die maximale Nachbeobachtungszeit circa 9 Jahre (Median ca. 7,5 Jahre) betrug und damit unter der für diese Bewertung geforderten Dauer von 10 Jahren lag, beruhten die Ergebnisse auf einem Datenschnitt, der nach dem Erreichen der vorgegebenen Anzahl an 835 Ereignissen des Endpunktes krankheitsfreies Überleben durchgeführt wurde. Vor diesem Hintergrund wurden die Ergebnisse als geeignet betrachtet. Die Ergebnisse beziehen sich auf Patientinnen ohne Lymphknotenbefall.

Im Ergebnis leitet das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie ab. Dies gelte für den Test Oncotype DX Breast Recurrence Score® und für Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 befallenen Lymphknoten. Die Ableitung des Nutzens resultiert primär aus der Analyse der Ergebnisse der Gruppe der über 50-Jährigen- bzw. postmenopausalen Patientinnen mit einem RS zwischen 11 und 25.

Es wird angemerkt, dass die altersgruppenabhängigen Ergebnisse im Widerspruch zu der gängigen Annahme konstanter relativer Effekte einer Chemotherapie⁹ stehen - unabhängig vom Ausgangsrisiko. Allerdings ist eine Interpretation dieser Beobachtungen durch die hohen Anteile an Protokollverletzerinnen eingeschränkt. Die Annahme, dass der Verzicht auf eine Chemotherapie bei über 50-jährigen- und postmenopausalen Patientinnen keinen relevanten Unterschied im Ergebnis darstelle, gilt auch, wenn die Unsicherheit berücksichtigt wird, die daraus resultiert, dass eine Analyse der Risikodifferenz für die Teilgruppen aufgrund hierzu nicht vorliegender Angaben nicht möglich war und somit auf die Ergebnisse zu den HR zurückgegriffen wurde, die auch nur auf der Grundlage der ITT-Analyse vorlagen, was eine Verzerrung bedingt.

Nach der Analyse des IQWiG können auch über 50-jährige oder postmenopausale Patientinnen mit einem RS kleiner als 11 erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Dies wird nicht nur aus den prognostischen Ergebnissen dieser Gruppe, sondern auch aus der Überlegung abgeleitet, dass die Annahme eines höheren Risikos in dieser Gruppe im Vergleich zur intermediären Gruppe der über 50jährigen oder postmenopausale Patientinnen, nicht gerechtfertigt erscheint.

Auch prämenopausale Patientinnen bzw. Patientinnen jünger als 50 Jahre können nach der Bewertung des IQWiG¹⁰ erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten – allerdings nur bei

⁹ Es wird dabei davon ausgegangen, dass die Gabe einer Chemotherapie grundsätzlich zu einer weiteren Reduktion des Rezidivrisikos führt.

¹⁰ Die Bewertung des IQWiG beruht auf Modellierungen durch die Studienautoren sowie nach dem RS stratifizierten Analysen.

einem RS unter 11, da die Ergebnisse für diese Patientinnengruppe jedenfalls ab einem RS von 11 die Überlegenheit der zusätzlichen Chemotherapie zeigen. Die Betrachtung der anderen in der Studie berichteten Zielgrößen hat zu keinen anderen Ergebnissen geführt.

Es wird zudem abschließend angemerkt, dass sich die Ergebnisse insgesamt nicht unterscheiden – unabhängig davon, ob das klinische Risiko der Patientinnen (basierend wesentlich auf Tumorgöße und Grading) als hoch oder als niedrig eingeschätzt wurde. Dies lege den Schluss nahe, dass zumindest die in dieser Studie eingesetzte klinische Risikoeinteilung keine Information für die Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie liefere.

A-1.3.3 Bewertung des Nutzens durch den G-BA

Der G-BA hatte auf der Grundlage des IQWiG-Abschlussberichts vom 27.10.2016 zunächst gefolgert, dass die Frage des Nutzens oder eines möglichen Schadens der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom noch nicht abschließend beantwortet werden kann.

Vor dem Hintergrund des noch nicht hinreichend belegten Nutzens wurde geprüft, ob laufende Studien erwarten ließen, dass in absehbarer Zeit Ergebnisse vorliegen, die eine abschließende Nutzenbewertung der biomarkerbasierten Tests voraussichtlich erlauben werden. Dies traf insbesondere für die TAILORx-Studie zu, es wurden aber auch eine Reihe weiterer Studien mit möglicher Relevanz für die Nutzenbewertung identifiziert.

Der G-BA brachte vor diesem Hintergrund einen Beschlussentwurf in das gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren ein, nach dem die Beratungen zu biomarkerbasierten Teststrategien insgesamt gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) bis zum Vorliegen der entsprechenden Ergebnisse ausgesetzt werden sollten.

Während des noch laufenden Stellungnahmeverfahrens wurden, wie oben dargelegt, erheblich erweiterte, vorerst abschließende Ergebnisse der TAILORx-Studie (früher als erwartet) publiziert und durch das IQWiG in einem Addendum zum Abschlussbericht bewertet. Zu der prognostischen Fragestellung in der Gruppe mit einem RS unter 11 waren bereits im Jahr 2015 Ergebnisse publiziert worden, wegen der kurzen Nachbeobachtungszeit von nur 5 Jahren waren diese jedoch nicht im Abschlussbericht D14-01 bewertet worden. Mit der Publikation Sparano 2018 lagen nunmehr Ergebnisse mit einer längeren Nachbeobachtungszeit vor. Im Ergebnis wurde aus der Studie ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie für die Vorgehensweise des untersuchten Tests (Oncotype DX Breast Recurrence Score®) in der Gruppe der eingeschlossenen Patientinnen festgestellt.

Der G-BA schließt sich dieser, oben in Bezug auf das IQWiG-Addendum dargestellten, Bewertung an.

Für die Bewertung der TailorX-Studie ist relevant, dass in dieser nur in einer Minderheit von Fällen die aktuell empfohlene Chemotherapie eingesetzt wurde¹¹ und deren Wirkung gegenüber den die Chemotherapie begründenden Studien (vgl. insbesondere EBCTCG 2012¹²) deutlich geringer erscheint. Ferner ist im Hinblick auf den Beschluss insbesondere relevant, dass die Mehrzahl der Patientinnen in der Studie aufgrund der verwendeten klinischen Risikoeinstufung einem niedrigen Risiko zugeordnet wurde. Bedingt durch das Studiendesign ist ein direkter Vergleich der biomarkerbasierten gegenüber einer klinischen Risikoeinstufung nicht möglich. Zugleich ist jedoch ebenso festzustellen, dass mit der TailorX-Studie erstmals positive Ergebnisse zu einem biomarkerbasierten Test vorliegen, die mit Hilfe einer prospektiven, randomisierten Studie hinreichend langer Beobachtungsdauer erzielt wurden. Es kann auf dieser Grundlage insgesamt somit zwar nicht geschlussfolgert werden, dass der biomarkerbasierte Test die klinische Risikoeinstufung in jedem Fall ersetzen sollte. Der Test

11 Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.0, Dezember 2017, Empfehlung 4.57, S. 173 f.)

12 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* 2012; 379: 432–44

kann aber eingesetzt werden, wenn bekannte Risikofaktoren keine klare Empfehlung ermöglichen.

Auf dieser Grundlage stellt der G-BA fest, dass der Nutzen biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom als hinreichend belegt anzusehen ist für die biomarkerbasierte Analyse bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score®¹³.

A-1.3.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit erfolgt auf Basis der in der Verfahrensordnung des G-BA vorgegebenen Kriterien. Hierbei ist zu prüfen, in wieweit die Relevanz der Erkrankung, der Spontanverlauf ohne Behandlung, Nutzen und Risiken der alternativen Behandlungsverfahren, die besonderen Aspekte der Behandlung spezifischer Subgruppen sowie die Auswirkungen auf die Lebensqualität eine medizinische Notwendigkeit näher begründen können.

Mit zuletzt rund 69.000 Neuerkrankungen jährlich ist Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau¹⁴. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt etwa eine von acht Frauen in Deutschland im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Unter Berücksichtigung etablierter klinisch-pathologischen Kriterien können für viele Patientinnen Empfehlungen für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie ausgesprochen werden. Bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten ist die Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie allein auf Basis dieser Kriterien unsicher. Daraus ergibt sich die hohe Relevanz der medizinischen Fragestellung für die Versorgung und eine medizinische Notwendigkeit für einen prognostischen Marker, der zusätzliche Aussagen zum Nutzen einer Chemotherapie bei diesen Patientinnen ermöglicht.

Es kann davon ausgegangen werden, dass ein großer Anteil dieser Patientinnen auch ohne Chemotherapie kein Rezidiv erleiden wird (ca. 80% nach 10 Jahren); daraus ergibt sich, dass nur ein begrenzter Teil dieser Frauen tatsächlich von einer Chemotherapie profitieren würde¹⁵. Diesem auf nur einen Teil der Frauen mit dem oben klassifizierten Brustkrebs begrenzten Vorteil einer Chemotherapie stehen die möglichen Nebenwirkungen einer Chemotherapie für die gesamte Gruppe gegenüber.

Daraus ergibt sich eine medizinische Notwendigkeit für prognostische und prädiktive Marker, die eine Begrenzung der Chemotherapie auf diejenige Patientinnengruppe ermöglichen, die von dieser tatsächlich profitiert. Bei Patientinnen, bei denen der erwartbare Schaden den erwartbaren Therapienutzen übersteigt, kann die adjuvante Chemotherapie vermieden werden. Laut aktueller S3-Leitlinie stellen hierbei biomarkerbasierte Tests, die Genexpressionsanalysen anwenden (sog. Multigentests), die derzeit beste ergänzende Möglichkeit dar, Patientinnen entsprechend zu beraten und eine Therapieempfehlung auszusprechen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die medizinische Notwendigkeit gegeben ist, wenn mit Hilfe vorliegender Ergebnisse zu klinisch-pathologischen Kriterien (insbesondere der Tumorgröße und des Grading des Tumors sowie des Alters und des menopausalen Status der Patientin) keine klare Empfehlung für oder gegen die adjuvante Chemotherapie möglich und damit die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie unsicher ist.

Biomarkerbasierte Testverfahren sollen also nur in klinischen Zweifelsfällen, in denen die etablierten Risikofaktoren keine klare Empfehlung ermöglichen, eingesetzt werden. Welche

¹³ Wobei hierbei das in der Publikation von Paik et al. 2004 angegebene Vorgehen, auf das auch die Publikation von Sparano et al. verweist, maßgeblich ist.

¹⁴ Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017

¹⁵ vgl. IQWiG D14-01_Abschlussbericht_Biomarker-bei-Mammakarzinom, S. 2

Fallkonstellationen klinischer Risikofaktoren eine Indikation für den Einsatz des Tests darstellen, kann gegenwärtig nicht verbindlich festgelegt werden.

A-1.4 Sektorspezifische Bewertung

A-1.4.1 Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Für die Notwendigkeit des Einsatzes biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom ergeben sich keine über die in der sektorenübergreifenden Bewertung der Notwendigkeit dargestellten hinausgehenden Aspekte. Die Methode eignet sich grundsätzlich für eine ambulante Durchführung.

A-1.4.2 Wirtschaftlichkeit

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kostendifferenz für die Versorgung mit und ohne diese Methode (inkrementelle Kosten), sowie andererseits die Effekte mit und ohne Einsatz der Methode (inkrementelle Effekte) zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Es ist auch zu bedenken, dass die wirtschaftliche Bewertung maßgeblich von den tatsächlichen Kosten (bzw. Leistungsausgaben) für biomarkerbasierte Tests sowie von den Kosten für andere Methoden und Verfahren, welche durch die Testergebnisse beeinflusst werden, abhängt.

Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit der biomarkerbasierten Tests keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen, kann eine abschließende Bewertung der sektorspezifischen Wirtschaftlichkeit nicht vorgenommen werden.

A-1.4.3 Qualitätssicherung

A-1.4.3.1 Qualifikation der aufklärenden Ärzte und Patientinnenmerkblatt

Zur Entscheidungsfindung über die adjuvante Chemotherapie unter Einbeziehung der Frage, ob ein biomarkerbasierter Test ratsam erscheint, ist spezifische fachärztliche Expertise zur Indikationsstellung notwendig, sodass diese als Voraussetzung zur Anwendung der Methode bestimmt wird. Darüber hinaus kann es sich für die betroffenen Patientinnen um eine schwierige Entscheidung handeln, sodass sie in die Lage versetzt werden sollen, die wesentlichen Aspekte der Entscheidung und die mögliche Rolle der biomarkerbasierten Test einzuschätzen. Bei dieser besonders sensiblen und folgenreichen Entscheidung ist eine fundierte Aufklärung durch einen qualifizierten Arzt von wesentlicher Bedeutung. Die Patientin erhält daher vor der Entscheidung über die Anwendung eines Tests ein Merkblatt, das eine Grundlage für die Beratung und Aufklärung der Patientinnen bildet.

A-1.4.3.2 Datenschutz

Der G-BA sieht eine Regelung vor, dass soweit das Testverfahren eine Verarbeitung personenbezogener oder personenbeziehbarer Daten vorsieht, sichergestellt sein muss, dass diese allein zum Zwecke der Risikoeinschätzung erfolgen und eine Nutzung nur zu diesem Zwecke erfolgt.

Damit soll insbesondere Hinweisen begegnet werden, dass sich teilweise industrielle Diagnostikdienstleister das Eigentum und Verfügungsrecht am Untersuchungsmaterial und an den bei der Untersuchung erzeugten Daten mit dem Untersuchungsauftrag übereignen lassen. Selbst wenn Vertraulichkeit zugesichert werde, könnten hierdurch medizinische und persönliche Daten in den Zugriff nicht-medizinischen Personals und außerhalb des europäischen Rechtsbereichs gelangen.

Zudem könnten Krankheitsdaten in Datenbanken gelangen, die für weitere Geschäftsmodelle des Diagnostikunternehmens, z.B. die Datenveräußerung an Dritte, genutzt werden könnten, ohne dass dies für den Patienten im Detail nachvollziehbar sei. Gleichzeitig würden

diese Daten der regionalen und nationalen wissensgenerierenden Forschung entzogen¹⁶. Die Durchführung klinischer Studien bleibt hiervon unberührt.

A-1.5 Gesamtbewertung

Im Ergebnis der Gesamtabwägung gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO erkennt der G-BA den Nutzen der Methode „biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“, spezifiziert auf den Einsatz biomarkerbasierter Tests bei Patientinnen, mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score® als hinreichend belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an und hat keine Erkenntnisse, die der Wirtschaftlichkeit entgegenstehen. Diese Vorgehensweisen werden daher in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen.

Der Nutznachweis biomarkerbasierter Tests unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX® basiert auf belastbaren, prospektiv erhobenen Ergebnissen einer randomisiert-kontrollierten Studie. Zu den anderen Testverfahren, die ebenfalls Gegenstand des Antrags auf Bewertung der biomarkerbasierten Tests sind, liegen keine Studien vergleichbarer Evidenzstufe vor. Daher sieht der G-BA hier eine eingehendere Prüfung der Evidenzlage als erforderlich an.

Der G-BA setzt daher die Beratungen zu den verbleibenden Antragsgegenständen, d. h. zu weiteren biomarkerbasierten Tests und weiteren Anwendungsgebieten, fort (vgl. Abschnitt 2.2 und Anträge vom 5. Juli 2011 und 2. Oktober 2013, www.g-ba.de).

Der G-BA wird hierbei auch angesichts der in der Bewertung der prospektiven randomisierten TailorX-Studie gewonnenen Erkenntnisse diese in der Relation zu den prospektiv-retrospektiven Studien und den Prognosestudien (prospektiv geplanten Kohortenstudien) unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score® erneut einschätzen und gegen die Erkenntnislage der anderen biomarkerbasierten Tests unter nochmaliger Betrachtung der hierzu vorliegenden Evidenz abwägen. Dazu gehört ggf. auch eine Betrachtung der Frage ob und durch welche weiteren Erkenntnisse diese Evidenz qualitativ oder quantitativ so verbessert werden kann, dass es dem G-BA auf dieser Basis möglich wird, seinen Beschluss anzupassen.

A-1.6 Würdigung der Stellungnahmen

A-1.6.1 Erstes Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 8. März 2018)

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde im Wesentlichen durch einen Stellungnehmer auf die Publikation einer aussetzungs begründenden Studie, hier: TAILORx-Studie (Sparano et al 2018) aufmerksam gemacht.

Alle schriftlichen Stellungnahmen und das Wortprotokoll der Anhörung werden im Original im Abschlussbericht abgebildet.

A-1.6.2 Zweites Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 19. Dezember 2018)

Die im ersten Stellungnahmeverfahren vorgelegte Studie wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in einem Addendum (D18-01) ausgewertet. Der G-BA stimmt überein, dass die Auswertung der vorgelegten Studie geeignet ist, die biomarkerbasierte Analyse bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX® Breast Recurrence Score.“ zu Lasten der GKV zu empfehlen. Aufgrund dieser wesentlichen Beschlussänderung wurde ein erneutes Stellungnahmeverfahren erforderlich. Zur Stellungnahme wurden teilweise dissente Unterlagen vorgelegt (siehe Abschnitt D-2.5) in der Zusammenfassenden Dokumentation (ZD).

16 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie, Positionspapier 2019

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen gewürdigt. Deren Auswertung (siehe Abschnitt D-2 der ZD) führte zu folgender Änderung des Beschlusssentwurfes über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) in Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden):

	Änderung im BE	Begründung in Auswertungstabelle der ZD (D-2.7),
1.	In § 1 wird das Wort „reseziert“ vor dem Wort „Tumorgewebe“ gestrichen	Abschnitt 1b Lfd. Nr. 8
3.	<p>§ 2 Absatz 1 Satz 1 wird konsentiert und wie folgt gefasst: „Vom Beschluss umfasst ist der Einsatz biomarkerbasierter Tests bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score®.</p> <p>Zur Anwendung kommen folgende Referenzwerte für das Rezidivrisiko: Niedriges Risiko bei einem Wert von 0 bis 10, mittleres Risiko bei einem Wert von 11 bis 25, hohes Risiko bei einem Wert größer als 25. Unter Berücksichtigung der Zuordnung zu einer dieser Risikoklassen sowie patientenindividueller Faktoren erfolgt die ärztliche Empfehlung bzgl. des möglichen Verzichts auf eine Chemotherapie“</p>	<p>Als Grundlage des konsentierten Teils der Entscheidung wurden folgende Stellungnahmen gewürdigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 1a Lfd. Nr. 4 - Abschnitt 1b Lfd. Nr. 7 - Abschnitt 1b Lfd. Nr. 9 - Abschnitt 1b Lfd. Nr. 10
4.	<p>§ 3 Absatz 1 wird konsentiert und wie folgt gefasst: „Die Aufklärung über den Einsatz biomarkerbasierter Tests muss unter Einbeziehung des Patientinnenmerkblattes (siehe Abschnitt B.) durch</p> <p style="margin-left: 40px;">a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Schwerpunkt gynäkologischer Onkologie oder</p> <p style="margin-left: 40px;">b) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder</p> <p style="margin-left: 40px;">c) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin oder Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Nachweis der Zusatzweiterbildung „Medikamentöse Tumortherapie“ oder</p> <p style="margin-left: 40px;">d) eine an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztin oder einen an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Arzt einer anderen Fachgruppe</p> <p>erfolgt sein. Die Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen</p>	Abschnitt 1c Lfd. Nr. 1 und 9

	Ärztinnen und Ärzte mit ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.	
5.	In §3 wird Absatz 2 wie folgt neu gefasst: „Soweit das Testverfahren eine Verarbeitung personenbezogener oder personenbeziehbarer Daten vorsieht, muss sichergestellt sein, dass diese allein zum Zwecke der Risikoeinschätzung bei der getesteten Patientin erfolgt. Die Durchführung klinischer Studien bleibt hiervon unberührt.“	Abschnitt 1a Lfd. Nr. 7 und 24 Abschnitt 1b Lfd. Nr. 5
6.	Die Regelung der Nr. XX wird in die Teile A und B neu untergliedert. In Teil A werden die Regelungen der §§ 1 bis 3 gefasst, in Teil B wird der Inhalt des konsentierten Patientinnenmerkblattes abgebildet. Das Patientinnenmerkblatt wird sprachlich überarbeitet.	Abschnitt 1c Lfd. Nr. 2, 3, 6, 7, 8 und 10

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat festgestellt, dass keine über die schriftlich abgegebenen Stellungnahmen hinausgehenden Aspekte in der Anhörung vorgetragen wurden. Daher bedurfte es keiner gesonderten Auswertung der mündlichen Stellungnahmen (s. 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Satz 4 VerfO).

A-1.7 Bürokratiekostenermittlung

Gemäß § 91 Absatz 10 SGB V ermittelt der G-BA die infolge seiner Beschlüsse zu erwartenden Bürokratiekosten und stellt diese in den Beschlussunterlagen nachvollziehbar dar. Hierzu identifiziert der G-BA gemäß Anlage II 1. Kapitel VerfO die in den Beschlussskizzen enthaltenen neuen, geänderten oder abgeschafften Informationspflichten für Leistungserbringer. Der vorliegende Beschluss sieht gemäß § 3 Eckpunkte der Qualitätssicherung vor, dass die Patientin als Grundlage für Aufklärung und Beratung vor der Entscheidung über die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests ein Patientenmerkblatt erhält. Eine Versicherteninformation als solche zählt nicht zu den Informationspflichten im Sinne des Standardkosten-Modells. Allerdings entsteht den Leistungserbringern Aufwand durch die Beschaffung und Bevorratung der schriftlichen Aufklärungsmaterialien. Dieser Aufwand entspricht jedoch in erster Linie einem aus inhaltlichen Vorgaben resultierenden Erfüllungsaufwand, welcher an dieser Stelle vom G-BA nicht zu quantifizieren ist.

A-1.8 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
05.07.2011		Antrag des GKV-SV auf Überprüfung der „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI – 1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird“ gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V
26.04.2012	UA MB	Einrichtung und Beauftragung einer Arbeitsgruppe

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
29.11.2012	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz des uPA und PAI-1 ELISA-Test zur Bestimmung der Antigenexpressionslevel in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens (gemäß 2. Kap. § 6 VerFO)
14.12.2012		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz der des uPA und PAI-1 ELISA-Test zur Bestimmung der Antigenexpressionslevel in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird gemäß § 135 Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger
20.12.2012	UA MB	Beauftragung des IQWiG zur Durchführung einer Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird
02.10.2013		Antrag des GKV-SV auf Überprüfung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V
19.12.2013	G-BA	Aufnahme der Beratungen gemäß 1. Kap. § 5 Abs. 1 VerFO Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung des Nutzens der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V
17.04.2014	UA MB	Beauftragung des IQWiG zur Durchführung einer Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom
27.03.2014	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens (gemäß 2. Kap. § 6 VerFO)

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
15.04.2014		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V im Bundesanzeiger
26.11.2015	UA MB	Zusammenführung des IQWiG-Auftrags zur Bewertung der uPA und PAI – 1 ELISA-Tests (Auftrag D13-02) mit den Ergebnissen von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom (Auftrag D14-01).
27.10.2016		<i>IQWiG-Abschlussbericht an G-BA</i>
16.12.2016	AG	Aufnahme der Beratungen
27.04.2017	UA MB	Auftragungsgemäße Annahme des IQWiG-Abschlussberichts (i.S.e. Plausibilitätsprüfung), gemäß 2. Kap. § 8 Abs. 1 lit. b Spiegelstrich 3 VerfO
18.05.2017	G-BA	Beauftragung des IQWiG zur Erstellung einer Entscheidungshilfe zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs
08.03.2018	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kap. § 10 VerfO) über eine Aussetzung des Bewertungsverfahrens gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V und dem Beschluss von QS-Maßnahmen
05.07.2018	G-BA	Beauftragung des IQWiG zur Darstellung und Bewertung von aktuell veröffentlichten Studien zu biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom in einem Addendum
12.07.2018	UA MB	<i>Anhörung– 1. Stellungnahmeverfahren (Aussetzung)</i>
05.09.2018		<i>IQWiG-Addendum an G-BA</i>
13.12.2018	UA MB	Beschluss zur Einleitung des 2. Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kap. § 10 VerfO) / zur Umsetzung von weiteren gesetzlichen Beteiligungsrechten über eine Änderung der MVV-RL
14.02.2019	UA MB	<i>Anhörung– 2. Stellungnahmeverfahren (Einschluss einer spez. Methode)</i>
15.02.2019		Rücknahme des Antrags gemäß § 137c SGB V durch den Antragssteller
23.05.2019	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen Finale Befassung und Empfehlung zur Weiterleitung an das Plenum

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
20.06.2019	G-BA	Beschluss zur Änderung der MVV-RL gemäß § 135 Absatz 1 SGB V Beschluss zur Einstellung des Beratungsverfahrens gemäß § 137c SGB V
26.07.2019		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
22.08.2019		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
23.08.2019		Inkrafttreten

A-1.9 Fazit

Zusammenfassend ist der Nutzen der der Methode „biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“, spezifiziert auf die biomarkerbasierte Analyse bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score® hinreichend belegt. Gemäß § 135 Absatz 1 SGB V wird diese Methode in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt.

Der G-BA setzt die Beratungen zu den verbleibenden Antragsgegenständen, d. h. zu weiteren biomarkerbasierten Tests und weiteren Anwendungsgebieten, fort.

A-1.10 Beschluss | Vertragsärztliche Versorgung

Veröffentlicht im BAnz am 22. August 2019 BAnz AT 22.08.2019 B5

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:

Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für

oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Vom 20. Juni 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 beschlossen, die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertrags-ärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz S. 1523), zuletzt geändert am 20. Juni 2019 (BAnz AT 19.07.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage I („Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“) wird folgende Nummer 30 angefügt:

„30. Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom.

A. Gegenstand der Empfehlung und Qualitätssicherung

§ 1 Beschreibung der Methode und Voraussetzungen zur Indikationsstellung

(1) Die Methode umfasst den Einsatz biomarkerbasierter Tests, also die molekularbiologische Analyse von Tumorgewebe (z. B. mit Hilfe von Genexpressionsanalysen) und die daraus resultierende Ermittlung einer Risikoeinteilung, in Bezug auf das Rezidivrisiko beim primären Mammakarzinom zur Unterstützung der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie.

(2) Die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests setzt voraus, dass die Empfehlung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom aufgrund klinischer und pathologischer Kriterien allein nicht eindeutig getroffen werden kann.

§ 2 Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen

(1) Vom Beschluss umfasst ist der Einsatz biomarkerbasierter Tests bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score®.

Zur Anwendung kommen folgende Referenzwerte für das Rezidivrisiko: Niedriges Risiko bei einem Wert von 0 bis 10, mittleres Risiko bei einem Wert von 11 bis 25, hohes Risiko bei einem Wert größer als 25. Unter Berücksichtigung der Zuordnung zu einer dieser Risikoklassen sowie patientenindividueller Faktoren erfolgt die ärztliche Empfehlung bzgl. des möglichen Verzichts auf eine Chemotherapie.

§ 3 Eckpunkte der Qualitätssicherung

(1) Die Aufklärung über den Einsatz biomarkerbasierter Tests muss unter Einbeziehung des Patientinnenmerkblattes (siehe Abschnitt B) durch

a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Schwerpunkt gynäkologischer Onkologie oder

- b) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder
- c) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin oder Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Nachweis der Zusatzweiterbildung „Medikamentöse Tumortherapie“ oder
- d) eine an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztin oder einen an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Arzt einer anderen Fachgruppe

erfolgt sein. Die Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte mit ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.

(2) Soweit das Testverfahren eine Verarbeitung personenbezogener oder personenbeziehbarer Daten vorsieht, muss sichergestellt sein, dass diese allein zum Zwecke der Risikoerschätzung bei der getesteten Patientin erfolgt. Die Durchführung klinischer Studien bleibt hiervon unberührt.

(3) Die Regelungen dieser Nummer 30 lassen die rechtlichen Voraussetzungen eines zulässigen Einsatzes biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom im Übrigen unberührt.

B. Patientinnenmerkblatt

Patientinnenmerkblatt

Biomarkerbasierte Tests beim frühen Brustkrebs

Weshalb erhalte ich dieses Merkblatt?

Sie erhalten dieses Merkblatt, da Sie vor der Frage stehen, ob das Rückfallrisiko Ihrer Brustkrebskrankung zusätzlich mithilfe eines Biomarker-Tests bestimmt werden soll.

Worum geht es bei der Entscheidung?

Bei Frauen mit frühem Brustkrebs kann der Tumor durch eine Operation oft vollständig entfernt werden. Häufig wird die Brust zusätzlich bestrahlt. Es kann aber sein, dass es dennoch zu einem Rückfall kommt.

Um Rückfälle zu vermeiden, kann daher zusätzlich eine Chemotherapie nach der Operation nötig sein. Die Chemotherapie ist aber mit Belastungen und Risiken verbunden, zudem können nicht mit Sicherheit alle Rückfälle vermieden werden. Deshalb wird versucht, das Rückfallrisiko möglichst genau zu bestimmen:

- Je höher das Rückfallrisiko, desto empfehlenswerter ist eine Chemotherapie, da davon auszugehen ist, dass die Vorteile einer Chemotherapie die Nachteile überwiegen werden.
- Je niedriger das Rückfallrisiko, desto empfehlenswerter ist ein Verzicht auf die Chemotherapie, da davon auszugehen ist, dass die Nachteile einer Chemotherapie die Vorteile überwiegen werden.

Wie wird das Rückfallrisiko ohne den Biomarker-Test bestimmt?

Bei der Bestimmung des Rückfallrisikos ohne den Biomarker-Test werden routinemäßig Informationen zu folgenden klinischen Faktoren und Tumoreigenschaften berücksichtigt: Hormonempfindlichkeit für Hormone wie Östrogen und Progesteron, Differenzierungsgrad der Tumorzellen (Stärke der Tumorzellveränderung), Wachstumskennzahl (Ki67-Wert), Wachstumsfaktorrezeptor (HER2/neu-Ausprägung), Tumorgroße, Lymphknotenbefall sowie Alter und Menopausalstatus der Patientin.

Welche Zusatzinformation liefert der Biomarker-Test?

In einigen Fällen ist das Ergebnis nach einer routinemäßigen Bestimmung des Rückfallrisikos so deutlich, dass Ihnen Ihre Ärztin oder Ihr Arzt eine klare Empfehlung geben wird. In anderen Fällen kann die Empfehlung durch Ihre Ärztin oder Ihren Arzt nicht eindeutig ausfallen. Der Biomarker-Test kann beim hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Brustkrebs ohne Lymphknotenbefall – also bei frühem Brustkrebs – herangezogen werden, um anhand einer genetischen Analyse der Tumorzellen mehr Informationen darüber zu erhalten, wie hoch Ihr Rückfallrisiko ist. Eine zusätzliche Gewebeentnahme ist nicht notwendig; der Biomarker-Test kann aus Gewebe erfolgen, das Ihnen bereits entnommen wurde.

Sorgt der Biomarker-Test für eine klare Empfehlung?

Die Ergebnisse des Tests liefern ergänzende Informationen, die zu einer fundierten Empfehlung führen können. Eine Empfehlung bezüglich einer Chemotherapie hängt aber immer auch von anderen Faktoren, z. B. von Ihrem Alter, Ihrem allgemeinen Gesundheitsstatus oder Ihrer persönlichen Situation, ab. Daher obliegt es letztendlich auch Ihrer persönlichen Bewertung, welches Rückfallrisiko Ihnen so niedrig erscheint, dass Sie auf eine Chemotherapie verzichten wollen. Auch bei einem sehr niedrigen Rückfallrisiko können Sie sich im Übrigen für eine Chemotherapie entscheiden. Im Gespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt sollten Sie klären, wie Sie die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie für sich bewerten.“

II. Der G-BA setzt die Beratungen zu den weiteren antragsgegenständlichen Vorgehensweisen biomarkerbasierter Tests und weiteren Anwendungsgebieten fort. Der Unterausschuss Methodenbewertung kann gegebenenfalls das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) beauftragen.

III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-2 Methoden Krankenhausbehandlung

A-2.1 Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Ein entsprechender Antrag kann gemäß 2. Kapitel § 9a der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) vom Antragsteller oder einer Antragstellerin ohne Begründung zurückgenommen werden. Aufgrund der Tatsache, dass der Gesetzgeber mit dem Antragsrecht den antragsberechtigten Organisationen eine Einschätzungsprärogative zur Erforderlichkeit eines Methodenbewertungsverfahrens einräumt, ist diese auch bei einer Antragsrücknahme unabhängig von der jeweiligen Begründung zuzugestehen. Soweit das Bewertungsverfahren noch nicht durch eine Veröffentlichung gemäß 2. Kap. § 6 Absatz 1 VerfO eröffnet wurde, endet mit der Rücknahme des Antrags das Bewertungsverfahren; andernfalls beschließt das Plenum über die Einstellung der Methodenbewertung. Zudem kann ein Bewertungsverfahren nach 2. Kap. § 9a Absatz 2 VerfO auch ohne Rücknahme eines Antrags durch das Plenum eingestellt werden, wenn aus rechtlichen, methodischen oder medizinischen Gründen kein Bedarf einer Regelung besteht. Der Einstellungsbeschluss ist mit seiner Begründung im Internet zu veröffentlichen.

A-2.2 Eckpunkte der Entscheidung

Mit Schreiben vom 5. Juli 2011 beantragte der GKV-SV die Bewertung der uPA und PAI-1 ELISA-Tests und mit Schreiben vom 2. Oktober 2013 die Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom sowohl gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 als auch gemäß § 137c Absatz 1 SGB V.

Beide Beratungsanträge wurden im Jahr 2011 bzw. 2013 mit Beschluss des G-BA angenommen und nachfolgend eine Bewertung der Methoden durch das IQWiG beauftragt. Der G-BA beschloss in seiner Sitzung am 17. April 2014, dass die Ergebnisse des Auftrages zur Bewertung der „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation“ (Auftrag D13-02) aktualisiert in den Bericht zur Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom (Auftrag D14-01) einbezogen werden sollen.

Infolge von ersten G-BA-Beratungen wurden zunächst sowohl Beschlussentwürfe für die Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung als auch für die Richtlinie Vertragsärztliche Versorgung in ein erstes Stellungnahmeverfahren nach § 92 SGB V gegeben.

Mit Schreiben vom 14.12.2018 und 15.02.2019 hat der Antragsteller nun seine Anträge nach § 137c SGB V auf Überprüfung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom zurückgezogen und um Einstellung der diesbezüglichen Beratungen gebeten, da er mit der Weiterverfolgung der Beratungen keinen erforderlichen Beitrag zur Ausgestaltung des Leistungskatalogs sieht.

Für den G-BA geht zudem aus den bisherigen Beratungen keine Notwendigkeit für den Erlass einer Richtlinie nach § 137c Absatz 1 Satz 2 SGB V hervor.

A-2.3 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
05.07.2011		Antrag des GKV-SV auf Überprüfung der „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI – 1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird“ gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V
26.04.2012	UA MB	Einrichtung und Beauftragung einer Arbeitsgruppe
29.11.2012	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz des uPA und PAI-1 ELISA-Test zur Bestimmung der Antigenexpressionslevel in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens (gemäß 2. Kap. § 6 VerfO)
14.12.2012		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz der des uPA und PAI-1 ELISA-Test zur Bestimmung der Antigenexpressionslevel in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird gemäß § 135 Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger
20.12.2012	UA MB	Beauftragung des IQWiG zur Durchführung einer Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird
02.10.2013		Antrag des GKV-SV auf Überprüfung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V
19.12.2013	G-BA	Aufnahme der Beratungen gemäß 1. Kap. § 5 Abs. 1 VerfO Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung des Nutzens der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V
17.04.2014	UA MB	Beauftragung des IQWiG zur Durchführung einer Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
27.03.2014	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens (gemäß 2. Kap. § 6 VerfO)
15.04.2014		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V im Bundesanzeiger
27.11.2015	UA MB	Überführung des IQWiG-Auftrags zur Bewertung der uPA und PAI – 1 ELISA-Tests (Auftrag D13-02) mit den Ergebnissen von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom (Auftrag D14-01).
27.10.2016		<i>IQWiG-Abschlussbericht an G-BA</i>
16.12.2016	AG	Aufnahme der Beratungen
27.04.2017	UA MB	Auftragungsgemäße Annahme des IQWiG-Abschlussberichts (i.S.e. Plausibilitätsprüfung), gemäß 2. Kap. § 8 Abs. 1 lit. b Spiegelstrich 3 VerfO
18.05.2017	G-BA	Beauftragung des IQWiG zur Erstellung einer Entscheidungshilfe zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs
08.03.2018	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kap. § 10 VerfO) gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V
05.07.2018	G-BA	Beauftragung des IQWiG zur Darstellung und Bewertung von aktuell veröffentlichten Studien zu biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom
12.07.2018	UA MB	<i>Anhörung– 1. Stellungnahmeverfahren</i>
05.09.2018		<i>IQWiG-Addendum an G-BA</i>
13.12.2018	UA MB	Beschluss zur Einleitung des 2. Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kap. § 10 VerfO) gemäß § 135 SGB V
14.02.2019	UA MB	<i>Anhörung– 2. Stellungnahmeverfahren</i>
15.02.2019		Rücknahme des Antrags gemäß § 137c SGB V durch den Antragssteller
23.05.2019	UA MB	Finale Befassung und Empfehlung zur Weiterleitung an das Plenum

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
20.06.2019	G-BA	Beschluss zur Änderung der MVV-RL gemäß § 135 Absatz 1 SGB V Beschluss zur Einstellung des Beratungsverfahrens gemäß § 137c SGB V

A-2.4 Fazit

Der G-BA stellt das Bewertungsverfahren nach § 137c SGB V für die Methode der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom gemäß 2. Kap. § 9a Abs. 1 Satz 2 Alternative 2 VerfO ein.

Eine Änderung des Leistungs- oder Leistungserbringungsrechts ist mit diesem Einstellungsbeschluss ausdrücklich nicht verbunden. Das Bewertungsverfahren nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V bleibt von dieser Einstellung unberührt.

A-3 Anhang

A-3.1 Antrag auf Bewertung des „uPA und PAI-1 ELISA Test“ gemäß § 137c und § 135 Absatz 1 SGB V

Der Antrag auf Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 und § 137c SGB V des GKV-SV ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

A-3.2 Antrag auf Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom nach § 137c und § 135 Absatz 1 SGB V

Der Antrag auf Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 und § 137c SGB V des GKV-SV ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

A-3.3 Rücknahme der Anträge vom 5. Juli 2011 und 2. Oktober 2013 durch den Antragsteller

Die Rücknahme der Anträge auf Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 und § 137c SGB V des GKV-SV ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

A-3.4 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

Hier Schreiben des BMG einstellen.

B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

B-1 Einleitung und Aufgabenstellung

Mit Schreiben vom 5. Juli 2011 beantragte der GKV-Spitzenverband (Spitzenverband Bund der Krankenkassen) die Bewertung der biomarkerbasierten uPA und PAI-1 ELISA-Tests (siehe A-3.1) und mit Schreiben vom 2. Oktober 2013 die Bewertung weiterer biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom (siehe A-3.2) gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V.

Die Anträge auf Bewertung wurden im Jahr 2011 bzw. 2013 mit Beschluss des G-BA angenommen und nachfolgend jeweils eine Bewertung der Methoden durch das IQWiG beauftragt (zu den Konkretisierungen, siehe B-6.3).

Die Ergebnisse des Auftrages zur Bewertung der „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation“ (zum Auftrag D13-02, siehe B-6.4) wurden aktualisiert in den Bericht zur Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom (zum Auftrag D14-01, siehe B-6.5) einbezogen. Hierzu führt das IQWiG eine vollständige, aktuelle und komparative Nutzenbewertung für jeden einzelnen Biomarkertest (inkl. uPA/PAI-1) und im Vergleich aller beantragter Biomarkertests durch.

Der G-BA kam im März 2018 zu dem Zwischenergebnis, dass der Nutzen biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können. Aufgrund dieses Ergebnisses plante der G-BA die Beschlussfassung auszusetzen bis die erforderlichen Unterlagen innerhalb der vom G-BA festgelegten Frist beschafft werden (vgl. 2. Kap. § 14 VerfO). Dazu sollte auch ein Beschluss zu Qualitätssicherungsmaßnahmen getroffen werden, zu denen eine Entscheidungshilfe gehört, deren Erstellung im IQWiG beauftragt wurde. Das Stellungnahmeverfahren wurde am 8. März 2018 zu diesem Beschlussvorhaben eingeleitet.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde durch einen Stellungnehmer auf die Publikation einer aussetzungsbe gründenden Studie aufmerksam gemacht.

Diese Studie wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in einem Addendum (zu D18-01, siehe B-6.8) ausgewertet. Der G-BA stimmt überein, dass die Auswertung der vorgelegten Studie geeignet ist, die Anwendung des biomarkerbasierten Tests unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score® zu Lasten der GKV zu empfehlen. Aufgrund dieser wesentlichen Beschlussänderung wurde ein zweites Stellungnahmeverfahren erforderlich.

Im Weiteren werden die sektorenübergreifende einheitliche Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit sowie die sektorenspezifische Bewertung der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit dargestellt.

B-2 Medizinische Grundlagen

Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist eine von der Brustdrüse ausgehende bösartige Neubildung, die über verschiedene Stadien fortschreitet: Bei der lokoregional begrenzten Ersterkrankung beschränkt sich die Krankheit auf einen begrenzten Bereich in der Brustdrüse, gegebenenfalls mit einer Ausdehnung auf wenige regionäre Lymphknoten. Bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs hat sich der Krebs auf große Teile der Brust und / oder auf die

Brustwand oder Haut ausgebreitet, eine Metastasierung liegt noch nicht vor. Als lokales beziehungsweise lokoregionales Rezidiv wird das Wiederauftreten des Mammakarzinoms u. a. in der Brust und an der Thoraxwand sowie in den regionalen Lymphknoten der Axilla bezeichnet. Es kann isoliert oder auch in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organ-systemen vorliegen. Bei Vorliegen von Fernmetastasen ist eine Langzeitheilung nur in Ausnahmefällen zu erreichen. Ein relativ günstiger Krankheitsverlauf kann erwartet werden, wenn Fernmetastasen solitär auftreten und lediglich Knochen und / oder Haut betreffen.

Nach einer erfolgreichen Primäroperation ist das Ziel der adjuvanten Systemtherapie, eine mögliche, jedoch nicht nachweisbare Mikrometastasierung kurativ zu behandeln und so ein Rezidiv zu verhindern. Die adjuvante Systemtherapie wird als Chemotherapie, als endokrine Therapie, als Antikörpertherapie oder als Kombination dieser Therapieformen durchgeführt. Hierdurch lassen sich die Rezidivrate und die Mortalität reduzieren¹⁷.

Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass nicht alle Patientinnen tatsächlich eine adjuvante Systemtherapie (insbesondere Chemotherapie) benötigen, da bei einem erheblichen Teil der Patientinnen auch ohne eine solche Therapie kein Rezidiv auftreten würde. Daher werden klinisch-pathologische Faktoren zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie herangezogen, ermittelt auf der Grundlage von insbesondere folgenden klinischen Faktoren und Tumoreigenschaften: Hormonempfindlichkeit für Hormone wie Östrogen und Progesteron, Differenzierungsgrad der Tumorzellen, Wachstumskennzahl (Ki67-Wert), Wachstumsfaktorrezeptor (HER2/neu-Ausprägung), Tumorgroße, Lymphknotenbefall, Alter der Patientin sowie Menopausalstatus, um die Notwendigkeit oder Ratsamkeit einer adjuvanten Therapie zu beurteilen. Insbesondere bei Patientinnen mit primärem hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten (entspricht den intrinsischen Subtypen Luminal A und Luminal B, HER2/neu-negativ¹⁸) ist eine Entscheidung allein auf Basis dieser etablierten Faktoren in einer erheblichen Zahl von Fällen problematisch und es fehlt ggf. an einer sicheren Begründung für die Durchführung oder den Verzicht auf eine adjuvante Therapie, die, insbesondere wenn sie eine Chemotherapie einschließt, mit erheblichen Belastungen und Komplikationen verbunden sein kann.

B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

Wie in Abschnitt A der Zusammenfassenden Dokumentation ausführlich dargestellt, sieht der G-BA den Nutzen für die „biomarkerbasierten Tests beim primären Mammakarzinom“, spezifiziert auf den Einsatz biomarkerbasierter Tests bei Patientinnen, mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score® als hinreichend belegt an.

B-4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Wie in Abschnitt A der Zusammenfassenden Dokumentation ausführlich dargestellt, sieht der G-BA die medizinische Notwendigkeit für die „biomarkerbasierten Tests beim primären Mammakarzinom“, spezifiziert auf den Einsatz biomarkerbasierter Tests bei Patientinnen, mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX

17 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different poly-chemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012 Feb 4; 379(9814):432-44.

18 U. a.: Goldhirsch A et al. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer; highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. Ann Oncol 2011; 22(8): 1736-1747

Breast Recurrence Score® als gegeben an und hat keine Erkenntnisse, die der Wirtschaftlichkeit entgegenstehen.

B-5 Zusammenfassung der sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Wie in Abschnitt A der Zusammenfassenden Dokumentation ausführlich dargestellt, sieht der G-BA in der Gesamtabwägung sowohl den Nutzen als auch die medizinische Notwendigkeit für die „biomarkerbasierten Tests beim primären Mammakarzinom“, spezifiziert auf den Einsatz biomarkerbasierter Tests bei Patientinnen, mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score® als hinreichend belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an und hat keine Erkenntnisse, die der Wirtschaftlichkeit entgegenstehen.

B-6 Anhang

B-6.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens zur Bewertung des „uPA und PAI-1 ELISA Test“ zur Bestimmung der Antigenexpressionslevel



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 14. Dezember 2012
BAnz AT 14.12.2012 B3
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß
§ 135 Absatz 1 sowie § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Bewertung des „uPA und PAI-1 ELISA-Test“
zur Bestimmung der Antigenexpressionslevel in Tumorgewebeextrakten
zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom,
welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird**

Vom 29. November 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung weiterhin erbracht werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 29. November 2012 wird das folgende Thema beraten:

„Bewertung des ‚uPA und PAI-1 ELISA-Test‘ zur Bestimmung
der Antigenexpressionslevel in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung
für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom,
welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Die Stellungnahmen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand eines Fragenkatalogs innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

Antigenexpressionslevel@g-ba.de

Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie auf Anfrage an die vorgenannte E-Mail-Adresse oder per Post an die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung M-VL
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Berlin, den 29. November 2012

Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende
Deisler

B-6.1.1 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Der Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

B-6.1.2 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen

Die Übersicht der eingegangenen Einschätzungen ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

B-6.2 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger zur Bewertung von biomarkierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 15. April 2014
BANz AT 15.04.2014 B2
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung
gemäß § 135 Absatz 1 und § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung
für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom**

Vom 27. März 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 19. Dezember 2013 wird das folgende Thema beraten:

„Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

Biomarkertest@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf den Internetseiten des G-BA unter: <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1874/>

Berlin, den 27. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende
Deisler

B-6.2.1 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Der Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

B-6.2.2 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen

Die Übersicht der eingegangenen Einschätzungen ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

B-6.3 Beauftragungen des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes

Die Beschlüsse und Konkretisierungen zur Beauftragung der unter B-6.4, B-6.5, B-6.7 und B-6.8 genannten IQWiG-Berichte sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

B-6.4 Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung des Antigenexpressionslevels von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation (Auftrag D13-02, Version 1.0, Stand: 22.08.2014) ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

B-6.5 Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom (Auftrag D14-01, Version 1.0, Stand: 27.10.2016) ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

B-6.6 Auftragsgemäße Annahme des Abschlussberichtes des IQWiG

Der Abschlussbericht des IQWiG wurde am 27. Oktober 2016 veröffentlicht. Er wird vom G-BA als eine Grundlage für die weiteren Beratungen unter Anwendung der Vorgaben der VerfO genutzt.

B-6.7 Entscheidungshilfe des IQWiG zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs – Addendum zum Auftrag D14-01

Die Entscheidungshilfe des IQWiG zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs (Addendum zum Auftrag D14-01) ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

B-6.8 Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Addendum zum Auftrag D14-01

Das Addendum zum Abschlussbericht D14-01 ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

C-1 Einleitung

Entsprechend der zweigliedrigen Bewertung einer Methode ist gemäß 2. Kapitel § 7 Buchstabe b VerfO eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen (zur sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit gemäß 2. Kapitel § 7 Buchstabe a VerfO wird auf Kapitel B *Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit* verwiesen).

C-2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Für die Notwendigkeit des Einsatzes biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom ergeben sich keine über die in der sektorenübergreifenden Bewertung der Notwendigkeit dargestellten hinausgehenden Aspekte. Die Methode eignet sich grundsätzlich für eine ambulante Durchführung.

C-3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kostendifferenz für die Versorgung mit und ohne diese Methode (inkrementelle Kosten), sowie andererseits die Effekte mit und ohne Einsatz der Methode (inkrementelle Effekte) zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Es ist auch zu bedenken, dass die wirtschaftliche Bewertung maßgeblich von den tatsächlichen Kosten (bzw. Leistungsausgaben) für biomarkerbasierte Tests sowie von den Kosten für andere Methoden und Verfahren, welche durch die Testergebnisse beeinflusst werden, abhängt.

Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit der biomarkerbasierten Tests keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen, kann eine abschließende Bewertung der sektorspezifischen Wirtschaftlichkeit nicht vorgenommen werden.

D Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-B A

D-1 Erstes Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 8. März 2018)

D-1.1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

- Folgenden Organisationen ist Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu geben:
- Bundesärztekammer gemäß §91 Absatz 5 SGB V,
- Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V.
- Der UA MB hat in seiner Sitzung am 8. März 2018 folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:
- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel D-1.4.1 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V. Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen, Gebrauch (siehe Kapitel D-1.4.1).
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller, die nach der Aufforderung zur Meldung im Bundesanzeiger um Übersendung der jeweiligen Beschlussunterlagen gebeten haben.
- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V
- Feststellung zur Beteiligung der nach § 136 Abs. 3 SGB V zu beteiligenden Organisationen (bei QS-Maßnahmen)

D-1.2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 8. März 2018 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 9. März 2018 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

D-1.3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

D-1.4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen**D-1.4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde**

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer	06.04.2018	verzichtet auf mündliches Stellungnahmerecht
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften		
vom G-BA bestimmt		
Akademie für Ethik in der Medizin e.V. (AEM)		
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	06.04.2018	
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)		
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	20.06.2018	verfristet
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	13.06.2018	verfristet
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (DGPFH)		
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)		
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)		
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)		
von AWMF bestimmt		
DGf Radioonkologie (DEGRO) e.V.		
Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften		
keine ausgewählt		
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)		
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)		
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband CPM Therapie e.V.		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Sividon Diagnostics GmbH; Namensänderung: Myriad International GmbH	03.04.2018	
Agendia NV	06.04.2018	
Genomic Health Deutschland GmbH	05.04.2018	
NanoString Technologies Germany GmbH	06.04.2018	
Zum Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 Absatz 3 SGB V		
Verband der privaten Krankenversicherungen		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Deutscher Pflegerat		

D-1.5 Unterlagen des 1. Stellungnahmeverfahrens

Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

D-1.6 Schriftliche Stellungnahmen

Die schriftlichen Stellungnahmen sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

D-1.7 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel D-1.4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen

Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens wurde im Wesentlichen durch einen Stellungnehmer auf die Publikation einer aussetzungsbegründenden Studie, hier: TAILORx-Studie (Sparano et al 2018) aufmerksam gemacht.

D-1.8 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 12. Juli 2018 eingeladen.

D-1.9 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerfO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerfO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 12. Juli 2018 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Agendia N.V.	Dr. Sari Neijenhuis	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. med. Rachel Würstlein	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Marcus Schmidt	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	Prof. Dr. med. Diana Lüftner	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	Prof. Dr. med. Ludwig Wilkens	nein	nein	ja	ja	nein	nein

Genomic Health Deutschland GmbH	Prof. Dr. Ulrike Nitz	nein	nein	ja	ja	nein	nein
	Erwin Morawski	ja	nein	nein	nein	nein	ja
NanoString Technologies Germany GmbH	Dr. Uta Mellert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Prof. Dr. Arndt Hartmann	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Sividon Diagnostics GmbH	Raymond Francot	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	PD Dr. med. Ralf Kronenwett	ja	nein	nein	nein	ja	ja

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

D-1.10 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Das Wortprotokoll der Anhörung am 12. Juli 2018 ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation ist unter www.g-ba.de abrufbar.

Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens wurde im Wesentlichen durch einen Stellungnehmer auf die Publikation einer aussetzungsbezüglichen Studie, hier: TAILORx-Studie (Sparano et al 2018) aufmerksam gemacht.

D-2 Zweites Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 19. Dezember 2018)

D-2.1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

- Folgenden Organisationen ist Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu geben:
- Bundesärztekammer gemäß §91 Absatz 5 SGB V,
- Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V.
- Der UA MB hat in seiner Sitzung am 13. Dezember 2018 folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:
- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel D-2.4.1 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V. Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen, Gebrauch (siehe Kapitel D-2.4.1).
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller, die nach der Aufforderung zur Meldung im Bundesanzeiger um Übersendung der jeweiligen Beschlussunterlagen gebeten haben.
- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V

D-2.2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 13. Dezember 2018 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 19. Dezember 2018 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 6 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

D-2.3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

D-2.4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen**D-2.4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde**

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer	30.01.2019	
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften vom G-BA bestimmt		
Akademie für Ethik in der Medizin e.V. (AEM)		
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	29.01.2019	
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)	23.01.2019	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	30.01.2019	
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	29.01.2019	
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (DGPFH)		
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)		
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)		
Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL)		
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)		
Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie e.V.		
Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien (INSTAND) e.V.		
von AWMF bestimmt		
keine ausgewählt		
Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften		
Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik e.V.	26.01.2019	

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)		
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)		
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband CPM Therapie e.V.		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)	30.01.2019	
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Sividon Diagnostics GmbH; Namensänderung: Myriad International GmbH	29.01.2019	
Agendia NV	29.01.2019	
Genomic Health Deutschland GmbH	30.01.2019	

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
NanoString Technologies Germany GmbH	30.01.2019	

D-2.5 Unterlagen des 2. Stellungnahmeverfahrens

Die Unterlagen des 2. Stellungnahmeverfahrens sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar.

D-2.6 Schriftliche Stellungnahmen

Die schriftlichen Stellungnahmen sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter www.g-ba.de abrufbar. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

D-2.7 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel D-1.4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen**D-2.7.1 Änderungen der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)****D-2.7.1.1 Allgemeine Hinweise**

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
1.	GfH	<i>Text aus Anschreiben:</i> Wir haben uns die umfangreichen Unterlagen angesehen und kommen zu der Einschätzung, dass die Änderung der Richtlinie "Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom" angesichts der neuen Datenlage nur zu begrüßen ist.		Die Stellungnahme bestärkt das vorliegende Beschlussvorhaben.	nein
2.	AGD	Wir bestätigen, dass es von klinischer Seite als notwendig erachtet wird, dass Prädiktionstests als Kasernenleistung zur Verfügung stehen, weil viele Patientinnen aktuell übertherapiert werden.		Die Stellungnahme bestärkt das vorliegende Beschlussvorhaben.	nein
3.	AGD	Momentan ist Oncotype DX zu favorisieren.	a) zurzeit wissenschaftlich mit der größten Datenbasis begründet (TAILORx-Studie) b) greift auf formalinfixiertes paraffin-eingebettetes (FFPE)-Gewebe zurück (logistisch am besten geeignet)	Die Stellungnahme bestärkt das vorliegende Beschlussvorhaben.	nein
4.	AGD	Die "Methode" des Oncotype DX-Tests könnte zu einer Monopolstellung der Firma Molecular Health	Die Ergebnisse eines Genexpressions-tests sind nur innerhalb ein- und derselben "Gesamtmethode" vergleichbar. Falls sich die "Gesamtmethode" von	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein

		führen, falls keine alternativen Biomarkertests als Kassenleistung zur Verfügung stehen.	<p>Testanbieter zu Testanbieter unterscheidet, dann erhält man testanbieter-spezifische Batch-Effekte. Zur "Gesamtmethode" zählen nicht nur die spezifizierten Gene und Auswertungsformeln. Maßgebliche Parameter sind weiterhin:</p> <p>a) PCR-Primerdesign und PCR-Protokoll b) Tumoranteil in den FFPE-Proben bzw. in den ggf. abgeschabten Tumorgewebebereichen c) die Parameter der Probenasservierung (formalinfixierte Proben zeigen andere Expressionsprofile als frische bzw. schockgefrorene Proben) d) die Parameter der RNA-Isolierung. Diese Parameter sind zumindest teilweise nicht allgemein bekannt. Daher wird es voraussichtlich schwierig sein, die Oncotype DX-Methode auch von alternativen Anbietern zu erhalten.</p>	<p>Aufgrund der Stellungnahme werden Änderungen vorgenommen, die zu einem konsentierten Beschlussentwurf führen:</p> <p>„§ 2 Spezifizierung der Methode: Vom Beschluss umfasst ist der Einsatz biomarkerbasierter Tests bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX® Breast Recurrence Score.“</p> <p>Mit der konkreten Bezeichnung der Vorgehensweise des biomarkerbasierten Tests wird sichergestellt, dass nur die spezifizierte Methode erbracht werden kann, für die der Nutzen hinreichend belegt ist.</p>	
5.	AGD	Die konkurrierenden FFPE-basierten Tests Endopredict und Prosigna PAM50 sollten ebenfalls als Kassenleistung zur Verfügung stehen.	Die Anwendung wird in der S3-Leitlinie (Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms) geregelt.	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA setzt die Beratungen zu den verbleibenden Antragsgegenständen, d. h. zu weiteren biomarkerbasierten Tests und weiteren Anwendungsgebieten, fort.</p> <p>Der G-BA wird hierbei auch angesichts der in der Bewertung der prospektiven randomisierten TailorX-Studie gewonnenen Erkenntnisse diese in der Relation zu den prospektiv-retrospektiven Studien und den Prognosestudien (prospektiv geplanten Kohortenstudien) unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX® erneut einschätzen und</p>	nein

				<p>gegen die Erkenntnislage der anderen biomarkerbasierten Tests unter nochmaliger Betrachtung der hierzu vorliegenden Evidenz abwägen. Dazu gehört ggf. auch eine Betrachtung der Frage ob und durch welche weiteren Erkenntnisse diese Evidenz qualitativ oder quantitativ so verbessert werden kann, dass es dem G-BA auf dieser Basis möglich wird seinen Beschluss anzupassen.</p> <p>Wie in den Tragenden Gründen dargelegt umfasst der vorliegende Beschluss zunächst nur die Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score® bei Patientinnen ohne befallene Lymphknoten, da nur betreffend dieser Vorgehensweise bisher in einer prospektiven, randomisierten Studie hinreichend langer Beobachtungszeit (TailorX-Studie) positive Ergebnisse erzielt wurden. Wie ebenfalls dargelegt, wird der G-BA vor dem Hintergrund der vorliegenden Erkenntnisse unmittelbar im Anschluss die Erkenntnislage der anderen biomarkerbasierten Tests unter nochmaliger Betrachtung der hierzu vorliegenden Evidenz abwägen. Dabei werden ggf. auch die in den Stellungnahmen angeführten Studien, Analysen und Daten einbezogen.</p>	
6.	AGD	Mammaprint sollte vorerst nicht als Kassenleistung zur Auswahl stehen.	MammaPrint ist für Frischgewebe entwickelt worden. Frischgewebe ist mit logistischen Nachteilen verbunden (ununterbrochene Kühlkette auf Trockeneis oder flüssigem Stickstoff notwendig). Eine Übertragbarkeit der Genex-	Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt	nein

			pressionswerte der Mammaprint-Genprofile zwischen Frischgewebe und formalinfixiertem Gewebe müsste erst wissenschaftlich überprüft werden.		
7.	AGD	Es muss sichergestellt werden, dass Oncotype DX dem EU Datenschutz unterliegt.	Die Proben werden in die USA geschickt.	In dem zum Stellungnahmeverfahren vorgelegten Beschlussentwurf wurde in § 3 Abs. 2 bereits formuliert: „Die vorstehenden Entscheidungen lassen die rechtlichen Voraussetzungen eines zulässigen Einsatzes biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom im Übrigen unberührt“ Aufgrund der in den Stellungnahmen eingegangenen Hinweise zu möglichen Datenschutzproblemen werden im BE § 3 Abs. 2 (neu) folgende Sätze ergänzt: „Soweit das Testverfahren eine Verarbeitung personenbezogener oder personenbeziehbarer Daten vorsieht, muss sichergestellt sein, dass diese allein zum Zwecke der Risikoeinschätzung bei der getesteten Patientin erfolgt. Die Durchführung klinischer Studien bleibt hiervon unberührt.“	ja
8.	DGGG	Im Namen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) geben wir zum Beschlussentwurf (Stand 19.12.2018) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztlicher Versorgung:		Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.	nein

	<p>Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Es ist unstrittig, dass Patientinnen mit einem Mammakarzinom insgesamt von einer adjuvanten medikamentösen Tumorthherapie profitieren [1]. Eine Chemotherapie kann über die akuten Toxizitäten (z.B. Nausea, Emesis, Alopezie) hinaus auch eine nicht unbeträchtliche Rate an unerwünschten Nebenwirkungen haben, die potentiell langfristig lebensqualitätseinschränkend (z.B. Amenorrhoe, Fatigue, sensorische Polyneuropathie, „Chemobrain“) oder sogar lebensbedrohlich (z.B. Herzinsuffizienz, sekundäre Leukämien) sind [2, 3]. Daher kommt einer möglichst akkuraten Risikoeinschätzung eine entscheidende Rolle zu. Neben den klassischen klinisch-pathologischen Prognosefaktoren spielen Multigentests eine zunehmend wichtige Rolle [4]. 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. Das höchste Level</p>			
--	---	--	--	--

		<p>an Evidenz (LoE I) kann bei prognostischen und prädiktiven Biomarkern auf zwei Wegen erreicht werden: zum einen durch eine prospektive Studie, mit dem Biomarker als primäres Zielkriterium (LoE IA), zum anderen durch eine prospektiv-retrospektive Untersuchung des Biomarkers am Archivgewebe und Bestätigung der Ergebnisse prospektiv-retrospektiv bei einer zweiten ähnlichen Studie (LoE IB) [5].</p> <p>Es ist sehr begrüßenswert, dass sich der G-BA nach ausführlicher Beratung durch das Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und Diskussion mit den beteiligten Fachgesellschaften mit dem Thema „Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom“ beschäftigt hat. Zum vorliegenden Beschlussentwurf (Stand 19.12.2018) des Gemeinsamen Bundesausschusses geben wir nach kritischer Auseinandersetzung folgende Stellungnahmen ab:</p>			
9.	DGGG	<p>Grundsätzlich begrüßen wir den Beschlussentwurf des G-BA (§ 1), da er die Notwendigkeit anerkennt, unter bestimmten Voraussetzungen auf biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom zurückzugreifen. Gleichzeitig</p>		<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt.</p>	nein

		sehen wir allerdings die Beschränkung auf einen einzigen validierten Multigentest als problematisch (§ 2) und wenig hilfreich. Hier sollten wie international üblich auch andere validierte und standardisierte Multigentests eingesetzt werden können.			
10.	Myriad	Myriad verweist nochmals auf die in den verschiedenen Validierungsstudien dokumentierte Leistungsfähigkeit von EndoPredict sowie auf die wissenschaftlich zumindest stark diskutierte Argumentation des IQWiG zur Nichtberücksichtigung dieser Studien und regt vor diesem Hintergrund eine erneute zeitnahe Bewertung dieser Studien an, um eine konsistente Bewertung der gesamten Studienlage der in diesem Verfahren befindlichen Biomarker zu gewährleisten.	a. Die diagnostische Leistungsfähigkeit von EndoPredict wurde in vier prospektiv-retrospektiven Studien (ABCSG-6, ABCSG-8, TransATAC, GEICAM/9906) mit insgesamt 3.185 Patientinnen erfolgreich validiert und besitzt dadurch einen Evidenzgrad von 1B nach Simon et al., 2009. Alle Empfehlungen von EndoPredict durch nationale und internationale Leitlinien sowie durch Gesundheitsbehörden (siehe nächsten und übernächsten Punkt der Stellungnahme) basieren ausnahmslos auf diesen Studien. In diesen Studien konnte konsistent gezeigt werden, dass Patientinnen mit einer EPclin Niedrigrisikoklassifikation und einer alleinigen endokrinen Therapie ein Risiko für eine Fernmetastase innerhalb von 10 Jahren von 4%-5,8% haben. Dieses Risiko erfüllt den internationalen Standard für den Verzicht auf eine Chemotherapie (ASCO-Leitlinie 2016; S3-Leitlinie 2017). Des Weiteren wurde in zwei unabhängigen Analysen gezeigt, dass EndoPredict nicht nur eine kurzfristige prognostische Aussage in den ersten 5 Jahren	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 Der Vorbericht zum IQWiG-Auftrag D14-01 wurde in einem Stellungnahmeverfahren durch das IQWiG selbst veröffentlicht. Die Ergebnisse sind im Abschlussbericht in Abschnitt A 4.4 sowie in der „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ niedergelegt. Alle Dokumente sind hier verfügbar: https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnis-se/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/d-projekte/d14-01-biomarkerbasierte-tests-zur-entscheidung-fuer-oder-gegen-eine-adjuvante-systemische-chemotherapie-beim-primären-mamma-karzinom.6097.html Wie in den Tragenden Gründen dargelegt hat sich der G-BA eingehend mit der Bewertung der TailorX-Studie befasst, in der erstmals in Bezug auf die dort verwendete Vorgehensweise in einer prospektiven, randomisierten Studie hinreichend langer Beobachtungszeit positive Ergebnisse erzielt wurden. Auch	nein

			<p>ermöglicht, sondern auch späte Metastasen im Zeitraum 5 bis 10 Jahre vorhersagen kann (Dubsky et al., 2013; Sestak et al., 2018). Die Aussage in den Tragenden Gründen (Version A) KBV/DKG (Abschnitt 5 „Gesamtbeurteilung“, S.11) über fehlende Daten zum Auftreten von Spätmetastasen nach 5 Jahren entspricht daher nicht der aktuellen Datenlage. Diese Daten, die die Unbedenklichkeit der auf den Testverfahren basierenden Therapieentscheidungen im Langzeitverlauf hervorheben, gibt es also nicht nur für Oncotype DX, sondern auch für EndoPredict. Inzwischen wurden für EndoPredict sogar erstmals 15 Jahresdaten auf dem San Antonio-Brustkrebs-Symposium (SABCS 2018) vorgestellt (siehe unten).</p> <p>b. Wir stimmen zu, dass der Nutzen eines diagnostischen Verfahrens in Abhängigkeit der Fragestellung idealerweise durch eine prospektiv-randomisierte Studie gezeigt werden kann. Wie die TAILORx-Studie aber gezeigt hat, verhindert auch eine prospektiv-randomisierte Studie keine Verzerrungen (über 70% der Patientinnen in der TAILORx-Studie hatten klinisch bereits ein niedriges Risiko, fast 20% der Patientinnen im Chemotherapie-Arm bekamen keine Chemotherapie). Außerdem ergibt sich für ein diagnostisches Verfahren, das schon durch prospektiv-retrospektive Studien einen sehr hohen Evidenzgrad besitzt, wie das für</p>	<p>die Einschränkungen der Aussagekraft der Ergebnisse der Studie wurden berücksichtigt. Der G-BA gelangt dabei insgesamt zu der Schlussfolgerung, dass der in der Studie untersuchte biomarkerbasierte Test die klinische Risikoeinstufung nicht in jedem Fall ersetzen sollte, aber eingesetzt werden kann, wenn bekannte Risikofaktoren keine klare Empfehlung ermöglichen."</p> <p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente oder Studien ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im vorliegenden BE.</p>	
--	--	--	--	---	--

			<p>EndoPredict der Fall ist, ein ethisches Problem: Patientinnen mit hohem und niedrigem Risiko können nicht in Studienarme „keine Chemotherapie“ bzw. „Chemotherapie“ randomisiert werden (in TAILORx wurden Patientinnen mit $RS > 25$ oder $RS < 11$ auch nicht randomisiert). Darüber hinaus sind die notwendigen Nachbeobachtungszeiten beim ER+, HER2- Mammakarzinom sehr groß, so dass Innovationen erst nach sehr langer Zeit in die Krankenversorgung gehen könnten. Der prospektiv-retrospektive Ansatz von Simon et al., 2009 liefert einen Ausweg aus diesem Dilemma, da hiermit relativ einfach die notwendigen Langzeitdaten mit einem hohen Evidenzgrad erhoben werden können. Daher begrüßen wir es, dass das IQWiG in der Beschreibung seiner Allgemeinen Methoden (Version 5.0; Abschnitt 3.5 „Diagnostische Verfahren“) das prospektiv-retrospektive Design prinzipiell zulässt. Umso mehr ist es für uns nicht nachvollziehbar, dass drei der vier publizierten prospektiv-retrospektiven Studien mit EndoPredict (ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC) nicht berücksichtigt wurden (siehe hierzu auch unsere Stellungnahme vom 03.04.2018 in der Anlage). Im Gegensatz zum IQWiG wurden diese Studien von allen Leitlinienkommissionen und internationalen Gesundheitsbehörden, die EndoPredict empfehlen, akzeptiert (im Einzelnen dazu Punkt 2 und 3 der Stellungnahme). Auch wurden die diagnosti-</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>schen Leistungsdaten von EndoPredict von diesen als valide eingestuft, um eine Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie auf Basis von EPclin zu treffen und bei Niedrigrisikopatientinnen auf die Chemotherapie zu verzichten.</p> <p>c. Bezüglich unserer Position zur Begründung der Nichtberücksichtigung der drei EndoPredict-Studien (ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC) durch das IQWiG, weil die Ergebnisse auf weniger als 70% der ursprünglich eingeschlossenen Studienteilnehmer beruhen, verweisen wir nochmals darauf, dass die vom IQWiG geforderte 70%-Grenze sich nicht aus der Literatur ableiten lässt sowie im Einzelnen auf unsere Stellungnahme vom 03.04.2018 (s. Anlage Stellungnahme/Änderungsvorschlag Punkt 1, S.1-3). Die aktuelle S3-Leitlinie Mammakarzinom (Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langvers. 4.0, Dezember 2017, S.122), sieht die Nichtberücksichtigung der genannten Studien durch das IQWiG ebenfalls kritisch und führt dazu zusätzlich aus, dass es bei Prognosestudien auf die Repräsentativität der untersuchten Patienten sowie eine ausreichende statistische Power ankommt, um Unterschiede im Überleben nachweisen zu können.</p> <p>d.</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>Im Hinblick darauf, dass das IQWiG den internationalen Standard für einen Niedrigrisikogrenzwert von 10% als einzige HTA-Institution nicht anerkennt und einen Grenzwert von 5% festlegt, verweisen wir ebenfalls auf die aktuelle S3-Leitlinie Mammakarzinom sowie auf unsere Stellungnahme vom 03.04.2018 (s. Anlage Stellungnahme/Änderungsvorschlag Punkt 1, S.1-3). Darüber hinaus möchten wir anmerken, dass die Festlegung des Grenzwertes auf 5% durch das IQWiG nicht konsistent mit der abschließenden positiven Bewertung der TAILORx-Studie und dem Patientinnenleitfaden abgefasst ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - In der TAILORx-Studie wurde nun prospektiv gezeigt, dass bei Patientinnen mit RS zwischen 11 und 25 das Risiko, nach 9 Jahren eine Fernmetastase ohne Chemotherapie zu erleiden, bei 5.5% liegt, also bereits nach 9 Jahren höher als der vom IQWiG festgelegte Wert ist (Zum Vergleich: bei EPclin liegt das Fernrezidivrisiko nach 10 Jahren je nach Studie bei 4%, 4% oder 5,8%, also vergleichbar mit dem TAILORx-Ergebnis). - In der Patientinnenbroschüre wird ausgeführt, dass das Rückfallrisiko, das als so niedrig angesehen wird, um auf eine Chemotherapie zu verzichten, individuell ist. Außerdem komme es darauf an, wie die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie für die Patientin und ihre persönliche Situation 		
--	--	--	--	--	--

			<p>bewertet werde. Auch vor diesem Hintergrund ist eine strikte Festlegung auf 5% nicht sinnvoll und zu eng.</p> <p>e. Das IQWiG verwendet in seinem Addendum zur TAILORx-Studie „Krankheitsfreies Überleben“ als patientenrelevanten Endpunkt. Die publizierten Daten zu EndoPredict verwenden „Fernmetastase-freies Überleben“ als Endpunkt, was auch der akzeptierte Endpunkt der Leitlinienkommissionen und internationaler Gesundheitsbehörden ist.</p> <p>Eine Auswertung der Studien mit dem Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ können wir für eine Evaluation gerne zur Verfügung stellen.</p>		
11.	Myriad	<p>Myriad verweist zusätzlich, wie schriftlich angekündigt, auf die neuen, auf dem San-Antonio Brustkrebs-Symposium (SABCS 04.-08.12.2018) präsentierten Daten sowie weitere voraussichtlich in den nächsten 12 Monaten zur Verfügung stehende Registerdaten, die die Evidenzlage weiter verbessern, die diagnostische Leistungsfähigkeit von EndoPredict bestätigen und die damit im laufenden Verfahren auch für EndoPredict eine positive Methodenbewertung, zumindest durch Zuerkennung eines Anhaltspunktes für einen Nutzen, beantworten könnten.</p>	<p>Es handelt sich um folgende drei Studien:</p> <p>1. Ettl et al.: <u>Prospektive</u> Überlebensdaten von Patientinnen, die seit März 2012 am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM) in der klinischen Versorgung einen EndoPredict-Test erhalten haben. Hierzu wurden erste Dreijahresüberlebensdaten von 373 Patientinnen präsentiert. EPclin konnte signifikant zwischen Hoch- und Niedrigrisikopatientinnen unterscheiden und die Niedrigrisikopatientinnen hatten ein 3-Jahres-Fernmetastase-freies Überleben von 99,6%(p=0,04). EPclin Hochrisikopatientinnen, die eine Chemotherapie bekommen haben, hatten ein besseres krankheitsfreies Überleben</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aus den hier vorgelegten Studien ergaben sich derzeit keine Änderungen im BE.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt.</p>	nein

			<p>als diejenigen ohne Chemotherapie (p=0,06). Somit konnte bereits nach 3 Jahren die prognostische Leistungsfähigkeit aus den prospektiv-retrospektiven Studien in dieser prospektiven Analyse bestätigt werden. Außerdem war der Überlebensvorteil durch Chemotherapie in den EPclin Hochrisikopatientinnen nahezu signifikant. Fünfjahres-Überlebensdaten werden in 12 Monaten erwartet.</p> <p>2. Filipits et al.: Prospektiv-retrospektive Überlebensdaten über einen Zeitraum von <u>15 Jahren</u> bei 1702 Patientinnen aus zwei prospektiv-randomisierten Therapiestudien (ABCSG-6 und ABCSG-8). Hierbei handelt es sich um eine Neuauswertung der beiden ursprünglichen klinischen Validierungsstudien von EndoPredict mit einer im Median 4,2 Jahre längeren Nachbeobachtung. Hierbei wurden frühere Analysen bestätigt und gezeigt, dass Patientinnen mit einer EPclin Niedrigrisikoklassifikation mit alleiniger endokriner Therapie ohne Chemotherapie nach 10 Jahren ein Fernmetastaserisiko von 4% hatten. Bei Patientinnen, die nach 5 Jahren rezidivfrei waren, betrug das Risiko mit einer EPclin Niedrigrisikoklassifikation 15 Jahre nach Diagnose ebenfalls nur 4%. Somit wurde die prognostische Leistungsfähigkeit von EndoPredict für frühe und späte Metastasen aus früheren Analysen auch erstmals anhand von 15-Jahres-Überlebensdaten bestätigt.</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>3. Sestak et al.: Studienübergreifende Analyse mit Daten aus insgesamt fünf verschiedenen prospektiv-retrospektiven Studien mit EndoPredict und 3746 Patientinnen zur Erfassung des Chemotherapiebenefits bei EPclin Hochrisikopatientinnen. Bei dieser Analyse wurden die Daten aus drei EndoPredict-Studien mit Patientinnen ohne Chemotherapie (ABCSG-6, ABCSG-8, TrasnATAC) verglichen mit den Daten aus zwei Studien mit Patientinnen, die mit Chemotherapie behandelt worden waren (GEICAM/9906, GEICAM/2003-02). Bei den Chemotherapien handelte es sich, wie vom IQWiG in seinen „Allgemeinen Methoden“ gefordert, um Chemotherapien nach dem aktuellen Standard. Dabei zeigte sich, dass Patientinnen mit einem hohen EPclin-Risikoscore, die eine Chemotherapie bekommen hatten, ein signifikant besseres Fernmetastase-freies Überleben hatten, als diejenigen ohne Chemotherapie. Bei Patientinnen mit niedrigem EPclin Score war kein Unterschied zu sehen. Der Interaktionstest war dabei signifikant ($p=0,02$). Mit dieser Analyse wurde gezeigt, dass EndoPredict nicht nur prognostisch, sondern auch prädiktiv ist und einen Vorteil durch Chemotherapie erkennt.</p> <p>Bei dieser Analyse handelt es sich um eine studienübergreifende Transkohortenanalyse (also nicht um eine rando-</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>misierte Studie), die auf fünf verschiedenen Studien basiert. Da prospektiv-randomisierte Studien, in denen Niedrig- und Hochrisiko-Patientinnen für eine Chemotherapie randomisiert werden, aus ethischen Gründen nicht möglich sind (siehe Punkt 1b dieser Stellungnahme) und außerdem keine retrospektiven Kohorten von randomisierten Studien mit ausreichender Zahl an Proben und mit Chemotherapie nach dem aktuellen Standard vorliegen, wurde dieser Ansatz einer kohortenübergreifenden Analyse gewählt. Das britische NICE hat aus ähnlichen Gründen ebenfalls einen solchen Ansatz gewählt, um die Kosteneffizienz und die Prädiktion eines Chemotherapiebenefit von Oncotype DX zu untersuchen (kohortenübergreifende Kombination von Chemotherapie und Nicht-Chemotherapie-Armen aus den Studien NSABP-B14, NSABP-B20 und TransATAC).</p> <p>Die ausgeführten Ergebnisse wurden in San Antonio als Poster präsentiert. Diese finden sich in der Anlage zu dieser Stellungnahme. Ein Manuskript für die erste Studie (Ettl et al.) ist in Vorbereitung, Manuskripte für die zweite (Filipits et al.) und dritte Studie (Sestak et al.) sind für eine „peer-reviewed“-Publikation eingereicht. Die Autoren aller drei Studien sind bereit, dem G-BA die Daten bei Bedarf für eine Bewertung zur Verfügung zu stellen. Entsprechende schriftliche Absichtserklärungen liegen dem G-BA bereits von Dr.</p>		
--	--	--	--	--	--

			<p>Sestak (20.12.2018) sowie von Prof. Kiechle (27.11.2018) vor. Dr. Filipits hat ebenfalls seine Bereitschaft erklärt und wird diese schriftlich dem G-BA mitteilen.</p> <p>Darüber hinaus werden im Rahmen einer <u>prospektiven Registerstudie</u> die Überlebensdaten von Patientinnen erhoben, die seit 2011 am Institut für Pathologie der Charité Universitätsmedizin in Berlin in der klinischen Versorgung einen EndoPredict-Test erhalten haben. Von 2011 bis zum Juli 2018 wurden an der Charité 2.938 Patientinnen im Rahmen der klinischen Versorgung mit EndoPredict getestet. Erste 5-Jahres-Überlebensdaten von 500 Patientinnen werden voraussichtlich Anfang 2020 und von 1.000 Patientinnen Anfang 2021 vorliegen.</p>		
12.	Myriad	<p>Myriad unternimmt auch weiterhin alles, um für EndoPredict in der deutschen Versorgungsrealität fortlaufend weitere Evidenz zu gewinnen und hat daher weitere prospektive Studien aufgesetzt.</p>	<p>Die Registerdatenauswertung zur fortlaufenden Generierung prospektiver Evidenz für EndoPredict im Rahmen eines Einsatzes von EndoPredict in der Regelversorgung kann dem G-BA durch den Studienleiter zur Verfügung gestellt werden. Eine entsprechende schriftliche Absichtserklärung von Prof. Denkert liegt dem G-BA ebenfalls seit dem 27.11.2018 vor.</p> <p>Darüber hinaus verweisen wir auf zwei laufende prospektive Studien mit EndoPredict:</p> <p>1. Prospektive RESCUE-Versorgungsforschungsstudie (NCT03503799): In dieser Studie mit</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA soll gemäß § 7 Abs. 4 Verfahrensordnung überprüfen, welche Auswirkungen seine Entscheidungen haben und begründeten Hinweisen nachgehen, dass sie nicht mit dem allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse übereinstimmen.</p>	nein

			<p>1. 100 Patientinnen soll prospektiv bestätigt werden, dass Patientinnen mit östrogenrezeptorpositivem, HER2-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten, die mit Hilfe des EndoPredict-Tests der Niedrigrisikogruppe zugeordnet wurden, unter alleiniger endokriner Therapie in über 90% der Fälle nach zehn Jahren ohne Fernmetastasen sind. Ziel ist, weitere prospektive Daten zu generieren, um Chemotherapien gezielt einzusetzen und so Über- und Untertherapien zu vermeiden. 5-Jahresergebnisse werden 2025, 10-Jahresergebnisse 2030 erwartet.</p> <p>2. Prospektive randomisierte, interventionelle Phase III Studie UNIRAD (NCT01805271): In der multizentrischen Studie werden 2.000 Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem EPclin-Score größer oder gleich 3.32867 (Hochrisiko) randomisiert auf endokrine Standardbehandlung plus Everolimus oder Placebo, ebenso alle Patientinnen mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten. Patientinnen mit einem EPclin Score kleiner 3.32867 (Niedrigrisiko) werden nicht randomisiert und 10 Jahre nachbeobachtet. Primäres Studienziel: Bewertung des Nutzens für das krankheitsfreie Überleben (DFS) durch Hinzufügung von 2 Jahren Everolimus zur Standard-Hormonbehandlung. Des Weiteren wird das ereignisfreie und das fernmetastasefreie Überleben der</p>		
--	--	--	--	--	--

			Patientinnen mit einer EPclin Niedrigrisiko-Klassifikation bestimmt.		
13.	Myriad	Myriad möchte ausdrücklich auf die Vergleichbarkeit der für EndoPredict und Oncotype DX zur Verfügung stehenden Daten und die damit gegebene Übertragbarkeit der Nutzenbewertung auf EndoPredict bei Patientinnen mit nodal-negativem Brustkrebs hinweisen sowie den diagnostischen Fortschritt durch EndoPredict als Genexpressionstest der 2. Generation betonen.	<p>In den tragenden Gründen zu den Beschlusssentwürfen von GKV-SV und KBV/DKG heißt es, dass sich die Anerkennung des Nutzens nur auf das Testverfahren Oncotype DX beziehe und eine Übertragung bzw. eine ungeprüfte Übertragung auf andere Testverfahren nicht bzw. zurzeit nicht möglich sei.</p> <p>Als einer der Gründe wurden die Ergebnisse der OPTIMA-Prelim-Studie genannt, da dort unterschiedliche Tests zu unterschiedlichen Risikoeinteilungen und damit zu divergenten Therapieempfehlungen führten. Aus unserer Sicht ist diese Studie jedoch nicht als Begründung geeignet, da in der OPTIMA-Prelim-Studie nur Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom eingeschlossen wurden, die Überlegungen zum Nutzen von Oncotype DX hingegen ausschließlich Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom betreffen.</p> <p>Größere Diskrepanzen beim nodal-positiven Brustkrebs in der OPTIMA-Prelim-Studie waren zu erwarten, da in einer früheren Studie mit vier verschiedenen Genexpressionstests (EndoPredict, Prosigna, Oncotype DX und Breast Cancer Index) zwar gezeigt wurde, dass die prognostische Leistungsfähigkeit aller vier Testverfahren beim nodal-negativen Mammakarzinom vergleichbar war, aber die neueren Tests der zweiten Generation (zu</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt</p> <p>Die genannte Passage in den Tragenden Gründen wurde gestrichen.</p>	nein

			<p>denen EndoPredict und Prosigna gehören) beim nodal-positiven Mammakarzinom den älteren Tests der ersten Generation (Oncotype DX) überlegen waren, insbesondere bei der Langzeitprognose über 5 Jahre hinaus (Sestak et al., 2018).</p> <p>In dieser TransATAC-Vergleichsstudie betrug bei EndoPredict-Niedrigrisikopatientinnen mit 1 bis 3 positiven Lymphknoten das Fernmetastaserisiko innerhalb von 10 Jahren nur 5,6% (Sestak et al., 2018), ein Wert der in der o.g. in San Antonio präsentierten neuen Analyse in ABCSG6&8 bestätigt wurde (Filipits et al., SABCS2018), während bei Oncotype DX Niedrigrisikopatientinnen (RS<18) nach 10 Jahren 19,4% Fernmetastasen auftraten. Daher war eine diskordante Klassifikation beim Vergleich verschiedener Tests bei nodal-positiven Patientinnen in der OPTIMA-Prelim-Studie zu erwarten. Anders sah die Situation bei nodal-negativen Patientinnen aus. In der TransATAC-Studie zeigten sich wenig Unterschiede zwischen den verschiedenen Testverfahren bei Patientinnen ohne befallene Lymphknoten: Alle vier untersuchten Verfahren (inklusive Oncotype DX und EndoPredict) zeigten ein Risiko einer Fernmetastase nach 10 Jahren zwischen 3,0% und 6,6%.</p> <p><u>Vergleicht man die diagnostischen Leistungsdaten</u> von Oncotype DX in TAILORx und EndoPredict in den drei</p>		
--	--	--	--	--	--

			<p>klinischen Validierungsstudien ABCSG-6 und ABCSG-8 bei nodal-negativen Patientinnen, so ergeben sich, wie schon in der TransATAC-Vergleichsstudie, ebenfalls vergleichbare Ergebnisse:</p> <p>- Anteil der Patientinnen mit Niedrigriskoklassifikation: Oncotype DX (RS<25) (TAILORx): 86%; EPclin (ABCSG6&8): 78% (Anm.: da es sich um unterschiedliche Kohorten handelt, kann die Zahl nicht direkt miteinander verglichen werden, da diese vom Basalrisiko der Kohorte abhängt. Eine hohe Zahl an Niedrigrisikopatientinnen in TAILORx war zu erwarten, da mehr als 70 % der Patientinnen in TAILORx bereits klinisch ein niedriges Risiko aufwiesen). Fernmetastase-Risiko nach 10-Jahren der Niedrigrisikogruppen: Oncotype DX (<11/11-25): 3,2%/5,5%; EPclin: 4%.</p> <p>Somit ist das Fernmetastaserisiko der nodal-negativen Niedrigrisikopatientinnen nach 10 Jahren in der prospektiven Studie mit Oncotype DX und den prospektiv-retrospektiven Studien mit EndoPredict gleich. Darüber hinaus konnte die TAILORx-Studie die Ergebnisse aus den früheren prospektiv-retrospektiven Oncotype DX Studien NSABP-B14 und NSBP-B20 bestätigen, was eine klare <u>Bestätigung des Konzepts der prospektiv-retrospektiven Validierung von Biomarkern in archiviertem Gewebe</u></p>		
--	--	--	--	--	--

			<p>von Simon et al., 2009 darstellt. Außerdem zeigte, die TAILORx-Studie, dass Patientinnen mit RS<25 (ein RS von 25 entspricht einem Metastaserisiko nach 9 Jahren von ca. 9%), keinen signifikanten Benefit von einer Chemotherapie haben. Somit war ein signifikanter Chemotherapie-Benefit von EPclin Niedrigrisikopatientinnen, die ein Fernmetastaserisiko von <10% nach 10 Jahren haben, ebenfalls nicht zu erwarten, was in der neuen Analyse von Sestak et al., die in San Antonio vorgestellt wurde, auch bestätigt wurde. Da EndoPredict in drei unabhängigen klinischen prospektiv-retrospektiven Validierungsstudien vergleichbare Ergebnisse zeigte und diese Ergebnisse wiederum vergleichbar mit den Ergebnissen der TAILORx-Studie sind, ist aus unserer Sicht bei nodal-negativen Patientinnen eine Übertragung des Nutzenbelegs auf Basis der vorhandenen prospektiv-retrospektiven Studiendaten für EndoPredict ohne Zweifel möglich.</p> <p>Zusammenfassung: Aus unserer Sicht ist der Nutzen für EndoPredict - auf der Basis der vorhandenen Daten belegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bereits die publizierten Daten aus prospektiv-retrospektiven Studien zeigen mit einem LoE von 1B eine ausreichende diagnostische Leistungsfähigkeit für einen Nutzenbeleg, was durch nationale und internationale Leitlinien (AGO, S3, ESMO, ASCO, 		
--	--	--	---	--	--

			<p>NCCN) sowie durch das Britische NICE bestätigt wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neue, 2018 in San Antonio präsentierte und zur Publikation eingereichte Daten zeigen die gute diagnostische Leistungsfähigkeit nicht nur über 10, sondern auch über 15 Jahre, sowie die Fähigkeit von EndoPredict, den Chemotherapiebenefit vorherzusagen. - Die diagnostischen Leistungsdaten von EndoPredict in den prospektiv-retrospektiven Studien sind bei nodal-negativen Patientinnen in umfassender Weise mit den Leistungsdaten von Oncotype DX in TAILORx vergleichbar und TAILORx bestätigt wiederum die Leistungsdaten von Oncotype DX aus früheren prospektiv-retrospektiven Studien. 		
14.	Myriad	Die Qualität und der Nutzen von EndoPredict wird inzwischen von zahlreichen europäischen und außereuropäischen Gesundheitsbehörden / HTAs bestätigt.	<p>Allgemeine Kostenerstattung für EndoPredict gibt es bereits in zahlreichen Gesundheitssystemen in Europa und weltweit:</p> <p>a. Großbritannien: In seiner neuesten Empfehlung vom Dezember 2018 hat das NICE (Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer [DG34]) EndoPredict bei Patientinnen und Patienten mit ER+, HER2-, nodal-negativem Brustkrebs mit mittlerem klinischen Risiko empfohlen. Die Empfehlung ist gebunden an eine Aufnahme der Daten aller empfohlenen Genexpressions-tests in das Nationale Krebsregister. Somit wird EndoPredict im Laufe</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt	nein

			<p>des Jahres 2019 in Großbritannien allen Patientinnen im öffentlichen Gesundheitssystem (NHS) zur Verfügung stehen.</p> <p>b. Schweiz: In der Schweiz sind Multigenexpressionstests und damit auch EndoPredict seit dem 01.01.2015 im Leistungskatalog der obligatorischen Krankenversicherung enthalten. Die Erstattungspflicht wurde kürzlich zum 01.01.2019 bis zum 31.12.2023 verlängert.</p> <p>c. Frankreich: Alle Patientinnen haben über das RIHN („Référéntiel des actes Innovants Hors Nomenclature“) -Innovationsprogramm Zugang zu Genexpressionstests.</p> <p>d. USA: 90% der Patientinnen haben über private Krankenversicherungen oder über Medicare Zugang zu EndoPredict</p> <p>e. Kanada: Kostenerstattung für EndoPredict beim nodal-negativen Mammakarzinom in Ontario.</p>		
15.	Myriad	Nationale und internationale Leitlinien sowie Expertengremien bestätigen den Nutzen von EndoPredict.	<p>Die Anwendung von EndoPredict und anderer Genexpressionstests wird durch folgende nationalen und internationalen Leitlinien und Expertengremien bei Patientinnen empfohlen, bei denen durch konventionelle Prognoseparameter keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie getroffen werden kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ESMO 2015, 	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt</p> <p>Maßgeblich für die Beurteilung des Nutzens einer Methode gem. § 135 Abs. 1 SGB V ist das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte (z.</p>	nein

			<ul style="list-style-type: none"> - ASCO 2016, - S3 2017, - EGMT 2017, - St. Gallen 2017, - DGHO, 2018 - AGO 2018, - im Oktober 2018 hat NCCN EndoPredict in seine Empfehlung für das nodal-negative und nodal-positive Mammakarzinom aufgenommen. 	<p>B. Morbidität, Mortalität und Lebensqualität) nach Möglichkeit unter Berücksichtigung definierter klinisch relevanter Veränderungen, das durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen ist. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe 1 (z.B. RCT) sein. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigen Evidenzstufe. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch – zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe abgewichen wird (2. Kap. § 13 Abs. 2 VerfO).</p>	
16.	Myriad	<p>Myriad befürchtet durch den Beschlussentwurf vom 19.12.2018 zusätzliche negative Auswirkungen auf die Leistungserbringung im Rahmen anderer Versorgungsformen und bittet um Klarstellung, d.h. zumindest Bestätigung der aktuellen Rechtsposition.</p>	<p>Der Beschlussentwurf vom Frühjahr 2018 bot als klar formulierte Perspektive eine Aussetzung des Beschlusses bis zum 31.12.2023 und damit auch die Möglichkeit weiterhin Selektivverträge nach § 140a SGB V abzuschließen.</p> <p>Der Beschlussentwurf vom 19.12.2018 ist in Bezug auf EndoPredict weder ein Aussetzungsbeschluss, noch explizit als negativer Beschluss zu erkennen. Eine Beschlussfassung unter Zuhilfenahme von § 7 Abs.4 Verf.O erscheint uns letztlich nicht zielführend, da dadurch die Beantwortung einer Frage verzögert wird, die bei Würdigung auch der neuen Studiendaten zeitnah positiv erfolgen könnte, ohne dass ein neues Verfahren angestrengt werden müsste</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt</p>	nein

			<p>bzw. der G-BA aus eigenem Recht tätig wird.</p> <p>Wäre es hingegen zumindest möglich die Beobachtungspflicht des G-BA in Form eines positiven Prognoseentscheides (Prof. Hecken 15.11.18) über Befristungen und Evaluationsauflagen zur Sicherstellung fortschreitender Evidenz zu formulieren (wie es in anderen Bereichen durch den G-BA auch ohne explizite gesetzliche Regelung geschieht), so könnte in diesem Rahmen zeitnah eine Lösung erfolgen, die der G-BA jederzeit wieder korrigieren könnte.</p> <p>Ein solches Vorgehen würde einerseits der vorhandenen Evidenz, wie sie etwa in UK, der Schweiz und in Frankreich anerkannt wird, Rechnung tragen und andererseits auch die z.Z. davon differierende Bewertung der Evidenz durch das IQWiG berücksichtigen.</p> <p>a. Mit einer solchen aktiven Form der Beobachtungspflicht würde der G-BA sicherlich helfen die Patientenversorgung sicherzustellen.</p>		
17.	Myriad	<p>Vor dem Hintergrund der neuen Studienlage sowie der aus unserer Sicht schwierigen Rechtsfragen bzw. der Fragen zur tatsächlichen Verfügbarkeit, bittet Myriad den aktuellen Beschlussentwurf der neuen Studienlage anzupassen und dahingehend abzuändern, dass EndoPredict zumindest unter Befristungen und Beauftragungen ebenfalls ein Nutzen zuerkannt wird.</p>	<p>Im Einzelnen:</p> <p>1. Zwar kann Oncotype Dx auf Basis des IQWiG-Addendum positiv bewertet werden; dies gilt jedoch nur für den Test in der aktuellen Form, wie er auch in TAILORx verwendet wurde. Da dieser jedoch zentral als laborärztliche Leistung in den USA erbracht wird, begegnet eine Erstattung in Deutschland schweren</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt</p> <p>In dem zum Stellungnahmeverfahren vorgelegten Beschlussentwurf wurde in § 3 Abs. 2 bereits formuliert:</p>	ja

			<p>rechtlichen Bedenken des Bundesversicherungsamtes (BVA). In jüngster Zeit hat der Hersteller seine frühere Ankündigung, ein neues Labor innerhalb der EU zu eröffnen, nicht mehr wiederholt. Stattdessen wird ein künftiges Angebot eines Oncotype DX – Testkits vage für 2020 angekündigt. Nach der Beschlussvorlage des G-BA würde die vorhandene Evidenzlage für den heutigen Test (Zentrallabor) einfach auf ein noch gar nicht vorhandenes und in keiner Studie validiertes Oncotype DX-Testkit übertragen. Dieses Vorgehen erstaunt angesichts der üblichen Evidenzkriterien des G-BA, der damit eine Evidenzvermutung ausspricht. Zumindest müsste ein solcher Beschluss befristet und mit der Auflage einer Studie zur Vergleichbarkeit des Test-Kits mit der Zentrallaborlösung versehen werden.</p> <p>2. Für EndoPredict könnte der G-BA einen vorläufigen Nutzen auf Basis der aktuell verfügbaren Evidenz anerkennen und diese Entscheidung ebenfalls befristen und mit Auflagen, möglicherweise auch zur Erbringung weiterer Evidenz, versehen.</p> <p>Dies könnte geschehen durch:</p> <p>a) Einen Auftrag des G-BA an das IQWiG zur Neubewertung der aktuellen Studienlage und anschließendem Monitoring der innerhalb eines</p>	<p>„Die vorstehenden Entscheidungen lassen die rechtlichen Voraussetzungen eines zulässigen Einsatzes biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom im Übrigen unberührt“</p> <p>Diese Formulierung bleibt in nur leicht veränderter Form in § 3 Abs. 3 (neu) erhalten:</p> <p>„Die Regelungen dieser Nummer XX lassen die rechtlichen Voraussetzungen eines zulässigen Einsatzes biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom im Übrigen unberührt.“</p>	
--	--	--	---	--	--

			<p>Befristungszeitraumes neu eingehenden Studienergebnisse.</p> <p>b) Das Einbringen von Daten aus der Versorgungspraxis in ein zu schaffendes Genexpressionsregister für alle Tests, wodurch auch weitere Vergleiche der Leistungsfähigkeit der einzelnen Tests untereinander möglich wären. Das Register wäre vergleichbar dem Register in Großbritannien, an das die NICE-Empfehlung geknüpft ist oder dem SIMOSEIN-Register in Frankreich. Dort sind inzwischen über 1.500 Patientinnen eingetragen, die im Rahmen des RHN-Programmes mit EndoPredict getestet wurden.</p> <p>c) Zur Sicherstellung der Versorgungsqualität könnte die Anwendung von Biomarkern auf zertifizierte Brustzentren begrenzt werden und Auflagen für die qualifizierte Information von Patientinnen sowie die Dokumentation der Entscheidungsfindung im Rahmen der Tumorboards gemacht werden.</p> <p>Mit einer solchen Entscheidung würde aus unserer Sicht die Rechts- und Versorgungssicherheit innerhalb des Methodenbewertungsverfahrens vollumfänglich erreicht werden und zugleich eine Monopolbildung bei den hier in Rede stehenden Genexpressionstests verhindert werden.</p>		
18.	DGP/B DP	1. Als Gründe für die Ablehnung sind aus wissenschaftlicher Sicht zu nennen:	Das Ergebnis des IQTIG [sic!]-Abschlussberichtes (Stand 27.10.2016), in dem für keinen der Tests eine Empfehlung ausgesprochen werden	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein

			<p>konnte, basierte im Wesentlichen auf den Auswertungskriterien des IQWiG. Diese sind für die Arzneimittelbewertung passend und nicht ohne Weiteres auf die Methodenbewertung übertragbar, weshalb sie in anderen international anerkannten evidenzbasierten Leitlinien (ASCO, NICE, S3-Leitlinien) nicht angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es wurden nur Studien in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn Tumorproben von mindestens 70 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen verfügbar waren. Diese Forderung lässt sich nicht aus der Literatur ableiten und trug wesentlich dazu bei, dass nur 2 von 19 Studien, die in den ASCO Biomarker Guidelines berücksichtigt wurden, in der IQWiG-Entscheidung einbezogen wurden. - Testkombinationen, die sowohl molekulare als auch klinische Faktoren zu einem gemeinsamen Score kombinieren, wurden nicht betrachtet, z. B. EPclin, ROR-T, ROR-PT. Dies ist nicht nachvollziehbar, da diese Kombinationen den rein molekularen Tests vor allem bei nodalpositive Patientinnen und späten Metastasen überlegen sind (Überblick siehe [1]). - Als Grenze zwischen niedrigem und hohem Risiko wurden für das Auftreten von Metastasen nach 10 Jahren nicht, wie international üblich, 10 %, sondern 5 % festgelegt. 	<p>Siehe zum IQWiG-Abschlussbericht unter Nr. 10 in diesem Abschnitt</p>	
--	--	--	---	--	--

			<ul style="list-style-type: none"> - Im Gegensatz zum IQWiG wird in verschiedenen international anerkannten, aktuellen evidenzbasierten Leitlinien nicht nur der Oncotype DX empfohlen, sondern auch weitere Tests: - S3-Leitlinie [1]: Methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest (ohne Nennung eines bestimmten Produktnamens) - ASCO [2]: Oncotype, Endopredict, Prosigna, Mammaprint (bei klinischem hohem Risiko gemäß MINDACT-Studie) - NICE [3]: Oncotype, Endopredict, Prosigna - Die TAILORx-Studie, die in dem IQWiG-Addendum (Stand: 05.09.2018) dahingehend bewertet wurde, dass sie einen Nutzen des Oncotype DX belegt, weist erhebliche Mängel auf, die begünstigen haben könnten, dass eine Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie gezeigt wurde. Damit besteht die Gefahr, dass das Rezidivrisiko zumindest eines Teils der Patientinnen, die auf dem Boden der Ergebnisse der TAILORx-Studie keine Chemotherapie erhalten werden, erhöht wird. Folgende Mängel sind hier zu nennen und werden in den Versionen von KBV und GKV teilweise auch erwähnt: - Bei 93 % der Pat., die eine adjuvante Chemotherapie in dem Arm C erhielten, handelte es sich nicht 		
--	--	--	--	--	--

			<p>um eine CTx nach aktuellem Standard.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Einschlusskriterien der Studie sahen keine Selektion durch konventionelle klinisch-pathologische Risikoparameter vor bzw. forderten nicht, dass nur Patientinnen eingeschlossen wurden, bei denen aufgrund klinischer und pathologischer Kriterien die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Therapie nicht eindeutig getroffen werden konnte. Dementsprechend wurden vermutlich überproportional viele Patientinnen eingeschlossen, die aus heutiger Sicht (z. B. unter Einbeziehung von Ki67, wie in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen) ein geringes klinisches Rezidivrisiko aufwiesen. - In der Gruppe mit „intermediärem Risiko“ wurden durch die Grenzwertverschiebungen für die Einteilung der Risikogruppen vom ursprünglichen Recurrence Score (RS) 18-31 auf RS 11-25 vermutlich Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko angereichert. Als Hinweis hierfür kann angeführt werden, dass 73 % der Patientinnen in diesem Arm gemessen an Tumorgroße und Grading ein niedriges klinisches Risiko aufwiesen. Dies bietet auch eine Erklärung für die Beobachtung, dass 18,4 % der Pat., die in den ARM C (mit CTx) randomisiert wurden, keine CTx erhalten haben. 		
--	--	--	---	--	--

			<ul style="list-style-type: none"> - Auch unter Zuhilfenahme der OPTIMA Prelim Studie (die in den Anlagen 2 und 3 erwähnt wird), die unterschiedliche Risikobewertungen bei einem Teil der Patientinnen durch die verschiedenen Tests zeigt, lässt sich nicht ableiten, dass die anderen Tests dem Oncotype DX in ihrer prognostischen Wertigkeit bei nodal-negativen Mammakarzinomen unterlegen sind. Die Übertragung der OPTIMA prelim-Ergebnisse auf das Kollektiv der TAILORx-Studie ist nicht zulässig. Als Argument ist anzuführen, dass die Einschlusskriterien in der OPTIMA Prelim Studie anders als in der TAILORx-Studie, mindestens 1-9 befallene Lymphknoten oder eine Tumorgöße über 3 cm einschlossen. <p>Die Ergebnisse der TAILORx Studie lassen nicht den Schluss zu, dass andere standardisierte und validierte Tests nicht gleichwertig zu Oncotype DX sind.</p>		
19.	DGP/B DP	2. Die Versorgung der Patientinnen würde durch den vorliegenden Beschluss nicht verbessert:	<ul style="list-style-type: none"> - Derzeit ist eine Leistungserbringung des Oncotype DX in Deutschland nicht möglich, da der Test weltweit nur in einem firmeneigenen Labor in den USA (Redwood City, CA) durchgeführt wird. - Der Test hat keine CE-Kennzeichnung. - Die bestehende Versorgungssicherheit wird gefährdet, da O-DX nur den kleineren Teil der in 	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zu den rechtlichen Voraussetzungen unter Nr. 17 in diesem Abschnitt</p>	nein

			<p>Deutschland eingesetzten Tests abdeckt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der G-BA Beschluss stellt den Fortbestand der Regelungen in der ASV und in den IV- Verträgen infrage. Es entsteht Rechtsunsicherheit, wenn der G-BA eines der Verfahren hervorhebt. Die intermediäre Risikogruppe, für die der Genexpressionstest als Entscheidungshilfe notwendig ist, setzt sich aus Patientinnen mit 0-3 befallenen Lymphknoten zusammen. Die Beschränkung der Zulassung auf nodal negative Patientinnen entspricht nicht den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen (MammaPrint [4], Prosigna [5], EndoPredict [6]) und der medizinischen Praxis. Die bestehende Versorgungssituation könnte sich verschlechtern. 		
20.	DGP/B DP	3. Bei der Zulassung eines Produkts oder der Zulassung unter Verwendung der Beschreibung seiner wesentlichen Charakteristika, bleibt es faktisch bei der Auswahl eines Produkts, was zu unerwünschten Auswirkungen führt:	<ul style="list-style-type: none"> - Monopolisierung <p>Monopole sind ineffizient und teuer. Das geht nicht nur zulasten des Gesundheitssystems, es mindert auch den Zwang, sich um Effizienz und gute Qualität der Produkte zu bemühen. Dadurch wird auch Eigenherstellung verhindert, die oft zu Preisreduktion und zur Anpassung an aktuelle wissenschaftliche Forschung führt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beschränkung der freien Wahl der Methode <p>Die freie Wahl der Methode ist eine der zentralen Verantwortungen ärztlichen Handelns. Die Methodenfreiheit des</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Nach gesetzlichem Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses durch § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V und entsprechend dem vorliegenden Antrag prüft der Gemeinsame Bundesausschuss die Anwendung von Biomarkern im Vorfeld einer Chemotherapie bei Brustkrebs als Methode und damit nicht die einzelnen Produkte, welche im Rahmen dieser Methode zur Anwendung kommen können.</p> <p>Die Anerkennung einer Methode setzt die hinreichenden Nutzenbelege voraus.</p>	nein

			<p>Arztes ist zudem eine Voraussetzung für medizinischen Fortschritt und berücksichtigt das Selbstbestimmungsrecht der PatientInnen. In freier Tumorboardentscheidung sollte jeder der nahe beieinanderliegenden Genexpressionstests eingesetzt werden können. Voraussetzung ist die Testdurchführung durch ÄrztInnen in methodischer Eigenverantwortung und Haftung.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serie von Produktbewertungen wird ausgelöst <p>Die Zulassung nur eines Algorithmus erfordert für jede neue Kombination, und vor allem für jede neue Entität, weitere Zulassungen. Es sind viele weitere Genexpressionstests in Vorbereitung.</p> <p>Abschließende Bewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle Varianten der Beschlussvorlage sind nicht akzeptabel. Eine Aussetzung der Entscheidung, mit Begründung zu erwartender Studienergebnisse, sollte NICHT angestrebt werden. Vielmehr muss der Unterausschuss erneut beauftragt werden, aufgrund der eingegangenen Stellungnahmen eine neue Beschlussvorlage ggf. unter erneuter Beauftragung des IQWiG vorzubereiten. 	<p>Ist zu besorgen, dass ohne eine spezifische Beschreibung der Methode und den qualitativen Anforderungen an ihre Erbringung der Nutzen sich nicht in gleicher Weise einstellt, wie in den der Anerkennung zugrunde gelegten Studien belegt, hat er nach eigenem Ermessen die Methode und ihre Qualitätssicherung spezifisch zu regeln (vg.: BSG, Urteil vom 30.01.2002, Az.: B 6 KA 73/00 R, Rn. 24). Deshalb verlangt § 135 Abs. 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V insbesondere Regelungen für „die apparativen Anforderungen [...], um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern“. Es obliegt deshalb dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach eigenem Ermessen die Methode Biomarker so zu spezifizieren, dass das in Studien belegte Vorgehen sich auch in der Anwendung der GKV-Versorgung widerspiegelt und mögliche Abweichungen (z. B. durch die Verwendung von anderen Produkten) den Nutzen der Methode nicht als solchen in Frage stellen. Dabei hat er auch zu berücksichtigen, dass bei den zur Anwendung kommenden Produkten Weiterentwicklungen möglich und gewünscht sind.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5</p>	
21.	Agenda	Wir sind nicht einverstanden, dass der G-BA sich dafür entscheidet, nur RCTs als ausreichenden Beweis zu prüfen.	Randomisierte kontrollierte Studien können als ultimativer Beweis angesehen werden, aber wir halten es für angemessen, dass G-BA nicht nur RCTs,	Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.	nein

			<p>sondern auch die zusätzlichen Beweise für seine endgültige Entscheidung berücksichtigt. Für Biomarker können die IB-Erkenntnisse durch Veröffentlichung von retrospektiven Analysen archivierter Proben aus randomisierten Studien erreicht werden; die IB-Erkenntnisse können auch mit positiven Ergebnissen aus zwei retrospektiven prospektiven Studien erreicht werden, die ursprünglich nicht zur Bewertung des Nutzens des Biomarkers konzipiert wurden (Simon <i>et al.</i>, JNCI 2009).</p> <p>IQWIG ignorierte alle relevanten Studien, die beispielsweise bewiesen, dass der Einsatz von Biomarker-Assays zu einer einheitlicheren Behandlung der Patienten führt und das Vertrauen in Behandlungsentscheidungen sowohl der Patienten als auch ihrer Ärzte erhöht.</p> <p>So erhöhte MammaPrint beispielsweise die interinstitutionelle Vereinbarung in der Behandlungsberatung (Chemotherapie oder keine Chemotherapie) von 51% auf 75% (Cusumano <i>et al.</i>, 2014). In Deutschland registrierte die WSG PRIME-Studie (<i>PRospective study to measure the Impact of MammaPrint on adjuvant treatment in hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer patients</i>) zwischen April 2014 und März 2015 in 27 Zentren 452 Patienten und zeigte, dass MammaPrint die von den Ärzten beabsichtigten Behandlungsentscheidungen bei 28% der Patienten verän-</p>	<p>Siehe zur Bewertung von Unterlagen durch den G-BA unter Nr. 15 in diesem Abschnitt Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt</p>	
--	--	--	--	--	--

			<p>derter). Das erhöhte Vertrauen des Arztes in die Behandlungsempfehlung vor und nach dem Test war in beiden Risikogruppen besonders ausgeprägt ($p \leq .001$). Der Prozentsatz der Ärzte, die volles oder hohes Vertrauen in ihre Behandlungsempfehlungen haben, stieg insgesamt von 69% Prä-Test auf 85% nach Erhalt der MammaPrint-Testergebnisse (Würstlein <i>et al.</i>, Cancer Research 2017).</p>		
22.	Agenda	<p>Abschließend möchten wir aus Sicht des Patienten auf die Einschlusskriterien für Studien aus der Bewertung durch den G-BA kommentieren.</p>	<p>Abschließend möchten wir aus der Sicht des Patienten kommentieren. Die Forderung des G-BA, dass das IQWiG nur prospektiv randomisierte Kontrollstudien mit einer 10-jährigen Nachbeobachtung auswertet, schränkt den Fundus an Evidenz für genomische Tests stark ein. Es ist für Patienten nicht von Vorteil, 15 Jahre von der Entwicklung eines Tests bis zur endgültigen Zulassung zu warten, wenn die Technologie bereits in gut durchdachten Nicht-RCT-Studien Vorteile gezeigt hat. Die Notwendigkeit einer langfristigen Nachbeobachtung und eines eingeschränkten Studiendesigns behindert die weitere Entwicklung der Diagnostik. Mit der rasanten Entwicklung der Genomik und Diagnostik ist es nicht nachhaltig, Beweise aus retrospektiven Studien oder prospektiven neo-adjuvanten Studien mit Ersatzendpunkten wie der pCR auszuschließen.</p>	<p>Siehe zum IQWiG-Abschlussbericht unter Nr. 10 in diesem Abschnitt.</p>	<p>nein</p>

			<p>Die Diagnostik kann nicht mehr mit traditionellen Standards wie bei Arzneimitteln bewertet werden, da der Wert, den die Diagnostik bietet, anders ist. Die Patienten verdienen Zugang zu den besten Behandlungsmöglichkeiten und die am besten geeigneten diagnostischen Informationen, um fundierte Entscheidungen über ihre Behandlung zu treffen.</p> <p>Empfehlung von MammaPrint in internationalen Richtlinien und hohe Adhärenz der behandelnden Ärzte zu den MammaPrint-Ergebnissen in Entscheidungsfindungs-Studien sagen eine Deeskalation der Chemotherapie-Verschreibung und eine veränderte Behandlung mit endokriner Therapie voraus. Basierend auf den vorgestellten Studien (und weiteren unterstützenden Daten), liefert MammaPrint zusätzliche Informationen über Tumorbilogie und -verhalten, die die Behandlungsentscheidungen der Ärzte beeinflussen können. Eine reduzierte Verabreichung von Chemotherapie (unterstützt durch MINDACT-Daten und andere Studien) führt zu einer besseren Lebensqualität, einer geringeren Prävalenz von Nebenwirkungen, und einer Senkung der Gesundheitskosten.</p>		
23.	BÄK	<p><i>Text aus Anschreiben:</i></p> <p>Die BÄK nimmt zum Beschlussentwurf wie folgt Stellung:</p> <p>Die Bundesärztekammer hatte die damalige Einschätzung des G-BA</p>		Die Stellungnahme bestärkt das vorliegende Beschlussvorhaben.	nein

	<p>(und auch des IQTIG), dass die Evidenzlage für den Einsatz von biomarkerbasierten Tests als Entscheidungshilfen für die Durchführung oder den Verzicht auf Chemotherapie verbesserungsbedürftig ist, geteilt und darauf hingewiesen, dass in Expertenkreisen gleichfalls Konsens über den dringenden Forschungsbedarf für die weitere Untersuchung und klinische Validierung bestünde. Die Bundesärztekammer hatte ferner zum Ausdruck gebracht, die damals beabsichtigte Aussetzung der Entscheidung des G-BA bis Ende 2023 nicht als unverrückbare Frist aufzufassen, sondern im Interesse der Handlungssicherheit für die betroffenen Patientinnen und die behandelnden Ärztinnen und Ärzte zügig auf Anzeichen einer veränderten Studienlage zu reagieren. Daher begrüßt die Bundesärztekammer die rasche Einbeziehung der aktuellen Studienergebnisse und die daraus abgeleitete zeitnahe Erstellung der Beschlussentwürfe durch den G-BA. Die molekulare Diagnostik, insbesondere mittels Genexpressionsanalysen, kann über konventionelle klinisch-pathologische Parameter hinaus zusätzliche wichtige Informationen liefern und hat großes Potential, dazu beizutragen, eine Übertherapie bzw. die Wahl einer Chemotherapie mit ihrer nicht unbeträchtlichen Rate an unerwünschten Nebenwirkungen vermeiden zu helfen.</p>			
--	---	--	--	--

24.	DGHO	<p><i>Text aus Anschreiben:</i></p> <p>1. Zusammenfassung Wir begrüßen die Änderung der Richtlinie zu Methoden der vertragsärztlichen Versorgung. Hiermit werden biomarkerbasierte Tests beim primären, Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt.</p> <p>Die wissenschaftliche und die gesundheitspolitische Diskussion sind damit nicht abgeschlossen. Besonders relevant sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Regeln beim Transfer von Tumormaterial an kommerzielle Laboratorien im Ausland, einschl. Datensicherheit und Datenschutz - Weiterer Forschungsbedarf bei prädiktiven Biomarkern <ul style="list-style-type: none"> o Ausweitung der Entscheidungshilfe auf weitere Patientengruppen <p>Identifikation der optimalen Biomarker-Panels</p>		<p>Die Stellungnahme bestärkt das vorliegende Beschlussvorhaben.</p> <p>Siehe zum Datenschutz unter Nr. 7 in diesem Abschnitt</p>	ja
25.	DGHO	<p>2. Beschlussentwurf und Tragende Gründe Genexpressionstests werden seit mehr als 15 Jahren beim frühen Mammakarzinom evaluiert. Basis des Einsatzes in der Praxis ist eine Reihe von klinischen Studien, in denen übereinstimmend gezeigt wurde, dass Patientinnen mit einem</p>		<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p>	nein

	<p>HR-positiven Mammakarzinom und hohem klinischem, aber niedrigem genomischem Risiko nicht oder altersabhängig nur in geringem Ausmaß von adjuvanter Chemotherapie profitieren. Die Mehrzahl der Studien wurde retrospektiv oder prospektiv-retrospektiv durchgeführt, MINDACT und PlanB waren die ersten großen, prospektiven Studien [1].</p> <p>Der G-BA hatte das IQWiG bereits im April 2014 mit einer Bewertung der biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie beauftragt. Im Abschlussbericht des IQWiG vom Oktober 2016 wurde zusammenfassend festgestellt, dass kein Anhaltspunkt für den Nutzen bzw. Schaden einer solchen Strategie besteht [2]. In Deutschland gehört die Kostenübernahme bisher nicht zu den Regelleistungen der gesetzlichen Krankenkassen und wird im Einzelfall auf Antragsstellung entschieden. Mit der Publikation von Ergebnissen der TAILORx-Studie liegen seit Juni 2018 Daten einer großen, prospektiv randomisierten Studie zum prädiktiven Wert einer Genexpressionsanalyse bei Patientinnen mit HR-positivem, nodal negativem Mammakarzinom vor [1, 3]. Die Ergebnisse zeigen, dass bei Patientinnen mit erhöhtem klinischen Rezidivrisiko, aber niedrigem oder intermediärem genomischen Risiko</p>			
--	---	--	--	--

		eine endokrine Therapie der Kombination von endokriner und Chemotherapie nicht unterlegen ist. Der G-BA beauftragte das IQWiG daraufhin mit einem Addendum zum vorherigen Abschlussbericht. Darin wurde im September 2018 der Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie erkannt, bezogen auf den Test Oncotype DX [4].			
26.	DGHO	<p>3. Integration der molekularen Diagnostik in den Gesamtprozess der Tumordiagnostik</p> <p>Die Bestimmung des Rezidivrisikos mittels Oncotype DX setzt die Einsendung von Tumorgewebe an ein zentrales Labor von Genomic Health® voraus. Die Prozedur ist etabliert, markiert aber auch den Weg in eine neue Form der molekularen Diagnostik durch Überlassung von Tumormaterial und Delegation der Analyse an einen externen, kommerziellen Anbieter.</p> <p>In einem aktuellen Positionspapier haben wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften aus der Onkologie Eckpunkte für die Integration der molekularen Diagnostik in den gesamten Prozess der Diagnostik publiziert [5]. Die Fachgesellschaften fordern in ihrem Positionspapier vom 16. Januar 2019, dass die Durchführung molekularer Diagnostik in den standardisierten, Leitlinien-konformen Ablauf der onkologischen Diagnostik integriert sein muss. Dieser beginnt mit der</p>		Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.	nein

		<p>gezielten Indikationsstellung, reicht über die sichere mikroskopische Identifikation von Tumorgewebe, und die zielgerichtete Auswahl des korrekten Untersuchungsverfahrens, über die qualifizierte Analyse einschl. der Teilnahme an Qualitätssicherungsmaßnahmen bis zur umfassenden Diskussion der Ergebnisse im Tumorboard.</p> <p>Eine umfassende Auseinandersetzung mit der zentralisierten molekularen Tumordiagnostik durch kommerzielle Anbieter findet sich im Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Pathologie vom August 2018 [6].</p>			
27.	DGHO	<p>4. Weiterentwicklung von Biomarkern</p> <p>Zur Abschätzung des Rezidivrisikos beim frühen Mammakarzinom stehen in Deutschland mehrere Tests zur Verfügung (in alphabetischer Reihenfolge): Breast Cancer Index®, Endopredict®, MammaPrint®, Oncotype DX® und Prosigna® (PAM50). Die Tests verwenden nicht dieselben Gene und Algorithmen. Die methodische Aufarbeitung und die prognostische Aussagekraft sind unterschiedlich [7], auch die Qualität der klinischen Studien. Die Kosten für diese Tests werden zum Teil übernommen.</p> <p>Offene Fragen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Können prädiktive Biomarker auch bei jüngeren Patientinnen zur Entscheidung 		<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt</p>	nein

		<p>für oder gegen eine Chemotherapie eingesetzt werden?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kann auch bei anderen Patientinnen mit hohem klinischem Rezidivrisiko, aber niedrigem genomischem Risiko, auf die Chemotherapie verzichtet werden? - Welches ist der beste, prädiktive Test für die jeweilige Fragestellung? Hier sind auch indirekte Vergleiche auf der Basis prospektiv erhobener Daten denkbar. <p>Wie können kombinierte Risiko-Scores entwickelt und validiert werden.</p>			
28.	Nano-String	<p>Die Empfehlungen des G-BA unterscheiden sich sehr stark von den internationalen Behandlungsrichtlinien (ASCO, ESMO, St. Gallen Consensus Panel) und der kürzlich abgeschlossenen Überprüfung dieser Produktklasse durch das National Institute of Health and Care Excellence (NICE) in Großbritannien.¹</p>	<p>Da in dem Entwurf des Beschlusses des G-BA unter anderem die Unterschiede zwischen dem IQWiG-Bericht und den ASCO-Behandlungsrichtlinien erörtert werden, werden wir uns auf die Unterschiede zwischen dem IQWiG-Bericht und dem kürzlich veröffentlichten NICE-Leitfaden konzentrieren.</p> <p>Erstens wurden in der NICE-Prüfung 153 Veröffentlichungen als relevant erachtet im Gegensatz zu nur drei vom IQWiG.¹</p> <p>Das NICE identifizierte vier verschiedene Studientypen, die als relevant eingestuft wurden für die Beantwortung der klinischen Frage. Wir ermutigen das IQWiG, bei der Durchführung von Evidenzprüfungen für nicht-pharmazeutische Produkte, bei denen Endpunkte und Evidenzstandards nach wie vor ein Diskussionspunkt zwischen</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Bewertung von Unterlagen durch den G-BA unter Nr. 15 in diesem Abschnitt</p>	nein

			<p>Ärzten und Richtlinienausschüssen sind, einen flexibleren Ansatz zur Bewertung der vorliegenden Studien in Betracht zu ziehen.</p> <p>Im Einzelnen hat NICE acht Datensätze identifiziert, die die Prognoseleistung des Prosigna-Tests belegen. Fünf der Datensätze umfassten Patientinnen mit endokriner Therapie allein und lieferten Informationen von über 5.500 Patientinnen. Das Prosigna Testergebnis fügte hierbei den klinisch-pathologischen Faktoren in multivariaten Analysen in allen Studien bei nodal-negativen Patientinnen signifikante unabhängige Prognoseinformationen hinzu.</p> <p>Die NICE-Analyse berücksichtigte sorgfältig die zugrundeliegenden klinisch-pathologischen Faktoren der Patientinnen, während das IQWiG diese Faktoren nicht berücksichtigte. Die klinischen Einschätzungen und die Kosten-Nutzen-Schätzungen variierten erheblich in Patientensubgruppen, die durch klinisch-pathologische Faktoren und algorithmische Bewertungen definiert wurden. Weitere Informationen zum Vergleich des Risikos eines Fernrezidivs nach Risikogruppe für jeden Test, getrennt nach Kategorien der klinisch-pathologischen Faktoren (ermittelt durch den Nottingham Prognostic Index, NPI), finden Sie in Tabelle 124 des NICE Diagnostic Assessment Report. ² Daher entschied sich NICE, die Erstattung nur für EndoPredict, OncoTypeDX, and Prosigna bei nodal-negativen Patienten zu empfehlen, bei denen ein mittleres Rezidivrisiko besteht,</p>		
--	--	--	--	--	--

			<p>dass durch einen validierten Algorithmus definiert wird, der auf klinisch-pathologischen Faktoren, wie beispielsweise dem Nottingham Prognostic Index oder PREDICT, basiert. In den NICE-Leitlinien wurde festgestellt, dass die Beweise für einen unterschiedlichen relativen Behandlungseffekt nach Risikogruppen aufgrund des Risikos einer möglichen Verzerrung schwach sind. ¹ Siehe auch Abschnitt 5.5 der NICE-Anleitung 34, die ebenfalls in Anhang B zu finden ist. Der prognostische Effekt jedes Tests bestimmte dann den berechneten klinischen Nutzen. Für die angegebene Population führte die Verwendung von Prosigna zu einem QALY-Gewinn gegenüber der Praxis in England ohne einen Test von 0,06, der größte Gewinn aller Tests. Die Verwendung von OncotypeDX reduzierte die QALY-Werte im Vergleich zur Standardpraxis in England ohne Verwendung eines Tests (-0,01).</p> <p>Da NICE die Testung nur bei nodal-negativen Patientinnen mit mittlerem Risiko eines Fernrezidivs empfiehlt, stellte es fest, dass die TAILORx-Studie³ hierfür nur begrenzt aussagekräftig ist, da nur 24% der in die Studie aufgenommenen Patientinnen mit der vorgesehenen Patientenpopulation übereinstimmten. Weitere Informationen zur Diskussion des Ausschusses bezüglich der TAILORx-Studie finden Sie in Abschnitt 5.6 der NICE Diagnostic Guidance 34, die ebenfalls in Anhang B zu finden ist. ¹</p>		
--	--	--	--	--	--

			Insgesamt stellt der NICE-Leitfaden einen sehr anspruchsvollen Ansatz für die Analyse dieser Prognosetests dar, indem die in Frage kommenden Patientinnen in Untergruppen eingeteilt werden. Bei jeder Untergruppe wurde die hierfür gängige aktuelle Praxis berücksichtigt, und zusätzlich zur klinischen Nutzenanalyse wurde jeweils eine Kosten-Nutzen-Analyse hinzugefügt.		
29.	Nano-String	Die Verwendung der OPTIMA-Vorstudie zur Ermittlung der verschiedenen Risikogruppenzuweisungen durch die verschiedenen Tests ist unangemessen und potentiell irreführend.	Über 75% der Patientinnen, die in die OPTIMA Prelim-Kohorte eingeschlossen waren, hatten einen oder mehrere positive Lymphknoten (63,6% 1-3 positive Lymphknoten, 13,9% 4-9 positive Lymphknoten und weitere 3,6% der Patienten mit positiver Sentinel-Knoten-Biopsie) und spiegelten somit nicht die in den G-BA-Empfehlungen genannten Patientinnen wider (nur nodal-negative Patientinnen). In Anhang D finden Sie die Tabelle der Einschlusskriterien der Patientinnen für die OPTIMA-Vorstudie. Der NICE-Leitfaden identifizierte Unterschiede in der Prognoseleistung der verschiedenen Tests und in den Wahrscheinlichkeiten der Risikogruppierungen in Subgruppen der Patientinnen, die durch klinisch-pathologische Risikofaktoren definiert wurden. ^{1,2} Das IQWiG ließ außerdem außer Acht, dass die verschiedenen Tests unter Verwendung verschiedener Gewebeabschnitte eines einzelnen Tumors durchgeführt wurden, was aufgrund der Tumorerheterogenität zu verschiede-	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zum IQWiG-Abschlussbericht unter 10 in diesem Abschnitt Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt	nein

			<p>nen Ergebnissen führen kann. Außerdem gelten für Tests ohne CE-Kennzeichnung oder FDA-Clearance, wie dem Oncotype DX, keine verbindlichen Vorgaben zur Charakterisierung der Scorevarianz in Verbindung mit der Verwendung bestimmte Gewebeabschnitte. Das Fehlen von Daten zur Gewebevarianz wirft somit Probleme bei der Interpretation der OPTIMA-Vorstudie auf.</p> <p>Die analytischen Validierungsstudien zur CE-Kennzeichnung und der FDA-Clearance von Prosigna wurden in einem von Experten begutachteten Journal veröffentlicht⁵, in dem 43 Brusttumorblöcke verwendet wurden, um die mit verschiedenen Gewebeabschnitten verbundene Varianz festzustellen. Im Vergleich dazu ist die einzige für OncotypeDX publizierte Evidenz in dem Manuskript der NSABP B14 Validierungsstudie enthalten, in der Geweblocks von zwei Patientinnen genutzt wurden, um die Varianz der verschiedenen Gewebe zu belegen.⁶</p>		
30.	Nano-String	Wir fordern dazu auf, die Ergebnisse TransATAC ⁷ Studie zu berücksichtigen.	Wir nehmen zur Kenntnis, dass das IQWiG den Schwellenwert von 70% der Patienten aus der ursprünglichen Studie für Biomarker Studien fordert. Der kürzlich durchgeführte Vergleich von verschiedenen Tests (OncotypeDX, Prosigna, EndoPredict) in der TransATAC-Kohorte umfasste die Ergebnisse der drei Tests an denselben 591 nodal-negativen Patientinnen und wurde trotzdem nicht berücksichtigt.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zum IQWiG-Abschlussbericht unter 10 in diesem Abschnitt Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt	nein

			<p>Es ist nicht verständlich, warum Vergleichsstudien, die mit denselben Patientinnen für alle Testungen durchgeführt wurden, trotzdem an der 70% -Schwelle scheitern sollten. Außerdem umfasste die TransATAC-Studie 591 nodal-negative Patientinnen, während die OPTIMA-Vorstudie insgesamt 302 Patientinnen umfasst (nur 57 Patientinnen davon waren nodal-negativ).</p>		
31.	Nano-String	Die IQWiG-Analyse und die darauf folgenden Empfehlungen des G-BA sollten eine Empfehlung zur Verwendung des Prosigna -Tests enthalten.	<p>Der Prosigna-Test identifizierte in einer Vergleichsstudie mit OncotypeDX und EndoPredict, die 591 nodal-negative Patientinnen umfasste, eine Niedrigrisiko-Gruppe, die das geringste Risiko für Fernmetastasen aufwies, verglichen mit den anderen Tests.⁷ Die Niedrigrisiko-Gruppe des Prosigna-Tests wies eine Rezidivrate von 3,0% auf, während die Niedrigrisiko-Gruppe von OncotypeDX ein Rezidivrisiko von 5,9% aufwies (Anhang E).⁸ Die verbesserte prognostische Aussagekraft kann auf die unterschiedlichen Gensets zurückgeführt werden (46 Gene für Prosigna versus 16 für OncotypeDX) und auf die Inklusion der klinisch-pathologischen Faktoren im Prosigna Algorithmus (Tumorgröße und Nodalstatus).</p> <p>Der Prosigna-Test bestimmt auch den intrinsischen molekularen Subtyp eines Brusttumors (Luminal A, Luminal B, HER2-Enriched und BasalLike) anhand der von Dr. Chuck Perou und Kollegen, der akademischen Gruppe,</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt	nein

			<p>die im Jahr 2000 die molekularen Subtypen entdeckte, etablierten Methodik. ⁹ Die Kombination dieser Informationen liefert den Ärzten die wichtigen und notwendigen zusätzlichen prognostischsten Informationen⁷ für das Behandlungsmanagement ihrer Patientinnen. Außerdem kann die Bestimmung des Subtyps die notwendige Klassifikation erbringen und unklare IHC/FISH Ergebnisse identifizieren, um diese ggf. zu wiederholen. Der Prosigna-Test wird vor Ort beim lokalen Pathologen durchgeführt, sodass eine kurze Test-Durchführungszeit möglich ist. Der Test verfügt über eine behördliche Genehmigung (CE und FDA) für den dezentralen Einsatz im lokalen Labor.</p>		
--	--	--	--	--	--

D-2.7.1.2 Methodenbeschreibung in §§ 1 und 2

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
1.	DGGG	<p>Ad § 1 Aus den oben angegebenen Gründen ist es für die Patientinnen von großer Bedeutung, dass die Indikationsstellung zu einer adjuvanten Chemotherapie auf einer möglichst akkuraten Abschätzung des Rückfallrisikos beruht. Kein Änderungsvorschlag</p>	<p>Diese Risikoabschätzung lässt sich durch Genexpressionsanalysen verbessern, speziell wenn die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie durch klinisch-pathologische Kriterien alleine nicht eindeutig getroffen werden kann [6, 7].</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p>	nein

<p>2.</p>	<p>DGGG</p>	<p>Ad § 2 Wir sehen es als problematisch, dass der Beschlussentwurf, basierend auf dem vom IQWiG erstellten Addendum D18-01 [8], lediglich einen validierten Test (Oncotype DX®) gelten lässt. Änderungsvorschlag: Wir schlagen daher vor, dass analog zur aktuellen S3-Leitlinie methodisch standardisierte und klinisch validierte Multigentests zur Entscheidungsfindung herangezogen werden können, wenn bei ER/PR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen die konventionellen Prognosefaktoren keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben.</p>	<p>Mittlerweile liegen umfangreiche Untersuchungen für zahlreiche Biomarker beim Mammakarzinom vor. Von der American Society of Clinical Oncology Clinical (ASCO) wurde eine Leitlinie für den Einsatz von Biomarkern für die adjuvante Therapieentscheidung bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom publiziert [9, 10]. Bei der Literatursuche wurden systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und randomisierte Studien herangezogen. Zusätzlich zu ER, PR und HER2 wurde eine ausreichende Evidenz für eine Clinical Utility der validierten Multigentests Oncotype DX®, EndoPredict®, MammaPrint® und Prosigna® bei nodal-negativen Patientinnen bestätigt.</p> <p>Konträr war der Abschlussbericht des IQWiG, der den Beschlussentwürfen des G-BA zugrunde liegt [11]. In diesem Bericht wurden 3 randomisierte und 5 Prognosestudien betrachtet. Von diesen 8 Studien wurde allerdings für den Abschlussbericht keine der Prognosestudien berücksichtigt. Von den drei randomisierten Studien wurden lediglich zwei berücksichtigt [12, 13]. Im Abschlussbericht wurde das Arbeitsergebnis folgendermaßen</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5. Siehe zum IQWiG-Abschlussbericht unter 10. Siehe zur Bewertung von Unterlagen durch den G-BA unter Nr. 15.</p>	<p>nein</p>
-----------	--------------------	---	---	---	-------------

			<p>eingeorndet: „Im vorliegenden Bericht konnten lediglich Ergebnisse von 2 der 8 eingeschlossenen Studien für den vorliegenden Bericht herangezogen werden. Die Ergebnisse der verbleibenden 6 Studien wurden aufgrund des hohen Anteils nicht berücksichtigter Daten nicht für die Bewertung verwendet. Für die Beantwortung der Fragestellung war die Datenlage auf Basis der 8 eingeschlossenen Studien insgesamt nicht ausreichend.“</p> <p>Im Gegensatz dazu wurden im Rahmen der aktuellen Empfehlungen der AGO zu Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome die validierten Multigentests Oncotype DX®, EndoPredict®, MammaPrint® und Prosigna® positiv bewertet, wenn andere Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen (AGO Empfehlungsgrad +) [7].</p> <p>Auch in der aktuellen Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [6] interpretieren wir die vorliegende Evidenz zu validierten Multigentests anders als das IQWiG: „Nur, wenn bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-</p>		
--	--	--	--	--	--

			<p>negativen, nodal-negativen Mammakarzinomen die konventionellen Prognosefaktoren einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, kann ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest zur Entscheidungsfindung herangezogen werden.“</p> <p>In der aktuellen Diagnostics guidance [DG34] des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) wurden die validierten Multigentests Oncotype DX®, EndoPredict® und Prosigna® unter bestimmten Voraussetzungen ebenfalls positiv bewertet [14].</p> <p>Das IQWiG hat aktuell ([D18-01] Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom - Addendum zum Auftrag D14-01) Oncotype DX® anhand der TAILORx Studie bewertet und kommt zu dem Schluss, dass daraus ein „Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemischen Chemotherapie abgeleitet werden kann“ [8].</p>		
--	--	--	--	--	--

			<p>Auch wenn in der TAILORx Studie der Proliferationsmarker Ki-67, anders als in Deutschland üblich und explizit in der S3 Leitlinie empfohlen, nicht berücksichtigt wurde, und viele Patientinnen in der Studie randomisiert wurden, die ein niedriges klinisch-pathologisches Risikoprofil hatten, wird diese Schlussfolgerung des IQWiGs von uns geteilt.</p> <p>Letztlich bestätigt die prospektive TAILORx Studie [15] das, was anhand der prospektiv-retrospektiven Ergebnisse aus der NSABP B20 Studie zu Oncotype DX® [16] schon seit mehr als einer Dekade bekannt war und auch dezidiert von den Autoren in der aktuellen TAILORx Publikation so formuliert wurde („The 9-year rate of distant recurrence in women with a recurrence score of 11 to 25 in our trial was approximately 5%, irrespective of chemotherapy use, a finding consistent with that predicted from the original report showing a significant treatment interaction between chemotherapy benefit and a recurrence score of 26 or higher.“). Patientinnen mit einem intermediären Recurrence Score haben keinen Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie.</p>		
--	--	--	---	--	--

			Dennoch sehen wir den Beschlussentwurf des G-BA als problematisch, da hier dezidiert ausschließlich ein validierter Multigentest (Oncotype DX®) aufgeführt wird. Diese Verengung auf einen einzigen Test widerspricht, wie oben erwähnt, nationalen und internationalen Empfehlungen bzw. Leitlinien.		
3.	DGP/BDP	<p><i>Text aus Anschreiben:</i></p> <p>Genereller Kommentar: „[...] Der G-BA stimmt nunmehr überein, dass die Auswertung der vorgelegten Studie geeignet ist, die Anwendung des Biomarkertests zu Lasten der GKV zu empfehlen, [...].“ Der Beschlussentwurf sieht vor, Biomarker-basierte Tests bei primären HR-positiven, HER2-negativem, nodal negativem Mammakarzinom zuzulassen. Dies kann im Einklang mit der aktuellen S3-Leitlinie grundsätzlich befürwortet werden. Im § 2 des Beschlussentwurfes werden die Methode zur Biomarkeranalyse und die Indikationen spezifiziert. KBV/DKG (1) nennen „Indikation und Produktname“ und GKV-SV/ Patvertr. (2) „Indikation und Testmerkmale inkl. Gene und Algorithmus“. Die Version der GKV-SV (Anlage 3) ist zwar präziser und differenzierter; aber dennoch sind u. E. nach alle Varianten nicht akzeptabel. Es wird actionistisch eine Lösung suggeriert, die nicht nur keine ist, sondern die bestehende Versorgungssituation verschlechtern könnte. Gründe dafür sind sowohl aus 1.wissenschaftlicher Sicht,</p>		<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Spezifizierung der Methode unter Abschnitt 1a Nr. 20.</p>	nein

		2.aus Versorgungssicht, und 3.aufgrund der faktischen Zulassung eines Produkts (Onkotype-DX) zu nennen.			
4.	Myriad	Myriad weist darauf hin, dass der in allen drei Vorschlägen zur Fassung des § 2 Anlage I Nr. XX der Methoden-RL namentlich genannte Test Oncotype DX Breast Recurrence Score aus unserer Sicht aktuell nicht die Leistungsvoraussetzungen des SGB V erfüllt und dass damit die tatsächliche Verfügbarkeit dieses Tests nicht gewährleistet wäre.	b. Die Untersuchung der Expression der Gene im Tumorgewebe stellt den wichtigsten Bestandteil eines Genexpressionstests dar, bildet den Schlüssel zur weiteren Therapie der Patientin und stellt somit die zentrale Leistungserbringung dar. Es muss sichergestellt sein, dass die Leistung in allen Punkten den inländischen Qualitäts- und Erstattungsanforderungen genügt. Dieses ist bei Oncotype DX unserer Auffassung nach aktuell nicht der Fall. Indem die laborärztliche Leistungserbringung von Oncotype DX nach unserer Kenntnislage in den USA durchgeführt wird und damit der wichtigste Bestandteil des Testverfahrens außerhalb der deutschen und europäischen Grenzen erfolgt, stellen wir nicht nur die Erstattungsfähigkeit von Oncotype DX in Frage, sondern auch die Konformität des Analyselabors mit nationalen bzw. europäischen qualitätsrelevanten Sicherheitsanforderungen. Aus diesen Gründen halten wir es für unzulässig, dass dieser Test	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zu den rechtlichen Voraussetzungen unter Abschnitt 1a Nr. 17	

			<p>namentlich in der Methoden-RL genannt und damit der Anschein der uneingeschränkten Erstattungsfähigkeit erweckt wird.</p> <p>c. Labormedizinische Untersuchungen unterliegen in Deutschland einheitlichen Qualitätskriterien. Laborergebnisse sind erst dann aussagekräftig und vergleichbar, wenn sie unter den gleichen Bedingungen und einheitlichen Kriterien erfolgen.</p> <p>Deswegen verpflichten die Richtlinien der Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung die Erbringer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen ausnahmslos, die entsprechenden Sicherheits- und Qualitätsanforderungen zu berücksichtigen. Die Richtlinien führen detailliert auf, wie ein medizinisches Labor organisatorisch und hierarchisch aufgebaut sein muss und welche Qualitätssicherungssysteme es vorzuhalten hat. Die Erbringung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen in den USA erfolgt nicht auf Grundlage der zuvor genannten Standards und ent-</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>zieht sich auch einer externen Qualitätskontrolle durch Referenzinstitute wie sie die Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung vorsieht. Auch der G-BA macht in zahlreichen Qualitätsrichtlinien deutlich, dass einheitliche Qualitätsmaßstäbe in der vertragsärztlichen Versorgung, in Krankenhäusern oder bei bestimmten Behandlungsmethoden essentiell sind. Es verwundert daher, dass dieser Aspekt bei der in den USA durchgeführten Laboranalyse für Oncotype DX in dem hier in Rede stehenden Beschlussentwurf keine Beachtung gefunden hat.</p> <p>Dass die Frage des „out of europe“, d.h. die Lokalisierung des Analyselabors außerhalb der EU auch seitens des Herstellers von Oncotype DX ernst genommen wird, zeigen z.B. jüngste Äußerungen des Unternehmens auf der JP Morgan Healthcare Conference (Popovits CEO Genomic Health, 07.01.2019). Der CEO sprach von der nicht existenten Kit-Version als einem kritischen Punkt bei der internationalen Expansion und betonte, dass weiterhin Anstrengungen unternommen werden, diese im Jahr 2020 in</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>Deutschland zu ermöglichen. In der Folge bedeutet dieses jedoch, dass zum aktuellen Zeitpunkt aufgrund der Lokalisierung des Labors und damit der wesentlichen Leistungen außerhalb der EU die vorgenannten Qualitätsanforderungen nicht ohne weiteres als erfüllt angesehen werden können.</p> <p>d. Die fehlende CE-Kennzeichnung des <u>Tests</u> Oncotype DX (nicht des Transportbehälters, dieser verfügt über eine CE-Kennzeichnung) deutet darauf hin, dass die Konformität des Produkts nach Medizinproduktegesetz (MPG) sowie den europäischen Anforderungen aus den Verordnungen (EU) 2017/745 und 2017/746 in Zweifel zu ziehen ist. Ein Grund für die für die fehlende CE-Kennzeichnung könnte aus unserer Sicht die nicht gegebene bzw. ungenügende Kontrollmöglichkeit bzw. Nachprüfbarkeit der Qualitäts- und Sicherheitsstandards des Labors in den USA sein. Wenn diese fehlt, bedeutet das, dass die Leistungsfähigkeit sowie die Messsicherheit</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>des Tests nicht den europäischen Vorgaben entsprechend überprüft wurden. Ein Konformitätsbewertungsverfahren sowie eine CE-Kennzeichnung sind aus unserer Sicht zumindest für die Erstattungsfähigkeit unabdingbar.</p> <p>e. Die laboratoriumsmedizinische Untersuchung ohne CE-Kennzeichnung entzieht sich im Falle einer Erbringung im Nicht-EU-Ausland nicht nur der Qualitätskontrolle nach europäischen bzw. deutschen Standards, sondern auch dem Schutzschirm der Datenschutzgrundverordnung. Eine Nutzungskontrolle bzw. restriktive sensible Verwendung von Patientendaten kann so nicht gewährleistet werden. Die Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) ist in den USA nicht anwendbar, sensible Gesundheitsdaten und Untersuchungsergebnisse der Patientinnen sind damit schutzlos und schrankenlos nutzbar. Insofern bezweifeln wir, dass deutsche Datenschutzstandards durch ein amerikanisches Labor sichergestellt werden können.</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>f. Vor diesem Hintergrund ist es sehr fraglich, ob Onco-type DX die Anforderungen erfüllt, die an neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gestellt werden, die dem deutschen GKV-System unterfallen. Gemäß § 135 Absatz 1 SGB V können neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden dann zu Lasten der GKV angewendet werden, wenn der G-BA Empfehlungen abgegeben hat über:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode sowie medizinische deren Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachte Methoden – nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der jeweiligen Therapieeinrichtung, 2. die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern, und 		
--	--	--	---	--	--

			<p>3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung. Zusammengefasst bezweifeln wir, dass diese Aspekte durch Oncotype DX gewährleistet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nichtüberprüfbarkeit von Maßnahmen zur Qualitätssicherung, - Leistungserbringung (des wesentlichen Teils) außerhalb der EU und europäischer Standards, <p>so, dass dem Grundsatz des § 18 SGB V folgend, die Leistung nicht erstattungsfähig sein kann und die gesetzlichen Krankenkassen zur Überprüfung des Leistungsanspruchs der Versicherten verpflichtet sind. Dieses wäre ebenfalls der Fall, wenn der Versicherte sich innerhalb der EU, jedoch außerhalb Deutschlands einer Behandlung unterzieht. Nichts Anderes kann daher bei einer Laboranalyse gelten, die den Hauptbestandteil eines Testverfahrens darstellt. Eine automatische Erstattungsfähigkeit des Testverfahrens (hier Oncotype DX) kann aus unserer Sicht im Falle der Leistungserbringung im Ausland auch nicht durch eine positive Methodenbewertung des G-BA ohne Weiteres angenommen werden.</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>Deshalb sieht Myriad die im Beschlussentwurf beschriebene Vorgehensweise, das laufende Methodenbewertungsverfahren einseitig für Oncotype DX positiv abzuschließen, hinsichtlich der tatsächlichen Verfügbarkeit von Oncotype DX und angesichts der neuen Datenlage für EndoPredict als nicht zielführend an und plädiert aus Gründen der Sicherstellung der Patientenversorgung für eine Überarbeitung des Beschlussentwurfes, die auch EndoPredict einen Nutzen zuerkennt.</p>		
5.	VDGH	<p>Variante „Indikation und Testmerkmale inkl. Gene und Algorithmus“ oder Variante „Indikation und Testmerkmale inkl. Gene“</p>	<p>Der VDGH begrüßt die Aufnahme einer biomarkerbasierter Methode zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom in die Richtlinie Methoden vertragsärztlicher Versorgung, damit diese Leistung zeitnah allen Frauen in der gesetzlichen Krankenversicherung zugänglich ist.</p> <p>Aus Sicht des VDGH muss klargestellt werden, dass die beschriebenen Testmerkmale zu erfüllen sind. Es darf keine Marktmonopolisierung zugunsten eines Produktes erfolgen. Die Formulierungsvorschläge des GKV-SpiV und der Patientenverbände formulieren dies</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Methodenbeschreibung im BE § 2 in Abschnitt 1a Nr. 4.</p>	Ja

			<p>klarer als der Textvorschlag von KBV/DKG. Auch in allen anderen Richtlinien des G-BA sowie in den Leistungsbeschreibungen der Gebührenpositionen im EBM und des DRG-Katalogs werden keine Produkte namentlich benannt, sondern Methoden und Leistungen inhaltlich beschrieben. Diese Systematik ist beizubehalten. Um künftige Methoden nicht von vornherein auszuschließen, sollte ferner ein Passus ergänzt werden, dass Methoden, die auf qualitativ gleichwertigen Testmerkmalen basieren, ebenfalls zulässig sind.</p>		
6.	BÄK	<p>Von den unterschiedlichen Varianten des Beschlussentwurfs zur Spezifizierung der Methode (Anlage I, Nr. XX, § 2) unterstützt die BÄK den Formulierungsvorschlag von KBV und DKG.</p> <p>Der G-BA sollte es dabei vermeiden, Kraft seiner Richtlinienkompetenz einzelnen Medizinprodukten Marktvorteile zu verschaffen und sich zudem in Abhängigkeiten von deren Herstellern zu begeben, vor allem, wenn die Hersteller nicht oder nur bedingt deutschem bzw. europäischem Recht unterliegen. Die fortgesetzte Prüfung der Gleichwertigkeit anderer Testverfahren zum Oncotype-DX®-Test sollte daher nicht von vornherein ausgeschlossen, sondern forciert werden.</p> <p>Es sollte weiterhin nicht aus dem Blick geraten, dass die neuen Möglichkeiten der genetischen Untersuchungen zweifellos im Sinne wissenschaftlichen Fortschritts zu begrüßen</p>		<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Methodenbeschreibung im BE § 2 in Abschnitt 1a Nr. 4.</p> <p>Siehe zur Spezifizierung der Methode unter Abschnitt 1a Nr. 20.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Abschnitt 1a Nr. 5.</p>	nein

		sind, die Entscheidung über den Behandlungsverlauf und -umfang aber insgesamt viele weitere Faktoren zu berücksichtigen hat und am Ende zwischen Arzt und Patientin gemeinsam abzustimmen ist.			
7.	Genomic Health	<p>Zu: Beschlussentwurf Anlage 1, Seite 1: § 1 Beschreibung der Methode und Voraussetzungen zur Indikationsstellung (1) Die Methode umfasst die molekularbiologische Analyse <u>von reseziertem Tumorgewebe</u> [...] Vorschlag zur klärenden Formulierung: „von ausreichenden Mengen an gewonnenem Tumorgewebe“</p>	Im Beschlusstext sollte deutlich werden, dass die Gewinnung von Tumorgewebe in ausreichender Menge für die Durchführbarkeit des Tests vorauszusetzen ist.	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aufgrund der Stellungnahme werden Änderungen vorgenommen, die zu einem konsentierten Beschlussentwurf führen:</p> <p>„§ 1 Beschreibung der Methode und Voraussetzungen zur Indikationsstellung (1) Die Methode umfasst den Einsatz biomarkerbasierter Tests, also die molekularbiologische Analyse von Tumorgewebe [...]“</p> <p>Eine nähere Definition der Tumormenge erachtet der G-BA für nicht notwendig. Es muss weder beschrieben werden, dass das Tumorgewebe „reseziert“ ist oder in ausreichenden Mengen vorliegen muss.</p>	Ja
8.	Genomic Health	<p>Zu: Beschlussentwurf, Anlage 1, Seite 2 § 2 Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen KBV/DKG Variante „Indikation und Produktname“: 1) Vom Beschluss umfasst ist die in § 1 genannte biomarkerbasierte Analyse bei Patientinnen mit einem primären HR-positivem, HER-2neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter</p>	Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen</p> <p>Siehe zur Methodenbeschreibung im BE § 2 in Abschnitt 1a Nr. 4</p>	ja

		<p>Anwendung der Vorgehensweise des <u>Onco-type Dx Breast Recurrence Score</u>. Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung: "... unter ausschließlicher Anwendung des von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Tests."</p>	<p>ermächtigen. Vor diesem Hintergrund raten wir von Formulierungen ab, die eine geschützte Methode skizzieren.</p>		
9.	Genomic Health	<p>Zu: Beschlussentwurf, Anlage 1, Seite 2 § 2 Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen GKV-SV Variante „Indikation und Testmerkmale inkl. Gene und Algorithmus“: (2) <u>Es wird eine Expressionsanalyse von 16 mit der Tumorentwicklung in Verbindung stehenden Genen durchgeführt: Ki67, STK15, Survivin, CCNB1, MYBL2, Invasionsgene (MMP11, CTSL2), HER2 (GRB7, HER2), Östrogen (ER, PGR, BCL2, SCUBE2), GSTM1, CD68, BAG1 und 5 Referenzgenen (ACTB, GAPDH, RPLPO, GUS, TFRC). Im Ergebnis der Analyse wird das Rezidivrisiko durch einen Zahlenwert einer Skala von 0 (geringstes Risiko) bis 100 (höchstes Risiko) klassifiziert. Dieser Wert ist auf folgende Weise zu ermitteln: [...]</u> <u>[...] Diese Voraussetzungen werden etwa vom Oncotype DX Breast Recurrence Score erfüllt.</u> Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung: (2) Es wird eine Expressionsanalyse unter ausschließlicher Anwendung des von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Tests durchgeführt.</p>	<p>Die analytische und klinische Validierung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests sowie alle diesbezüglichen maßgeblichen Studien (wie z.B. die TAILORx-Studie) erfolgten ausschließlich auf der Basis von Testergebnissen aus dem Labor von Genomic Health, Inc. Der Formulierungsvorschlag ließe theoretisch zu, dass ein Dritter 21 einzelne rtPCR Tests mit marktgängigen Methoden zu Lasten der deutschen Kostenträger durchführt und durch anschließende Kalkulation ein surrogates Testergebnis ableitet, ohne den vollen Prozess zur Ermittlung des qualitätsgesicherten und mit Daten belegten 21-Gen-Recurrence Score®-Testergebnisses sicherstellen zu können. Genomic Health, Inc. verfügt über geschützte Verfahren und die Erfahrung aus über 900.000 Testdurchführungen seit 2004. Daher kann die Zuverlässigkeit der Testergebnisse, die ein Dritter unter Anwendung der hier skizzierten Methode ermittelt, ohne Beibringung eines angemessenen Nachweises</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Methodenbeschreibung im BE § 2 in Abschnitt 1a Nr. 4.</p>	nein

			<p>der Übereinstimmung mit den von Genomic Health, Inc. ermittelten Testergebnissen, nicht garantiert werden.</p> <p>Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund empfehlen wir wie nebenstehend.</p>		
10.	Genomic Health	<p>Zu: Beschlussentwurf, Anlage 1, Seite 2 § 2 Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen PatV Variante „Indikation und Testmerkmale inkl. Gene“: <u>(2) Es wird eine Expressionsanalyse von 16 mit der Tumorentwicklung in Verbindung stehenden Genen durchgeführt: Ki67, STK15, Survivin, CCNB1, MYBL2), Invasionsgene (MMP11, CTSL2), HER2 (GRB7, HER2), Östrogen (ER, PGR, BCL2, SCUBE2), GSTM1, CD68, BAG1 und 5 Referenzgenen (ACTB, GAPDH, RPLPO, US, TFRC). Im Ergebnis der Analyse wird das Rezidivrisiko durch einen Zahlenwert einer Skala von 0 (geringstes Risiko) bis 100 (höchstes Risiko) klassifiziert. Diese Voraussetzungen werden etwa vom Oncotype DX Breast Recurrence Score erfüllt. Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</u></p>	<p>Die analytische und klinische Validierung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests sowie alle diesbezüglichen maßgeblichen Studien (wie z.B. die TAILORx-Studie) erfolgten ausschließlich auf der Basis von Testergebnissen aus dem Labor von Genomic Health, Inc.</p> <p>Der Formulierungsvorschlag ließe theoretisch zu, dass ein Dritter 21 einzelne rtPCR Tests mit marktgängigen Methoden zu Lasten der deutschen Kostenträger durchführt und durch anschließende Kalkulation ein surrogates Testergebnis ableitet, ohne den vollen Prozess zur Ermittlung des qualitätsgesicherten und mit Daten belegten 21-Gen-Recurrence</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Methodenbeschreibung im BE § 2 in Abschnitt 1a Nr. 4.</p>	nein

		<p>(2) Es wird eine Expressionsanalyse unter ausschließlicher Anwendung des von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Tests durchgeführt.</p>	<p>Score®-Testergebnisses sicherstellen zu können. Genomic Health, Inc. verfügt über geschützte Verfahren und die Erfahrung aus über 900.000 Testdurchführungen seit 2004. Daher kann die Zuverlässigkeit der Testergebnisse, die ein Dritter unter Anwendung der hier skizzierten Methode ermittelt, ohne Beibringung eines angemessenen Nachweises der Übereinstimmung mit den von Genomic Health, Inc. ermittelten Testergebnissen, nicht garantiert werden. Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen. Vor diesem Hintergrund empfehlen wir wie nebenstehend.</p>		
--	--	--	---	--	--

D-2.7.1.3 Qualitätssicherung in §3 inkl. Patientinnenmerkblatt

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
1.	DGGG	<p>Ad § 3 Wir halten es für wichtig, Eckpunkte zur Qualitätssicherung bei der Anwendung biomarkerbasiertes Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom festzulegen. Diesbezüglich schließen wir uns dem Standpunkt der GKV-SV / PatV an. Änderungsvorschlag: Bestätigung Standpunkt der GKV-SV / PatV</p>	<p>Die mehrdimensionale und komplexe Beratung über die Indikationsstellung zu einer adjuvanten Chemotherapie sollte ÄrztInnen vorbehalten bleiben, die auf diesem Gebiet eine nachgewiesene und durch Weiterbildung dokumentierte Expertise haben. Des Weiteren sollte diese Aufklärung unter Einbeziehung des Patientinnenmerkblatts zu biomarkerbasierten Tests bei Brustkrebs durchgeführt werden.</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aufgrund der Stellungnahme werden Änderungen vorgenommen, die zu einem konsentierten Beschlussentwurf führen:</p> <p>„§ 3 Eckpunkte der Qualitätssicherung</p> <p>(1) Die Aufklärung muss unter Einbeziehung des Patientinnenmerkblattes (siehe Abschnitt B.) durch</p> <p>a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Schwerpunkt gynäkologischer Onkologie oder</p> <p>b) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder</p> <p>c) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin oder Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Nachweis der Zusatzweiterbildung „Medikamentöse Tumortherapie“ oder</p>	Ja

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
				<p>d) eine an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztin oder einen an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Arzt einer anderen Fachgruppe</p> <p>erfolgt sein. Die Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte mit ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.“</p>	
2.	GfH	<p>Eine Aufklärung unter Einbeziehung des durch den Gemeinsamen Bundesausschuss veröffentlichten Patientenmerkblattes wird - wie von GKV-SV/PatV vorgeschlagen - empfohlen.</p>	<p>Auch wenn die Genexpressionsanalyse mittels Oncotype nicht in den Anwendungsbereich den GenDG fällt, weil sie nicht zum Zwecke der Untersuchung erblicher genetischer Eigenschaften erfolgt, so ist ein sensibler Umgang mit diesen Daten trotzdem geboten. Denn während für die Gene Ki67, STK15, Survivin, CCNB1, MYBL2, MMP11, CTSL2, GRB7, ER, PGR, BCL2, SCUBE2, CD68 und BAG derzeit keine Keimbahnvarianten bekannt sind, die eine relevante risikomodifizierende Wirkung hätten, sind für die Gene HER21 und GSTM112 seltene risikomodifizierende Varianten beschrieben worden. Auch wenn die Ergebnisse von Oncotype üblicherweise nur im Hinblick auf den errechneten Risikoscore mitgeteilt werden,</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Stellungnahme mit diesem Argument werden übernommen und führen zu einer konsentierten Formulierung im Beschlussentwurf Teil B (neu).</p> <p>Das Patientinnenmerkblatt wird zudem sprachlich überarbeitet.</p>	Ja

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
			<p>ist nicht auszuschließen, dass mit zunehmendem Wissen über Keimbahnvarianten im Einzelfall pathologische Befunde weiter abgeklärt werden könnten. Deshalb sollten Patientinnen vor Anwendung von Oncotype grundsätzlich aufgeklärt werden. Denn eine ärztliche Aufklärung über den Zweck des Biomarkertests dient nicht nur der Qualitätssicherung, sondern auch der Wahrnehmung der informationellen Selbstbestimmung der Patientinnen und der Vermeidung unnötiger Kosten für das Gesundheitssystem.</p>		
3.	GfH	Sprachliche Überarbeitung der Patientinnen-Information	<p>Auch wenn die Genexpressionsanalyse mittels Oncotype nicht in den Anwendungsbereich den GenDG fällt, weil sie nicht zum Zwecke der Untersuchung erblicher genetischer Eigenschaften erfolgt, so ist doch eine Aufklärung unter Einbeziehung des durch den Gemeinsamen Bundesausschuss veröffentlichten Patientenmerkblattes - wie von GKV-SV/PatV vorgeschlagen – zu empfehlen.</p> <p>Damit die Patientinnen-Information für möglichst viele Frauen verständlich ist, sollten nicht zu viele Sachverhalte in einem Satz verarbeitet werden. Beispiel: „In anderen Fällen ist das Ergebnis nicht eindeutig und auch Ihre Ärztin oder Ihr Arzt sind oder Sie selbst sind unsicher, ob Sie eine Chemotherapie machen sollten oder machen wollen.“ Die Kommasetzung sollte korrigiert und zur</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Stellungnahme mit diesem Argument werden übernommen und führen zu einer konsentierten Formulierung im BE Teil B.</p>	Ja

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
			Vereinfachung die Nennung beider Geschlechter durch einen entsprechenden Disclaimer ersetzt werden.		
4.	GfH	Die Annahme von KBV und DKG, eine Genexpressionsanalyse an Tumormaterial sei eine anerkannte Methode, ist aus Sicht von Patientinnen eher nicht realistisch.		Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen und berücksichtigt. Im Ergebnis schließen sich DKG/KBV der Erstellung eines Patientenmerkblatts an.	ja
5.	AGD	Patientenmerkblatt: Hinweis, dass das bereits entnommene Gewebe für die Testung ausreicht.	Keine zusätzlichen Schmerzen / Entzündungsgefahren.	Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen und berücksichtigt. Das Patientinnenmerkblatt wird zudem sprachlich überarbeitet.	ja
6.	AGD	Patientenmerkblatt: Es fehlen die konkreten statistischen Zahlenangaben zu Rückfällen unter adjuvanter Chemotherapie versus ohne adjuvante Chemotherapie. Diese Zahlen sollten laienverständlich eingearbeitet werden.	Notwendig für die Aufklärung bei Einbindung des Patienten in Krebstherapieentscheidungen bzw. hier zur Teilnahme am Test zur Chemotherapieentscheidung	Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen. Im Sinne einer einfachen Formulierung wird auf Zahlenangaben verzichtet.	nein
7.	AGD	Patientenmerkblatt: Klarstellung, dass die Patientin trotzdem Anspruch auf eine Chemotherapie als Kassenleistung hat, wenn der Oncotype DX Recurrence Score niedrig ist aber der/die Arzt/Ärztin dennoch eine Chemotherapie empfiehlt.		Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen. Das Patientinnenmerkblatt im Beschlussentwurf Abschnitt B (neu) wird sprachlich überarbeitet.	ja

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
8.	DGP/BDP	<p>Anlage 4: zur Position GKV-SV und PatV; Patientinnenmerkblatt Seite 2: Wie wird das Rückfallrisiko routinemäßig bestimmt?</p> <p>Änderungsvorschlag: „[...] Wachstumsgeschwindigkeit (Ki67-Wert), Wachstumsfaktor (Her2/neu-Ausprägung), [...]“</p>	<p>Sollte ersetzt werden durch: Wachstums-kennzahl (Ki67-Wert), Wachstumsfaktorrezeptor (HER2/neu-Ausprägung)</p> <p>- Ki-67-Wert gibt den Proliferationsindex an, das heißt den Anteil an Zellen, die sich im Proliferationszyklus befinden. Das ist ein indirekter Marker für die Wachstumsgeschwindigkeit, aber nicht gleichbedeutend.</p> <p>- HER2 ist kein Wachstumsfaktor sondern ein Wachstumsfaktorrezeptor</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Änderung des Patientinnenmerkblattes Nr. 6 in diesem Abschnitt</p>	Ja
9.	DGP/BDP	<p>Anlage 4: zur Position GKV-SV und PatV; Patientinnenmerkblatt Seite 2: Wann ist die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests sinnvoll?</p> <p>Änderungsvorschlag: Es muss an irgendeiner Stelle erwähnt werden, dass es um Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen primären Mammakarzinom geht</p>	<p>Im ganzen Merkblatt, aber ganz besonders auch in diesem Abschnitt fehlt die Beschreibung des Patientenkollektivs, für den die Tests überhaupt infrage kommen, nämlich Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen primären Mammakarzinom.</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Änderung des Patientinnenmerkblattes Nr. 6 in diesem Abschnitt</p>	Ja
10.	BÄK	<p>Zu den Maßnahmen der Qualitätssicherung</p> <p>Mit der Einführung des Tests in die Regelversorgung wären flankierende Maßnahmen der Qualitätssicherung, wie sie das 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO des G-BA vorsieht („Die Beschlussfassung soll mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz</p>		<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Konsentierung des Beschlussentwurfes in § 3 Abs. 1 unter Nr. 1 in diesem Abschnitt</p>	Ja

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
		<p>1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden“), nicht mehr obligatorisch. Insofern wäre die Koppelung der ärztlichen Aufklärung an bestimmte fachärztliche Qualifikationen nicht mehr zwingend. In der Begründung zum Beschlussentwurf vom Frühjahr 2018 herrschte jedoch Konsens, dass eine Präzisierung der fachärztlichen Qualifikationsanforderungen erforderlich sei, da für die Aufklärung der Patientin über die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests im Rahmen der Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie spezifisches Fachwissen erforderlich ist.</p> <p>Die Bundesärztekammer hatte sich in diesem Zusammenhang damals mit Verweis auf die existierenden Vorgaben des G-BA an anderer Stelle, nämlich in der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V im Abschnitt für gynäkologische Tumoren, für die Konstellation</p> <p>a) Fachärztin oder Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Schwerpunkt Gynäkologischer Onkologie oder</p> <p>b) Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder</p> <p>c) Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin oder Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Nachweis der Zusatz-Weiterbildung Medikamentöse Tumorthherapie ausgesprochen. Die Bundesärztekammer hält diese Zuordnung nach wie vor zumindest für empfehlenswert.</p> <p>Es sollte jedoch abweichend vom Vorschlag von GKV-SV/PatV für Anlage I, Nr. XX, § 3 eine Formulierung gefunden werden, wonach das Merkblatt der Patientin vor der Entscheidung über die Durchführung oder Nichtdurchführung des Tests zwar obligat auszuhändigen ist. Der eigentliche Vorgang der ärztlichen Aufklärung sollte aber nicht mit der Verwendung des Merkblatts vermischt werden, da die Regelungen des BGB (vgl. § 630e BGB) die Bezugnahme auf ergänzende Unterlagen ausdrücklich als kann-Regelung vorsehen.</p>		<p>Die Regelung zur Aushändigung des Merkblattes wird vom G-BA als QS-Maßnahme für notwendig erachtet. Bestimmungen des BGB und andere für Ärzte einschlägige Rechtsnormen bleiben hiervon unberührt.</p>	
11.	BÄK	<p>Zum Merkblatt für Patientinnen</p> <p>Das Merkblatt sollte das Ziel haben, die Patientin bei ihrer Entscheidungsfindung zu unterstützen, indem komplexe medizinische Sachverhalte in möglichst allgemein verständlicher Sprache dargelegt werden. Dies ist bei dem vorliegenden Entwurf nicht</p>		<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen. Siehe zur Änderung des Patientinnenmerkblattes Nr. 6 in diesem Abschnitt.</p>	Ja

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
		<p>durchgängig gelungen. Manche Formulierungen sind schwer verständlich, teilweise mit Blick auf den Satzbau, teilweise inhaltlich. Beispielhaft hervorgehoben seien folgende Passagen:</p> <p><i>„Je niedriger das Rückfallrisiko ist, desto geringer ist die Chance, dass die Vorteile einer Chemotherapie überwiegen.“</i></p> <p>Hier wird ein sicherer Umgang mit Wahrscheinlichkeiten in einer komplexen wenn-dann-Situation vorausgesetzt, der ohne eine gewisse Einübung in eine solche Denkweise nicht vorausgesetzt werden kann.</p> <p><i>„Wie wird das Rückfallrisiko routinemäßig bestimmt?“</i></p> <p><i>Routinemäßig werden anhand von klinischen Faktoren und Tumorgewebeproben bestimmt: Hormonempfindlichkeit für Hormone wie Östrogen und Progesteron (hormonrezeptor-positive bzw. hormonrezeptor-negative Ausprägung), Differenzierungsgrad (Stärke der Tumorzellveränderung), Wachstumsgeschwindigkeit (Ki67-Wert), Wachstumsfaktor (Her2/neu-Ausprägung), Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Alter im Zusammenhang mit letzter Regelblutung.“</i></p> <p>Die Bedeutung des Adjektivs „routinemäßig“ erschließt sich hier nicht. Es entsteht der Eindruck, routinemäßig sei mit unzureichend gleichzusetzen, da die aufgezählten Maßnahmen kein klares Bild lieferten und nun der (nicht routinemäßige?) biomarkerbasierte Test zum Einsatz kommen müsse. Wenn der biomarkerbasierte Test zum Leistungskatalog der GKV gehört (was die Folge des Beschlusses wäre), dürfte er im Verständnis der Patientin wohl gleichfalls „routinemäßig“ einzusetzen sein. Davon abgesehen stellt sich die Frage, welchen Erkenntnisgewinn die Aufzählung der diversen Faktoren für die Patientin haben soll. Für die Einschätzung der Analyseverfahren und ihrer Interpretation sind umfassende medizinische Spezialkenntnisse notwendig, die bei der Patientin kaum vorausgesetzt werden dürfen.</p> <p><i>„In anderen Fällen ist das Ergebnis nicht eindeutig und auch Ihre Ärztin oder Ihr Arzt sind oder Sie selbst sind unsicher, ob Sie eine Chemotherapie machen sollten oder machen wollen.“</i></p>			

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
		<p>Im ersten Satz würde zumindest eine Streichung des ersten „sind“ für bessere Lesbarkeit sorgen. Trotzdem bleibt die Aussage schwer verständlich, da versucht wird, sowohl die Perspektive der Ärzte als auch der Patientin in einem Satz unterzubringen.</p> <p><i>„Dann kann eine Bestimmung des Rückfallrisikos mit einem Biomarker-basierten Test vielleicht zu einer klaren Empfehlung führen.“</i></p> <p>Die Aussage, dass ein Test vielleicht zu einer klaren Empfehlung führen kann, ist wenig hilfreich, da die vermeintliche Klarheit durch das „vielleicht“ unmittelbar wieder relativiert wird und damit sinnentleert ist.</p> <p><i>„Es kommt darauf an, wie sie die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie für sich und ihre persönliche Situation bewerten.“</i></p> <p>Diese Aussage ist insoweit nicht falsch, als dass sie noch einmal die Entscheidungssituation vor Augen führt. Sie bringt aber insofern auch keine neue Erkenntnis und damit auch keine wirkliche Hilfestellung. Zudem wird hier die ärztliche Perspektive komplett ausgeblendet, so dass der Patientin möglicherweise suggeriert wird, für die Entscheidung allein verantwortlich zu sein und damit auch für die Folgen. Dies wirkt umso schwieriger, als die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie für eine Patientin, anders als für einen Onkologen, kaum abschließend zu überschauen sein dürften.</p> <p><i>„Welches Rückfallrisiko Ihnen so niedrig erscheint, dass sie auf eine Chemotherapie verzichten ist individuell.“</i></p> <p>Auch hier wird das Denken (und Handeln) auf der Basis von Wahrscheinlichkeiten vorausgesetzt. Die Entscheidung auf einen Verzicht ist nicht nur „individuell“, sie ist schlichtweg nicht eindeutig zu beantworten. Auch hier wird der Patientin das Gefühl vermittelt, es sei vor allem ihre Sache, eine Risikoeinstufung vorzunehmen und sich auf diese Weise für den weiteren Weg festzulegen. Eine solche Selbsteinstufung, die nicht nur medizinische Fachkenntnisse, sondern auch einen nüchternen Blick erfordert, dürfte aber in der Situation, akut einer gefährlichen Erkrankung ausgesetzt zu sein, eine Überforderung bedeuten.</p> <p><i>„Die Anwendung des biomarkerbasierten Testverfahrens ist dann sinnvoll, wenn eine Empfehlung zur Chemotherapie in Bezug auf andere Faktoren nicht eindeutig ist und</i></p>			

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
		<p><i>Ihre Ärztin oder Ihr Arzt unsicher sind, ob eine Chemotherapie für Sie empfehlenswert ist und auch Sie selbst noch unentschieden sind.</i></p>	<p>Dass Ärzte bei der Wahl einer geeigneten Behandlung „unsicher“ sein können, wirkt in dem dargestellten Kontext wie eine persönliche Unpässlichkeit, die mit Hilfe eines Labortests zu beheben ist. Dabei wird ausgeblendet, dass Entscheidungen unter Unsicherheit zum Prinzip ärztlicher Behandlungen gehören. Sie sind also kein Makel, sondern intrinsisch. Der Verweis auf ein Testverfahren als vermeintliche Lösung fördert hingegen unkritisch den naiven Glauben an einfache und dabei richtige Entscheidungsfindungen durch den möglichst reichlichen Einsatz von Technik.</p> <p>„Der Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test wird in der vertragsärztlichen Versorgung von Ihrer gesetzlichen Krankenkasse übernommen“ (Vorschlag der Patientenvertretung).</p> <p>Eine klarstellende Aussage zur Kostenübernahme des Tests ist im Sinne der Transparenz zu begrüßen. Allerdings stellt sich die Frage, inwiefern diese Aussage am Ende eines G-BA-Merkblatts für eine vertragsärztliche Leistung, in dem der Einsatz des Tests beschrieben und auch nahegelegt wird, überhaupt notwendig ist, und ob diese Aussage am Schluss nicht eher Fragen aufwirft als klärt. Die Patientin sollte angesichts eines G-BA-Merkblatts für ein Verfahren davon ausgehen können, dass es sich dabei um nichts anderes als eine GKV-Leistung handelt.</p> <p>Abweichend von den Beschlussentwürfen, die durch die Einfügung von „etwa“ oder anderen Zufügungen den konkret bezeichneten Test relativieren (vgl. die Vorschläge für Anlage I, Nr. XX, § 2: „...unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype Dx Breast Recurrence Score“ oder „Diese Voraussetzungen werden etwa vom Oncotype Dx Breast Recurrence Score erfüllt“), wird hier eindeutig Bezug auf einen ganz bestimmten Test genommen. Die Aussage im Merkblatt lässt für die Patientin somit offen, ob die Durchführung eines Testverfahrens in Ihrem Fall von Ihrer gesetzlichen Krankenkasse übernommen wird, solange sie sich nicht versichert hat, welcher konkrete Test bei ihr zum Einsatz kommen soll. Es kann aber von den Patientinnen nicht verlangt werden, sich auch noch über den Hersteller und den Handelsnamen des Tests kundig zu machen, um sicher zu gehen, am Ende nicht doch selbst zahlen zu müssen. Hier sollte eine Klarstellung erfolgen.</p>		

D-2.7.1.4 Tragende Gründe

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
1.	DGP/B DP	<p><i>Text aus Stellungnahmedokument:</i></p> <p>Im Einzelnen ist zu den vorgelegten Dokumenten folgendes anzumerken: Dokument: Anlage 2 / Version A: KBV und DKG Tragende Gründe Und Anlage 3 / Version B: GKV-SV Tragende Gründe</p> <p>Änderungsvorschlag: Seite 3: 2.1. Medizinischer Hintergrund: ...ist eine Entscheidung allein auf der Basis dieser etablierten Faktoren 19nur eingeschränkt möglich und es fehlt in einer intermediären Risikogruppe an einer sicheren Begründung für die Durchführung</p>	<p>Begründung: Aus heutiger Sicht lässt sich in der Gruppe der Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinome mit 0-3 befallenen Lymphknoten anhand der etablierten Faktoren zumindest in einem Teil der PatientInnen die Durchführung oder der Verzicht einer adjuvanten Therapie begründen. Hierbei wird die TumorgroÙe, das Grading, das AusmaÙ der Hormonrezeptorexpression und der Ki67-Proliferationsindex berücksichtigt [1],[7]</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüÙt und zur Kenntnis genommen. Die verschiedenen Varianten der Tragenden Gründe wurden zusammengeführt und überarbeitet.</p> <p>Der Beschluss berücksichtigt, wie auch in den Tragenden Gründen dargestellt, dass für einen Teil der Patientinnen eine Empfehlung zur Chemotherapie oder zum Verzicht auf Chemotherapie auch ohne ein biomarkerbasiertes Testverfahren möglich sein wird.</p>
2.	DGP/B DP	<p>Anlage 2 / Version A: KBV und DKG Tragende Gründe Und Anlage 3 / Version B: GKV-SV Tragende Gründe Seite 3: 2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung:</p> <p>Änderungsvorschlag: „Die Bestimmung der Biomarker erfolgt an Proben des resezierten Tumorgewebes, [...]“</p>	<p>Der Begriff „reseziertes“ Tumorgewebe bedeutet, dass es sich um operativ entferntes Tumorgewebe handelt. Genexpressionsanalysen können aber auch an stanzbioptisch gewonnenem Tumorgewebe durchgeführt werden. Sich nur auf reseziertes Gewebe zu begrenzen, würde die Nutzbarkeit einschränken [8].</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p> <p>Siehe auch unter Abschnitt 1 b) Nr. 8</p>

19 Gelbfärbung im Original der Stellungnahme

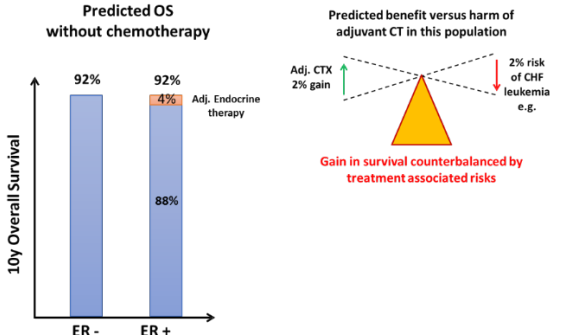
	DGP/B DP	<p>Anlage 2 / Version A: KBV und DKG Tragende Gründe Und Anlage 3 / Version B: GKV-SV Tragende Gründe Seite 3 ff. 3.1 Ergebnis des IQWiG-Abschlussberichts (Stand: 27.10.2016)</p> <p>Änderungsvorschlag: Das Bewertung der verschiedenen Multigentests im IQWiG-Abschlussbericht (Stand: 27.10.2016) weicht von den Bewertungen in den aktuellen ASCO-Guidelines [9], [2] der aktuellen S3-Leitlinie Mammakarzinom [1] sowie der kürzlich publizierten NICE Diagnostic Guidance [3] teilweise erheblich ab.</p>	<p>Die Gründe, warum die Bewertung der verschiedenen Multigentests im IQWiG-Abschlussbericht vom 27.10.2016 von der Bewertung in den zitierten evidenzbasierten Leitlinien abweicht, lässt sich im Wesentlichen auf die methodischen Vorgehensweisen des IQWiG zurückführen (siehe auch oben „Genereller Kommentar“)</p> <p>Die erstellte Auswertung garantiert nicht die Auswahl des „besten“ Tests, sondern nur des Tests, der die IQWiG-Axiome am besten erfüllt. Die erfolgte Auswahl entspricht der Suggestion von Qualität für die Versicherten, nicht dem Beweis.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>
3.	DGP/B DP	<p>Anlage 2 / Version A: KBV und DKG Tragende Gründe Seite 9: 4. Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit</p> <p>Änderungsvorschlag: 2. Absatz: ...“ Bei einem Teil der Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten ist die Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie allein auf Basis dieser Kriterien unsicher.,,</p>	<p>Die gelb unterlegte Einschränkung ist zu ergänzen. Begründung: Die Therapieentscheidung ist nach aktuellem Kenntnisstand gemäß den evidenzbasierten Empfehlungen der S3-Leitlinie [1] und von NICE [3] nicht in allen Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten unsicher. Vielmehr lässt sich die Therapieentscheidung in der Mehrzahl der Patientinnen auf dem Boden etablierter klinisch-pathologischer Parameter unter Einbeziehung von Ki67 sowie der Ausprägung der Hormonrezeptor-Expression treffen. Die beiden zuletzt genannten Kriterien wurden aber in der TAILORx Studie nicht berücksichtigt.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>
4.	DGP/B DP	<p>Anlage 2 / Version A: KBV und DKG Tragende Gründe Seite 10: 4.2</p>	<p>Hier wird die Studie von Blohmer et al. 2013 zitiert, wonach die Verwendung des Oncotype DX</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p>

		<p>Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit</p> <p>Änderungsvorschlag: „Blohmer et al. schlussfolgerten [...], dass eine biomarker basierte Strategie [...] unter Verwendung des 21-Genexpressionstests im Vergleich zum Standardvorgehen [...] sowohl das Überleben verbessern, als auch Kosten einsparen kann.“</p>	<p>Kosten einsparen kann. Hierzu ist anzumerken, dass in dem Review von Wang et al [10] darauf hingewiesen wurde, dass alle Studien, die bislang gezeigt haben, dass der Oncotype DX kosteneffektiv sind, von der Industrie gesponsert wurden (Genomic Health) und damit einem Bias unterliegen.</p> <p>Das Thema der Kosteneffektivität wird auch in der aktuellen Version der NICE Guidance ausführlich diskutiert [3]. Selbst unter Berücksichtigung des rabattierten Preises der Oncotype DX für das NHS der UK, ist dessen Kosteneffektivität noch nicht ausreichend belegt.</p> <p>Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass es das deutsche Gesundheitssystem aktuell etwa 100 Mio. € jährlich kosten würde (32.592 Tests für jeweils ca. 3000€), wenn zukünftig alle Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-negativem Mammakarzinom mit dem Oncotype DX getestet würden. Dabei würden diese Ausgaben aus dem Gesundheitssystem abfließen, da der Test aktuell nur in den USA durchgeführt wird.</p>	<p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>
5.	DGP/B DP	<p>Anlage 2 / Version A: KBV und DKG Tragende Gründe Seite 11: 5. Gesamtbewertung 2. Absatz</p> <p>Änderungsvorschlag: „Der Nutzen von anderen biomarkerbasierten Testverfahren, die beim primären Mammakarzinom zum Einsatz kommen, kann derzeit noch nicht als hinreichend belegt angesehen werden. Auch wenn zu diesen teilweise vielversprechende Ergebnisse vorliegen, fehlen aufgrund der in relevanter Anzahl auftretenden Spätrezidive u. a. Daten über fünf Jahre hinaus [...]“</p>	<p>Diese Aussage trifft nicht zu. NICE attestiert Prosigna und Endopredict eine statistisch signifikante prognostische Zuverlässigkeit für das 10-Jahre-Fernrezidiv-/Metastasen-freie Überleben bei nodal-negativen Patientinnen [3].</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>

	DGP/B DP	Anlage 3 / Version B: GKV-SV Tragende Gründe Seite 15: 6. Fazit Änderungsvorschlag: „[...] die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit sind in diesem Rahmen gegeben.“	Die Aussage betr. der Wirtschaftlichkeit des Onco-type DX trifft nicht zu (siehe oben) und steht im Widerspruch zu der Aussage unter 2.4.2 (Seite 11): „... kann eine abschließende Bewertung der sektorspezifischen Wirtschaftlichkeit nicht vorgenommen werden.“	.
6.	Agenda	Der Analyse der MINDACT-Studie im IQWiG-Bericht stimmen wir nicht zu, da sie auf dem falschen Endpunkt basiert ist. Wir sind deshalb auch nicht damit einverstanden, dass G-BA sich nun dafür entscheidet, den falschen Endpunkt der MINDACT-Studie in ihrem Abschlussbericht zu nennen (und anschließend zu analysieren). Wir sind auch nicht damit einverstanden, dass G-BA infolgedessen das Hauptziel von MINDACT nicht erwähnt und das positive Ergebnis von MINDACT in Anlage 2 und 3, p5 nicht zitiert.	MINDACT sollte auf Grundlage des primären Endpunkts der Studie bewertet werden. Wir möchten auf die Analyse, die Interpretation, und die Schlussfolgerungen eingehen, die das IQWiG auf der Grundlage der MINDACT-Studie gezogen hat. Das IQWiG hat das Hauptziel der Studie nicht beachtet und konzentrierte sich auf den vermeintlichen Chemotherapie-Nutzen in den verschiedenen Risikogruppen, obwohl diese Analysen nicht der vordefinierte primäre Endpunkt waren und das MINDACT-Manuskript eine klare Beschreibung und Erklärung liefert, warum der absolute Chemotherapie Nutzen in den verschiedenen Risikogruppen nicht aus der Studie abgeleitet werden sollte. Die primäre Überlegung von MINDACT für den G-BA sollte sein, dass durch die <i>Hinzufügung</i> von MammaPrint zu den klinischen Bewertungskriterien <i>mehr Patientinnen von einer Überbehandlung mit Chemotherapie verschont werden und dabei in ihrem Ergebnis (DMFS) nicht gefährdet werden.</i> MINDACT wurde als einarmige Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert, um zu beurteilen, ob Patientinnen mit klinisch-pathologischen Hochrisikofaktoren und einem Genexpressionsprofil mit niedrigem Risiko sicher auf Chemotherapie verzichten können. Dies war der primäre Endpunkt von MINDACT und nur das sekundäre Ziel der Studie war es, den Unterschied im klinischen Ergebnis für die randomisierten Behandlungsarme zu beurteilen. MINDACT galt als positive Studie, wenn in der	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.

			<p>Primärpopulation, die keine Chemotherapie erhielt, die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für die Rate der 5-jährigen DMFS $\geq 92\%$ (d.h. die Nichtunterlegenheitsschwelle) war.</p> <p>Diese Nichtunterlegenheitsschwelle wurde wie folgt festgelegt: Die meisten Fachärzte sind sich einig, dass ein absoluter Zusatznutzen von 3% Überleben notwendig ist, um die Empfehlung einer Chemotherapie zu begründen (Lippman <i>et al.</i> 2001, de Boer <i>et al.</i>, 2017). Präferenzen von Brustkrebspatientinnen, die tatsächlich die akuten Nebenwirkungen der Chemotherapie erlebt haben, liefern ebenfalls wertvolle Informationen als Entscheidungshilfe. Eine Studie von Simes and Coates zeigte, dass für 70% der Frauen ein Gewinn im 5-Jahres-Überleben von mindestens 5% oder ein Gewinn im Überleben von einem zusätzlichen Jahr zusätzlich zu 5 Jahren ausreichen würde, um die Behandlung zu rechtfertigen, und 15% benötigten mehr als eine 15% Verbesserung im 5-Jahres-Überleben, um die Therapie zu rechtfertigen. Für Frauen mit geringerem, aber auch höherem Risiko kann der Behandlungserfolg noch fragwürdiger sein, und individuelle Präferenzen werden an Bedeutung gewinnen (Simes & Coates, 2001).</p> <p>Die Chemotherapie muss das Überleben um 3% erhöhen, um die negativen Auswirkungen der Chemotherapie auszugleichen und dem Patienten Nutzen zu bringen.</p> <p>Obwohl die Meinungen der einzelnen Patientinnen unterschiedlich sein können, würden die meisten Richtlinienausschüsse das Risiko toxischer Nebenwirkungen für Überlebensgewinne von weniger als 2-3% nicht akzeptieren. Es wird erwartet, dass der Einsatz einer adjuvanten Che-</p>	
--	--	--	--	--

			<p>motherapie das relative Todesrisiko um ~25% reduziert (Lippman <i>et al.</i>, 2001, Rossi <i>et al.</i>, 2015). Ein Gesamtüberleben von 92% geht von einem geringen Rezidivrisiko aus - ein Restrisiko von 8% ohne den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie. Dieses Restrisiko von 8% entspricht einem absoluten Nutzen von 2% (25% Chemotherapie von 8 = 2%).</p> <p>Auf der Grundlage der oben genannten Berechnungen einigten sich die großen europäischen Patientenvertreter (Europa Donna) und das TRANSBIG-Konsortium darauf, dass ein Chemotherapie-Vorteil über die Grenze von 92% des Gesamtüberlebens hinaus nicht gerechtfertigt ist und den potenziellen Schaden durch negative Nebenwirkungen nicht überwiegen würde. Daher entschied der Konsens innerhalb des Konsortiums im MINDACT-Protokoll (Abschnitt 1.2.4 und 4.2, verfügbar in Cardoso <i>et al.</i>, 2016 Ergänzungsmaterial), dass die Gruppe mit niedrigem klinischen Risiko aus Patienten mit einer 10-jährigen Überlebenswahrscheinlichkeit von mindestens 88% (mit Adjuvant! Online) für ER-positive und von mindestens 92% für ER-negative Patienten besteht.</p> <p>Diese beiden Grenzwerte wurden ausgewählt, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass Patienten mit hormonrezeptorpositiven Tumoren heutzutage eine adjuvante endokrine Therapie erhalten (mit einem geschätzten absoluten Gesamtnutzen von etwa 4%).</p>	
--	--	--	--	--

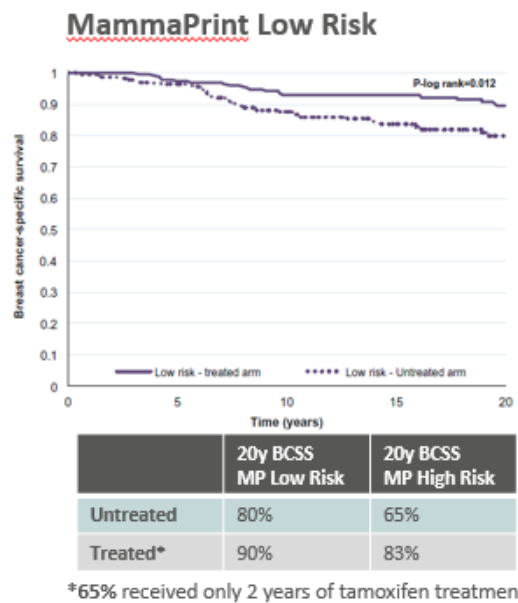
			 <p>Predicted OS without chemotherapy</p> <p>10y Overall Survival</p> <p>92% ER -</p> <p>92% ER +</p> <p>4% Adj. Endocrine therapy</p> <p>88%</p> <p>Predicted benefit versus harm of adjuvant CT in this population</p> <p>Adj. CTX 2% gain</p> <p>2% risk of CHF leukemia e.g.</p> <p>Gain in survival counterbalanced by treatment associated risks</p> <p>Consensus reached within the TRANSBIG consortium, including EuropaDonna patient advocates</p> <p>Das Ergebnis des primären Endpunkts von MIN-DACT identifizierte klinische Hochrisikopatientinnen, die von MammaPrint als risikoarm eingestuft wurden und ein ausgezeichnetes DMFS von 94,7% (CI 92,5-96,2%) nach 5 Jahren hatten. Bei der Beurteilung des sekundären Endpunkts zeigte das ausgezeichnete Überlebensergebnis dieser Patientinnen, in der Regel Kandidatinnen für eine adjuvante Chemotherapie, keinen statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Nutzen einer Chemotherapie, mit einem 5-Jahres-DMFS von 95,9% mit Chemotherapie und 94,4% ohne Chemotherapie. Zusammen genommen bestätigen diese Daten die prognostische Fähigkeit von MammaPrint um eine große Gruppe von Frauen zu identifizieren, die sicher auf eine Chemotherapie verzichten können.</p> <p>Die Auswirkungen der Nebenwirkungen der Chemotherapie auf die Patientinnen sind umfassend dokumentiert (Rivera <i>et al.</i> 2018, Rosenberg & Partridge 2013, Goedendorp <i>et al.</i> 2012, Jim <i>et al.</i> 2012, Harrington <i>et al.</i> 2010, Saquib <i>et al.</i> 2007). Die Ergebnisse der MINDACT-Studie zeigen, dass durch die Verwendung des MammaPrint Tests die</p>	
--	--	--	---	--

			<p>Verwendung von Chemotherapie in dieser Patientengruppe um 46% reduziert werden kann. Dadurch wird die Anzahl der Frauen, die eine unnötige Chemotherapie mit den damit verbundenen Nebenwirkungen und Toxizität aber ohne vorteilhafte Wirkungen, ertragen müssen, wesentlich reduziert.</p> <p>Insgesamt basiert die Bewertung dieses Berichts ausschließlich auf dem Nachweis der klinischen Wirksamkeit einer RCT, der MINDACT-Studie. Neben der Tatsache, dass wir der Meinung sind, dass es zusätzliche Beweise gibt um den klinischen Nutzen von MammaPrint zu belegen und zu unterstützen, möchten wir betonen, dass die gesamte MINDACT-Studie in der IQWiG-Evaluierung, wie oben erläutert, nicht angemessen bewertet wurde.</p>	
<p>7.</p>	<p>Agenda</p>	<p>Wir sind nicht einverstanden mit der Beschreibung der MINDACT-Studie in Anlage 3, S. 18 Anhang I.</p>	<p>In Anlage 3 Anhang I wird der Überblick über die laufenden Studien für den Abschlussbericht D14-01 dargestellt. MINDACT ist auf Seite 18 enthalten und wir sind mit der Beschreibung dieser Studie nicht einverstanden.</p> <div data-bbox="891 914 1444 1217" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="font-size: small;">Abschlussbericht D14-01: Übersicht zu laufenden Studien Biomarker bei Mammakarzinom 30.03.2017</p> <p>Studie MINDACT</p> <p>Methodik RCT: In der MINDACT-Studie [2] wird die 70-gene-signature (MammaPrint) mit etablierten klinisch-pathologischen Kriterien zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 metastatischen Lymphknoten verglichen. Es werden nur Patientinnen mit diskordanter Risikoklassifikation bezüglich der Ovar- oder des Verzichts auf eine Chemotherapie randomisiert.</p> <p>Prognosestudie: Der primäre Endpunkt der Studie MINDACT bezog ausschließlich Patientinnen ein, die ein initial hohes, klinisch-pathologisch bestimmtes Risiko und ein niedriges, genomisch bestimmtes Risiko aufwiesen (C-high/G-low) und in die Gruppe ohne Chemotherapie randomisiert wurden. Diese Untersuchung nur eines einzigen Studienzweigs ohne Intervention stellt keine RCT dar, sondern entspricht einer Prognosestudie.</p> <p>Ergebnisse RCT: Im August 2016 wurden Zwischenergebnisse (5-Jahres-Daten) zu den randomisierten Gruppen veröffentlicht [11], die in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt wurden, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse aus RCTs für den 10-Jahres-Zeitraum zu erhalten (siehe Abschnitte 4.5.2, A3.3.1 und A.3.3.1 des Abschlussberichts D14-01).</p> <p>Prognosestudie: Die derzeit verfügbaren 5-Jahres-Zwischenergebnisse wurden gemäß Methodik nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. [...] Die Autoren formulieren für diese Analyse eine „Nichtunterlegenheitsgrenze“ von 92 % für das 95 %-KI hinsichtlich Fernrezidive. Mit einer Quote fernrezidivfreien Überlebens im oberen genannten Studienarm von 94,4 % (95 %-KI: [92,3; 95,9]) kann die Studie diese „Nichtunterlegenheit“ zeigen. [...] Die Ergebnisse der Studie überschreiten damit auch die in der Erläuterung von Stellungnahmen für Rezidive genannte Grenze von 10 % Selbst bei Betrachtung des fernrezidivfreien Überlebens, d. h. der entsprechenden unteren Grenze des Konfidenzintervalls von 92,3 % nach 5 Jahren, erscheint es unwahrscheinlich, dass dieser Wert nach weiteren 5 Jahren über 90 % bleibe.</p> </div> <p>Das IQWiG folgerte: "Prognostische Studie: Der primäre Endpunkt von MINDACT umfasste nur Patienten mit klinisch hohem Risiko und genomischem niedrigem Risiko (c-high,g-low). Diese Patienten wurden in Chemo-/keine-Chemogruppen</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>

			<p>randomisiert. Die Untersuchung eines einzelnen Studienarms ohne Intervention ist kein RCT, sondern gilt als prognostische Studie."</p> <p>Um diesen Punkt anzugehen, randomisierte MINDACT Patientinnen mit diskordanter klinischer und genomischer Bewertung. Dazu gehörten ein randomisierter Arm mit klinischem Hochrisiko, aber niedrigem genomischem Risiko, und ein randomisierter Arm für Patientinnen mit klinischem Niedrigrisiko aber hohem genomischem Risiko.</p> <p>Wir möchten auch betonen, dass das aktuelle Design von MINDACT aus genau diesen Gründen von deutschen Behörden und IRBs als RCT genehmigt wurde.</p>	
8.	Agenda	<p>Wir sind nicht einverstanden mit der Beschreibung der MINDACT-Studie in Anlage 3, S. 18 Anhang I.</p> <p>Wir möchten darauf eingehen, dass im Ergebnisteil der Beschreibung der MINDACT-Studie steht: "<i>Selbst wenn man das entfernte rezidierte freie Überleben, d.h. den entsprechenden niedrigeren Wert des Konfidenzintervalls von 92,3% nach 5 Jahren betrachtet, erscheint es unwahrscheinlich, dass dieser Wert nach weiteren 5 Jahren über 90% bleibt</i>".</p>	<p>In Anlage 3 Anhang I wird der Überblick über die laufenden Studien für den IQWiG-Schlussbericht D14-01 dargestellt. MINDACT ist auf Seite 18 von Anlage 3 enthalten und wir sind mit der Beschreibung dieser Studie nicht einverstanden. Im Ergebnisteil dieser Beschreibung wird folgendes angegeben:</p> <p><i>"Die derzeit verfügbaren vorläufigen Fünfjahresergebnisse wurden nicht in die vorliegende klinische Nutzenbewertung einbezogen [...]. Für diese Analyse formulierten die Autoren eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 92% für das 95% Konfidenzintervall von entfernten Wiederholungen. Mit einer rückfallfreien Überlebensrate von 94,4% in dem oben genannten Studienarm (95% CI 92,3-95,5%) konnte die Studie Nicht-Unterlegenheit nachweisen. Damit überschreiten die Ergebnisse der Studie auch die in der Diskussion der Befragten über Wiederholungen angegebene Grenze von 10%. Selbst wenn man das fernrezidivfreie Überleben, d.h. den entsprechenden niedrigeren Wert des Konfidenzintervalls von 92,3% nach 5 Jahren betrachtet, erscheint es unwahrscheinlich, dass dieser Wert nach weiteren 5 Jahren über 90% bleibt."</i></p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in Abschnitt 1a.</p>

			<p>Die Mehrheit der MammaPrint-Patientinnen hat nach 10 Jahren ein Ergebnis (BCSS, DRFI, DFS oder OS) über 90%.</p> <p>Um die von IQWiG geäußerte Besorgnis darüber anzusprechen, dass es sehr unwahrscheinlich wäre, dass MammaPrint Low Risk-Patienten nach 10 Jahren über 90% DMFS bleiben, möchten wir die folgenden Daten zur Verfügung stellen. Diese Daten zeigen, dass dort höchstwahrscheinlich kein Grund zur Besorgnis besteht, da aus allen bisher durchgeführten Studien mit MammaPrint die Mehrheit der MammaPrint-Patientinnen ein Ergebnis von über 90% aufweist- unabhängig davon, ob es sich um ein brustkrebs-spezifisches Überleben (BCSS), ein Distant Recurrence Free Interval (DRFI), DFS oder OS) handelt.</p> <p>Retrospektive Studien zeigen, dass MammaPrint Patienten mit geringem Risiko (Low risk) ein ausgezeichnetes fernmetastasenfreies Überleben nach 10 Jahren haben.</p> <p>Unabhängige Validierungen bestätigen, dass mehrere Untergruppen von MammaPrint Low-Risk-Patienten ein ausgezeichnetes fernmetastasenfreies Überleben nach 10 Jahren haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Vollständig unbehandelte Patientinnen zeigten nach 10 Jahren ein DMFS von 90% für MammaPrint Low Risk Patienten (Buyse, J Natl Cancer Inst 2006). ○ Die Untergruppe der MammaPrint Patientinnen mit geringem Risiko, die keine Chemotherapie erhielten, hatte ein 10-jähriges DMFS von 98% (Yao <i>et al.</i>, Breast Cancer Res Treat 2015). ○ Nicht homogen behandelte, postmenopausale, MammaPrint Low-Risk-Patientinnen hatten nach 10 Jahren keine (0/27) Metastasen (Wittner <i>et al.</i>, Clin Cancer Res 2008). 	
--	--	--	--	--

- Die nicht homogen behandelte Population von lymphknotenpositiven MammaPrint Low-Risk-Patienten zeigte 91% DMFS nach 10 Jahren (Mook *et al.*, Lancet Oncol 2009).
- Die STO-3-Studie zeigt, dass MammaPrint Patienten mit Niedrigisiko-Ergebnis ein ausreichend geringes Risiko haben, um nach 10 Jahren auf eine Chemotherapie mit einem 93%igen (95% CI 88-96%) DMFS zu verzichten, wenn sie nur mit Tamoxifen behandelt werden (65% dieser Patienten erhielten Tamoxifen nur für 2 Jahre). Tatsächlich ergab das 20-jährige Follow-up von nur mit Tamoxifen behandelte MammaPrint Low-Risk-Patienten einen ausgezeichneten BCSS von 90% (95% CI 84-94%) (van 't Veer, **Breast Cancer Res Treat 2017**).



			<p><i>Abbildung 1. Retrospektive Analysen der prospektiven STO3-Studie zeigen ein BCSS bei 20-jährigem Follow-up von 90% bei MammaPrint Low Risk Patienten, die nur mit Tamoxifen behandelt wurden. Im Gegensatz dazu zeigen MammaPrint High-Risk-Patienten aus der gleichen Kohorte, die sich einer ähnlichen Behandlung unterzogen, mit 20 Jahren nur einen BCSS von 83%.</i></p> <p>Prospektive Studien: Zusätzliche 10-Jahres-Follow-up-Daten für prospektiv untersuchte Patientinnen mit MammaPrint können aus der RASTER-Studie bezogen werden. Diese Studie zeigte zuvor, dass MammaPrint in der Lage war, mehr Patientinnen mit geringem Risiko zu identifizieren als eine Risikostratifizierung, die allein auf klinisch-pathologischen Faktoren basiert und die Chemotherapie möglicherweise um 20% reduziert, ohne das Überleben zu beeinträchtigen (Drukker <i>et al.</i> ,2013). Da nun eine 10-jährige Nachbeobachtung verfügbar ist, zeigte die RASTER-Studie, dass MammaPrint Low-Risk-Patienten nach 10 Jahren ein exzellentes Überleben (DRFI) von 93,7% hatten, wobei nur 15% der Patienten eine Chemotherapie erhielten (Posterpräsentation von S.Vliek auf der ESMO 2017). In einer Teilanalyse, die sich nur mit unbehandelten MammaPrint Low-Risk-Patienten (n=177) beschäftigt, lag das 10-Jahres DRFI bei 94,6%. Dies deutet darauf hin, dass es nicht die Chemotherapie ist, die das Überleben über 90% bewirkte, sondern es tatsächlich der MammaPrint Test ist, der diese Patientinnen mit einer geringen Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Fernrezidivs identifizieren kann.</p>	
--	--	--	---	--

			<p style="text-align: center;">Prospective RASTER trial: 10 Year follow-up data</p>  <table border="1" data-bbox="1137 352 1458 432"> <thead> <tr> <th>Risk group</th> <th>Patients</th> <th>Received chemotherapy (%)</th> <th>5 year DRFI (95% CI)</th> <th>10 year DRFI (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MammaPrint Low</td> <td>219</td> <td>34 (15.5)</td> <td>95.3</td> <td>93.7</td> </tr> <tr> <td>MammaPrint High</td> <td>208</td> <td>168 (80.8)</td> <td>92.2</td> <td>86.8</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Abbildung 2. Analysen der prospektiven RASTER-Studie zeigen eine DRFI bei 10 Jahren Follow-up von 93,7% bei MammaPrint Low-Risk-Patienten. Der Vergleich von MINDACT und TAILORx ER+/HER2neg/LN0 Gruppen zeigt sehr ähnliche Ergebnisse.</i></p> <p>Abbildung 3 vergleicht MINDACT mit TAILORx-Ergebnissen. Da beide Studien nicht die gleichen Endpunkte verwendet haben, werden aus Gründen der Benutzerfreundlichkeit alle in beiden Studien verwendeten Endpunkte am Ende der Tabelle erläutert. Aus der ersten Spalte beider Studien geht hervor, dass Patienten mit niedrigem Risiko (identifiziert entweder durch eine RS 0-10 oder durch eine klinische Low-Risk & MammaPrint Low-Risk-Klassifikation) nach 5 Jahren ein sehr ähnliches Ergebnis beim Vergleich von MINDACT und TAILORx aufweisen. Dies deutet darauf hin, dass beide Tests Patientinnen mit einem so geringen Risiko identifizieren können, dass nur eine Behandlung mit endokriner Therapie erforderlich ist. Obwohl das DMFS von Patientinnen mit klinisch-pathologisch geringem Risiko/MammaPrint mit niedrigem Risiko etwas niedriger ist als DRFI bei RS0-10-Patienten, ist dies höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass DRFI in TAILORx keine Todesfälle (alle Ursachen) beinhaltet, während DMFS in MINDACT dies tut.</p>	Risk group	Patients	Received chemotherapy (%)	5 year DRFI (95% CI)	10 year DRFI (95% CI)	MammaPrint Low	219	34 (15.5)	95.3	93.7	MammaPrint High	208	168 (80.8)	92.2	86.8	
Risk group	Patients	Received chemotherapy (%)	5 year DRFI (95% CI)	10 year DRFI (95% CI)															
MammaPrint Low	219	34 (15.5)	95.3	93.7															
MammaPrint High	208	168 (80.8)	92.2	86.8															

			<p>Abbildung 3. Vergleich der Überlebensergebnisse in MINDACT und TAILORx. Die Teilanalyse von ER+/HER2- LN- Patientinnen mit MammaPrint Low Risk Score in MINDACT im Vergleich zu RS11-25 in TAILORx (rote Kästen) zeigt sehr ähnliche Überlebensergebnisse.</p> <p>Wichtig ist, dass eine MINDACT-Subanalyse, die bei ER+, HER2-negativen, lymphknoten-negativen MammaPrint Low-Risiko-Patientinnen durchgeführt wurde, bei der 5-jährigen Nachbeobachtung ein sehr ähnliches Ergebnis ergab wie bei RS11-25-Patientinnen in TAILORx (auch nur ER+, HER2-negativ und Lymphknoten-negativ) (rote Kästen in Abbildung 3). Diese Patientengruppen hatten auch einen sehr ähnlichen klinischen Risikohintergrund bei der Anwendung des Adjuvant! Online (A!O) Tool (Sparano <i>et al.</i>, 2018). Diese beiden Patientengruppen MINDACT und TAILORx bestanden zu 70% aus Patientinnen mit einem von A!O bestimmten klinisch niedrigen Risiko, was sie ideal zum Vergleich macht (rote Kästen in Abbildung 3). Die 9-jährige Nachbeobachtung dieser Patientinnen bei TAILORx führte zu einem Ergebnis von über 90% für alle gewählten Endpunkte. Da die vergleichbare Patientengruppe in MINDACT nach 5 Jahren ein sehr ähnliches Ergebnis aufweist wie das 5-Jahres-TAILORx-Ergebnis, wäre es sehr überraschend, wenn Patientinnen in</p>	
--	--	--	--	--

			<p>MINDACT bei 9 Jahren Follow-up sehr unterschiedliche Ergebnisse zeigen würden. Zusammen mit den oben genannten retrospektiven Daten zeigen diese Daten, dass MammaPrint Patientinnen mit geringem Risiko ein ausgezeichnetes klinisches Ergebnis erzielen.</p> <p>Obwohl wir derzeit nur ein 5-Jahres-Follow-up von MINDACT präsentieren können, ist es durch den Vergleich der TAILORx 5-Jahres- und 9-Jahres-Ergebnisse mit MINDACT äußerst unwahrscheinlich, dass MINDACT-Patienten bei einem 9-Jahres-Follow-up plötzlich von dem in allen anderen Analysen beobachteten Verhalten abweichen würden und wie aus TAILORx ersichtlich (Abbildung 3).</p> <p>Wir möchten den G-BA darüber informieren, dass vom EORTC für 2019 eine 8-8,5-jährige Follow-up-Zwischenanalyse von MINDACT geplant ist, die den bisherigen Kriterien des IQWiG für eine 10-jährige Follow-up-Zeit sehr nahekommt. Angesichts der oben genannten Argumente argumentieren wir jedoch, dass für MammaPrint als einzigen Test neben ODx mit Level 1A Evidenz ausreichende Beweise vorliegen und ihm daher eine "bedingte Erstattung" gewährt werden sollte, bis das IQWiG die Möglichkeit hatte, die 8,5-jährigen Follow-up-Daten von MINDACT zu bewerten.</p> <p>Gleichzeitig möchten wir nachdrücklich darauf drängen, dass eine endgültige Entscheidung über die Erstattung von ODx auch nur unter der Bedingung getroffen wird, dass die zusätzliche Analyse der Ergebnisse bei den 531 Patientinnen bei TAILORx mit klinischer Hochrisikoklassifizierung und Zwischenergebnissen bei RS, die einer Chemotherapie randomisiert wurden, obligatorisch ist. Die G-BA weist zu Recht darauf hin, dass <i>"die Zahl der Todesfälle in der Gesamtgruppe der betreuten Patienten möglicherweise zunehmen</i></p>	
--	--	--	--	--

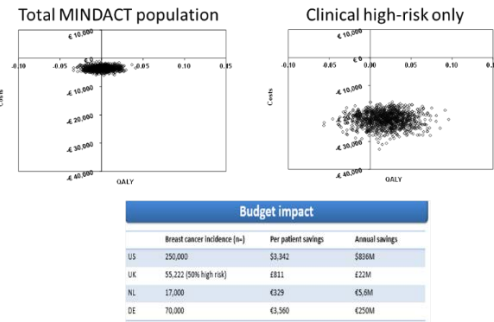
			<p>könnte, wenn der Biomarkertest [ODx] unkritisch eingesetzt würde". Um dies zu vermeiden, sollte die endgültige Entscheidung des G-BA erst nach Durchführung der notwendigen Analysen getroffen werden. Dies wäre im Interesse der deutschen Patientinnen und Fachärzte.</p>	
9.	Agenda	<p>Wir stimmen nicht mit der Aussage des G-BA überein, dass MINDACT eine Studie darstellt, die in Zukunft nur noch zur Nutzenbewertung beitragen wird (sobald ein 10-jähriges Follow-up erreicht ist). Wir glauben, dass die Evidenz von MINDACT auf der Grundlage der aktuellen 5-Jahres-Follow-up-Ergebnisse eine aktuelle Einbeziehung von MammaPrint zur Nutzenbewertung durch den G-BA ermöglicht.</p>	<p>Internationale und Deutsche Richtlinien unterstützen die Verwendung genomischer Tests mit 5-Jahres-Follow-up Level 1A Evidenz. Für MammaPrint wurde mit der Veröffentlichung der 5-Jahres-Ergebnisdaten der MINDACT-Studie die höchste Evidenzstufe (LoE) - Ebene IA - erreicht (Cardoso <i>et al</i>, NEJM 2016). Diese Klassifikation der Evidenzstufe wurde ursprünglich von Mitgliedern des American Society of Clinical Oncology Tumormarker Guidelines Committee vorgeschlagen und ist heute weit verbreitet und wird zur Bestimmung des klinischen Nutzens von Brustkrebsprofilen verwendet (Hayes 1996, JNCI). Mit dem inzwischen erreichten Evidenzniveau haben viele Komitees für Brustkrebs-Richtlinien auf der ganzen Welt MammaPrint in ihre Richtlinien aufgenommen: - Die deutschen AGO-Leitlinien empfehlen MammaPrint und Oncotype DX, die mit LoE 1A prospektiv für den Einsatz in der klinischen Praxis validiert wurden. EndoPredict und Prosigna wurden nur retrospektiv validiert und erhielten LoE IB oder prospektiv mit LoE IA (für den Einsatz in der klinischen Praxis). Die AGO-Richtlinien unterstreichen, wie die MINDACT-Studie ausgezeichnete Ergebnisse bei pN0-1-Patienten mit niedrigem Risiko bestätigt hat (Liedtke <i>et al.</i>, Breast Care 2017). - Die S3-Leitlinien 2018 vergaben auch die Empfehlungsstufe 0 unter Berücksichtigung von Nutzen und Schaden. Wenn die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 eine</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt. Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in Abschnitt 1a.</p>

			<p>klare Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Frauen mit einem ER- / PgR-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen invasiven Brustkrebs nicht zulassen, kann in der Entscheidung ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multi-Test (z.B. MammaPrint) verwendet werden.</p> <p>- Die ASCO-Leitlinien besagen, dass "ein biomarkerbasierter Test als klinisch nützlich eingestuft wird, wenn die Verwendung des Tests mit einem günstigen Verhältnis von Nutzen und Schaden im Vergleich zur Behandlung des Patienten in Abwesenheit des Biomarker-Testergebnisses verbunden ist" (Harris et al, JCO, 2016). Nach der Veröffentlichung der MINDACT-Ergebnisse wurden die ASCO-Richtlinien um MammaPrint ergänzt, das auch für HR+/Her2-Patienten mit hohem klinischen Risiko und ohne Einschränkungen der Tumorgroße verwendet werden soll (Krop et al., JCO, 2017). Die ASCO-Leitlinien empfehlen einzig MammaPrint für den Einsatz bei LN+ Brustkrebs.</p> <p>- Die Leitlinien des NCCN empfehlen MammaPrint in der Aktualisierung 2018 mit der höchsten Evidenzstufe, Stufe 1, für den prognostischen Einsatz bei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium mit ER+, LN- und LN+ (1-3 positive Knoten) Brustkrebs. MammaPrint ist der einzige Assay mit Level 1 NCCN Status von Evidenz und Konsens für LN- und LN+ Brustkrebs und damit der einzige Level 1 Evidenz-Test für LN+ nach NCCN.</p> <p>Die St. Galler Internationale Experten-Konferenz kam überein, dass "Genexpressionssignaturen der Standardpathologie vorzuziehen sind, um Patientinnen zu identifizieren, bei</p>	
--	--	--	--	--

			<p>denen auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann". Und dass "es keine Rolle für diese Signaturen bei Patientinnen mit klinisch-pathologisch geringem Risiko und ähnlichen Situationen gibt, in denen eine Chemotherapie unter keinen Umständen angezeigt wäre" (Curigliano <i>et al.</i>, Ann Oncol 2017).</p> <p>- Die ESMO-Leitlinien ("ESMO Guidelines", die vor den MINDACT-Ergebnissen veröffentlicht wurden) erkannten an, dass MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna und EndoPredict über einen Level-IB-Nachweis verfügen, während sie auf den Level-IA-Nachweis für die Profile mit großen prospektiven randomisierten Studien warteten (Senkus <i>et al.</i>, Ann Oncol 2015).</p> <p>Die Verwendung des MammaPrint Tests, wie von den internationalen Richtlinien vorgeschlagen, würde zu einer Anwendung bei etwa der Hälfte der hormonrezeptor-positiven (HR+) Patienten führen, so dass etwa 25% der HR+ Patienten auf eine Chemotherapie verzichten können.</p> <p>Eine Verschiebung des Einsatzes von MammaPrint würde dazu führen, dass Tausende von Patientinnen in Deutschland möglicherweise eine unnötige Chemotherapie durch den Einsatz von ODX unter Verwendung der TAILORx-Ergebnisse erhalten. Diese Überbehandlung würde all die negativen Assoziationen, Patientenmorbidityen und Kosten mit sich bringen.</p>	
10.	Agenda	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss stellt in Anlage 2 und 3 Ziffer 4.2 fest, dass keine gesundheitsökonomische Bewertung durchgeführt wurde, da "keine länderspezifischen Daten über das Wiederholungsrisiko und die Lebensqualität vorliegen".</p>	<p>Die QALY-Bewertung, ein patientenzentriertes Ergebnis, das besonders geeignet ist, um Quantität und Lebensqualität in Einklang zu bringen, zeigt den Nutzen von MammaPrint</p> <p>Wie der G-BA feststellt, hängt die endgültige Entscheidung über eine adjuvante Chemotherapie immer von der Wahl des Patienten ab, nachdem er über die erwartete Wirksamkeit und die damit verbundenen Nebenwirkungen klar informiert und</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in Abschnitt 1a.</p>

	<p>Allerdings stellt G-BA später fest: "<i>Basierend auf den verfügbaren Daten können biomarker-basierte Tests wirtschaftlich sein, da die höheren Kosten, die mit der Verwendung der Tests verbunden sind, durch Einsparungen ausgeglichen werden können</i>".</p> <p>Wir glauben, dass diese Aussage für MammaPrint gilt und möchten zusätzliche neue Erkenntnisse liefern, die die Auswirkungen von MammaPrint auf die Lebensqualität und die Kosteneffizienz unterstützen.</p>	<p>diskutiert wurde. Die Chemotherapie ist aus Sicht des Patienten möglicherweise nicht unbedingt die beste Option, wenn ein relativ kleiner Überlebensgewinn eine signifikante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) aufgrund von Nebenwirkungen mit sich bringt. Aus patientenzentrierter Sicht sollten die Behandlungen verglichen werden, indem ihre Folgen sowohl im Hinblick auf das Überleben als auch auf die HRQoL gewichtet werden.</p> <p>Aufgrund des TAILORx-Designs müssten alle Lymphknoten-negativen Patientinnen mit HR+HER2- Brustkrebs ODX-Tests durchführen, um festzustellen, ob sie von einer Chemotherapie profitieren würden oder nicht. Im Gegensatz dazu ist aus MINDACT klar, dass nur klinische Hochrisikopatientinnen, die wissen wollen, ob auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann, einen Test mit MammaPrint benötigen würden.</p> <p>Eine aktuelle Studie von Caruana untersuchte die Auswirkungen des Chemotherapie-Einsatzes bei MINDACT im Hinblick auf Quality-Adjusted Life-Years (QALYs), ein patientenzentriertes Ergebnis, das besonders geeignet ist, Quantität und Lebensqualität auszugleichen (Caruana <i>et al.</i>, 2019). Ursprünglich für die Gesundheitsökonomie entwickelt, bieten QALYs auch vielversprechende Perspektiven für eine patientenorientierte Entscheidungsfindung und sind daher auch für die Evaluation des G-BA nützlich.</p> <p>Die Ergebnisse von MINDACT deuten auf die Vermeidung einer Chemotherapie in der Gruppe mit hohem klinischem, aber niedrigem genomischem Risiko hin, d.h. die durch die adjuvante Chemotherapie induzierten Nebenwirkungen auf HRQoL sind schädlicher und würden den geringen Überlebensgewinn ausgleichen. Caruana <i>et al.</i> validierten diese Hypothese formal mit QALYs als Hauptergebnis bei der Entscheidung über die</p>	
--	--	--	--

			<p>beste therapeutische Strategie in dieser Population. Untersucht man den DFS-Endpunkt von MINDACT, so stellen die Autoren fest, dass die Verwendung von MammaPrint in der klinischen Hochrisiko-Population die QALYs um 62 Tage erhöht (95% CI 55-70 Tage, QALYs von 4,13 Jahren bei Frauen ohne Chemotherapie bis 3,96 Jahre bei Frauen mit CT), da negative Effekte der Chemo vermieden werden (Caruana <i>et al.</i>, 2019). Darüber hinaus wurden in früheren gesundheitsökonomischen Bewertungen von MammaPrint ähnliche Effekte auf erhöhte QALYs beobachtet (Yang <i>et al.</i>, 2012, Retel <i>et al.</i>, 2013, Segui <i>et al.</i>, 2014, Exner <i>et al.</i>, 2014, Retel <i>et al.</i>, 2017, 2017 Poster präsentiert bei SABCS 2017, Retel 2018, Präsentation bei EBCC Barcelona).</p> <p>MammaPrint ist ein kostengünstiger Test für deutsche Patientinnen</p> <p>Wie in Abbildung 4 dargestellt, kommt eine Kosten-Nutzen-Analyse für Deutschland von Retel <i>et al.</i> zu dem Schluss, dass der Einsatz von MammaPrint die QALYs erhöht und die Kosten senkt (d.h. über die aktuelle Praxis dominiert), sowohl für die Gesamtbevölkerung als auch für die klinische Hochrisikopatientenuntergruppe (Retel <i>et al.</i>, Plakat 2017, das auf der SABCS 2017 vorgestellt wurde): Unter Verwendung der Überlebensergebnisse von MINDACT und der jetzt von Lux <i>et al.</i> veröffentlichten deutschen Kostendaten (Lux <i>et al.</i>, 2018) betrug die Einsparung pro Patient für Deutschland €3.560/Patient. Die anschließende Analyse der Auswirkungen auf den Haushalt ergab jährliche nationale Einsparungen von €250 Mio.</p>	
--	--	--	---	--

			 <p>Total MINDACT population</p> <p>Clinical high-risk only</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Budget impact</th> </tr> <tr> <th>Breast cancer incidence (n)</th> <th>Per patient savings</th> <th>Annual savings</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>US 250,000</td> <td>\$1,342</td> <td>\$684M</td> </tr> <tr> <td>UK 55,222 (50% high risk)</td> <td>€811</td> <td>€22M</td> </tr> <tr> <td>NL 17,000</td> <td>€129</td> <td>€5,0M</td> </tr> <tr> <td>DE 70,000</td> <td>€3,560</td> <td>€250M</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Abbildung 4. Kosteneffizienz-Ebenen für die gesamte MINDACT-Studienpopulation (links) und die klinische Hochrisikogruppe (rechts) zeigen nur, dass MammaPrint die derzeitige Praxis dominiert (erhöht die Lebensqualität und senkt gleichzeitig die Kosten). Die Analyse der Budget-Auswirkungen führte, bei der von einer jährlichen Inzidenz von 70.000 Patienten und einer Ersparung von €3.560/Patient ausgegangen wird, zu einem Ergebnis von jährlichen Einsparungen von €250 Mio. für Deutschland.</i></p> <p>Bei der Prüfung einer endgültigen Entscheidung über die Erstattung von MammaPrint sollten auch diese QALY-Ergebnisse berücksichtigt werden.</p> <p>Nachweis von Verzerrungen bei Kosten-Nutzen-Analysen des Oncotype Dx</p> <p>Während der G-BA keine formale gesundheitsökonomische Bewertung der Tests durchgeführt hat, sind wirtschaftliche Überlegungen wichtig, um die Zulassung auf die effektivsten Technologien zu beschränken, um unnötigen Haushaltsdruck zu vermeiden. Hervorzuheben ist daher eine kürzlich erfolgte systematische Überprüfung durch Wang et al., die die bisherigen Kosteneffizienzstudien zu ODX untersucht (Wang et al., 2018). Bei dieser Überprüfung wurden 27 Analy-</p>	Budget impact			Breast cancer incidence (n)	Per patient savings	Annual savings	US 250,000	\$1,342	\$684M	UK 55,222 (50% high risk)	€811	€22M	NL 17,000	€129	€5,0M	DE 70,000	€3,560	€250M	
Budget impact																						
Breast cancer incidence (n)	Per patient savings	Annual savings																				
US 250,000	\$1,342	\$684M																				
UK 55,222 (50% high risk)	€811	€22M																				
NL 17,000	€129	€5,0M																				
DE 70,000	€3,560	€250M																				

			<p>sen ermittelt, von denen 15 von der Industrie finanziert wurden. In 18 Studien wurden die klinischen Merkmale (z.B. Tumorgröße, Grad, etc.), die häufig für Chemotherapie-Entscheidungen verwendet werden, nicht in die Kosten-Nutzen-Modellierung einbezogen. Daher würden diese Studien ODX als kostengünstig erachten und die klinische Praxis möglicherweise nicht widerspiegeln.</p> <p>Die meisten der identifizierten veröffentlichten Studien ignorierten den heterogenen Effekt von ODX auf den Chemotherapie-Einsatz; nur fünf Studien gingen davon aus, dass ODX den CT-Einsatz für klinische Patienten mit geringem Risiko erhöhen, aber den Chemotherapie-Einsatz für klinische Hochrisikopatienten verringern würde. Keine von Wang et al. identifizierte Studie, die populationsbasierte gemeinsame Verteilungen von ODX Rezidiv-Wert und Tumoreigenschaften verwendete, und 12 Studien gingen unangemessen davon aus, dass die Chemotherapie das Auftreten von Fernrezidiven für die Gruppe mit niedrigem Rezidiv erhöhen würde; beide Ansätze überschätzten dabei die Vorteile von ODX. Von der Industrie finanzierte Studien begünstigten ODX; alle fünf Studien, die ODX als Kosteneinsparung berichteten, wurden von der Industrie finanziert. Im Gegensatz dazu wurden zwei Studien, die ein inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis > \$50.000 pro QALY berichteten, nicht von der Industrie finanziert. Obwohl der G-BA feststellt, dass die veröffentlichte Literatur ODX als kosteneffektiv erachtet, schlagen die Autoren dieses systematischen Reviews vor, dass die Mehrheit der veröffentlichten Analysen, die behaupteten, dass ODX kosteneffektiv sei, integrierte Studiendesigns verwenden, die das Risiko einer Verzerrung stark erhöhen könnten (Wang et al., 2018).</p>	
--	--	--	--	--

<p>11.</p>	<p>Agenda</p>	<p>Wir stimmen der Zusammenfassung der MINDACT-Studie durch den G-BA nicht zu (Anlage 2 und 3 S. 5). G-BA zitiert den IQWiG-Bericht und gibt an: "<i>Es wurden numerisch ungünstige Ergebnisse bei allen Zielparametern für Patienten gefunden, die sich aufgrund des Biomarker-Ergebnisses keiner Chemotherapie unterzogen haben (siehe Seiten 80, 82, 84[IQWiG-Bericht])</i>".</p>	<p>Die Hauptanalyse von MINDACT-Analyse (ITT-Population) sollte die Grundlage für die IQWiG-Bewertung bilden In der klinischen Bewertung von MINDACT hat das IQWiG anstelle der Analysen für das primäre Studienziel die MINDACT-Sensitivitätsanalysen verwendet, um Schlussfolgerungen zu ziehen. Diese Sensitivitätsanalyse war nicht dazu bestimmt, zur Beantwortung der Frage des klinischen Nutzens verwendet zu werden. Diese spezielle Analyse wurde nur durchgeführt, um zu bestätigen, dass es keine Verzerrung aus einer Phase der Studie gab, in der es aufgrund eines Lieferantenproblems mit einem Puffer für die Probenvorbereitung eine leichte Kalibrierungsabweichung des Testergebnisses gab. Diese Abweichung betraf nicht mehr als 165 Patienten, und die Proben wurden nach ihrer Entdeckung erneut durchgeführt. Die Ergebnisse für die 165 Patienten wurden bereits während der Studie korrigiert, und die Sensitivitätsanalyse ergab, dass in dieser Zeit keine weitere Verzerrung aufgetreten war. Wir fordern daher nachdrücklich, dass die Hauptanalyse MINDACT (ITT-Population) die Grundlage für die IQWiG-Evaluierung bildet (und nicht die Sensitivitätsanalyse-Population). Darüber hinaus führt dies bei einer geringeren Anzahl von Patientinnen zu einem Leistungsabfall und damit zu größeren Fehlern. Dies zeigt sich auch beim Vergleich der Ergebnisse der MINDACT-Studie für die primäre Testpopulation mit den Ergebnissen der PPS-Population; die Konfidenzintervalle stiegen von 92,5 - 96,2 auf 91,4-95,8% DMFS. DMFS ist der richtige Endpunkt für die Entscheidung über den Nutzen genomischer Tests bei frühem Brustkrebs Wir argumentieren, dass der G-BA den Test nicht für den vorgesehenen Einsatzzweck bewertet hat. Tests wie MammaPrint sind unerlässlich, denn es</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt. Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in Abschnitt 1a.</p>
------------	----------------------	--	---	---

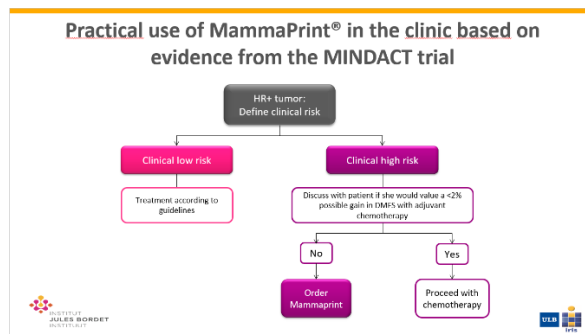
			<p>hat sich gezeigt, dass neben der Betrachtung klinisch-pathologischer Faktoren ein Tumor auch auf molekularer Ebene charakterisiert werden sollte, um festzustellen, ob er metastasieren wird. Die Tests wurden speziell entwickelt und validiert um vorherzusagen, welche Tumore zur Fernmetastasierung fähig sind und sollen bestimmen, ob ein Tumor mit einer Therapie behandelt werden sollte um Fernmetastasen zu verhindern. So werden diese Tests in der onkologischen Gemeinschaft eingesetzt und die internationalen Richtlinien empfehlen ihre Anwendung.</p> <p>DMFS ist ein allgemein anerkannter relevanter Endpunkt bei Brustkrebs (Hudis <i>et al.</i>, JCO, 2007) und spiegelt die Ergebnisse wider, bei denen der größte Nutzen für die Chemotherapie beobachtet wird. Fernmetastasen sind für die meisten Todesfälle bei Brustkrebs verantwortlich. Daher wurde auch von Hudis <i>et al.</i> festgestellt, dass Fernmetastasen die größte Bedrohung für das Überleben der Patienten darstellen. Aus diesem Grund ist die Wahl von DMFS als primärem Endpunkt für die Chemotherapiefrage so relevant. Es konzentriert sich auf entfernte Ereignisse, die der Hauptgrund für die Verschreibung einer Chemotherapie sind.</p> <p>Hudis <i>et al.</i>, (2007): - <i>"Im Rahmen der adjuvanten klinischen Studie für Brustkrebs [die heterogene Definition der DFS umfasst] die Ereignisse des lokalen, regionalen und entfernten (Metastasierung) Wiederauftretens... und des Todes aus jeder Ursache."</i> - <i>"Von allen Nicht-Tod-Ereignissen.... übertrumpft das entfernte Wiederauftreten (Metastasierung) andere Ereignisse, weil es eine Bedrohung für</i></p>	
--	--	--	--	--

			<p>das Überleben der Patienten darstellt. In der Tat ist es der Hauptprädiktor für den Tod in allen Endpunktdefinitionen."</p> <p>- " Die DFS (DDFS [oder DMFS]) bewahrt diesen Fokus und schließt daher ipsilaterale Brusttumoren, regionale invasive Rezidive, kontralateralen Brustkrebs und alle in situ Karzinome aus, da diese Ereignisse potenziell nicht tödlich sind."</p> <p>DMFS beinhaltet aber auch Todesfälle durch alle Ursachen, weshalb DMFI, dass auch in den Ergänzungsdaten der MINDACT-Publikation (Cardoso <i>et al.</i>, NEJM 2016) zu finden ist, ein noch spezifischerer Endpunkt ist (beinhaltet nur Fernrückfall und Brustkrebs-spezifische Todesfälle). Der Fokus der Bewertung von MINDACT allein auf der Grundlage der DFS-Ergebnisse wurde auch in einer kürzlich stattgefundenen JCO-Kontroverse im Jahr 2018 von Mitgliedern des ASCO-Biomarker-Komitees scharf kritisiert, die erklären, dass DMFS der klinisch wichtigste Endpunkt ist, und nicht die DFS (Antwort an J.L. Blum <i>et al.</i> und S. Lange <i>et al.</i>, von Ian Krop <i>et al.</i>, Journal of Clinical Oncology 2018 36:4, 430-431).</p> <p>Das IQWiG entschied sich, das Primärziel von MINDACT bei der Auswertung zu ignorieren und verwendete DFS und OS für die Interpretation der Ergebnisse. Wir möchten besonders darauf eingehen, warum der Einsatz von DFS und OS in adjuvanten Studien nicht der richtige Weg ist. Ein großes Problem bei diesen Endpunkten ist die fehlende Spezifität für krankheitsspezifische Ergebnisse, was zu einem Machtverlust führt. Darüber hinaus ist bekannt, dass eine Chemotherapie nicht durchgeführt wird, um sekundäre Primärtumore (42% der Ereignisse bei MINDACT) oder lokale Rezidive (16% bei MINDACT), die wichtigsten beobachteten Ereignisse der DFS bei MINDACT, zu verhindern.</p>	
--	--	--	---	--

DMFS hingegen schließt ein ipsilaterales Wiederauftreten des Brusttumors, regionale invasive Rezidive, kontralateralen Brustkrebs und alle in situ-Karzinome aus, da diese Ereignisse potenziell nicht tödlich sind und nicht der Hauptgrund für die Chemotherapie Behandlung. Diese werden in der Regel über lokale Radiotherapie und chirurgische Eingriffe adressiert.

Einsatz von MammaPrint in der klinischen Praxis

Wir möchten einen kurzen Überblick über die Anwendung von MammaPrint in der klinischen Praxis geben. Dies soll veranschaulichen, wie Ärzte den nicht-signifikanten Nutzen der Chemotherapie bei DMFS in diskordanten Gruppen interpretieren. In der folgenden Abbildung ist eine Folie aus einem Vortrag von Dr. Martine Piccart (Leiterin der EORTC-Arbeitsgruppe und PI von MINDACT) auf der European Breast Cancer Conference 2018 enthalten. Dies zeigt, wie sie die MammaPrint Tests in ihrer klinischen Praxis anwendet.



Dia mit der Darstellung der Verwendung von MammaPrint in der klinischen Praxis (mit Genehmigung von M. Piccart)

			<p>Für eine Hormonrezeptor-positive Patientinnen werden zunächst klinische und pathologische Faktoren untersucht, um das "klinische Risiko" zu definieren. Wenn Patientinnen als "klinisch risikoarm" eingestuft werden, werden sie nach (in-ter)nationalen Richtlinien behandelt. Wenn Patienten als "klinisches Hochrisiko" eingestuft werden, diskutieren Ärzte mit Patientinnen, ob sie bei einer Behandlung mit Chemotherapie einen möglichen Gewinn an DMFS von weniger als <2% schätzen würden (d.h. den 1,5%igen nicht-statistisch signifikanten Unterschied in der Chemotherapie vs. keine Chemotherapie bei MINDACT). Wenn die Patientin dies bejaht, dann erhält sie eine Chemotherapie. Wenn die Patientin jedoch den Wert eines so kleinen und unsicheren Nutzens bei der Behandlung mit Chemotherapie nicht sieht und eine solche Behandlung lieber vermeiden möchte, bestellt der Arzt MammaPrint.</p> <p>Wie in MINDACT gezeigt, erweisen sich ~46% dieser klinischen Hochrisikopatientinnen als genomisch "risikoarm" und könnten daher von einer Chemotherapie verschont bleiben. Bei einer Besprechung unter Einbeziehung des kombinierten klinisch-pathologischen Risikos und den Ergebnissen des genomischen Risikos können Patientin und Arzt eine fundiertere endgültige Entscheidung darüber treffen, ob sie eine Chemotherapie durchführen oder nicht in das Behandlungsschema aufnehmen.</p>	
12.	Agenda	<p>In Anlage 2 Abschnitt 3.2 p5 G-BA beschreiben, wie das IQWiG angibt, dass eine Risikodifferenz >1% einen Nutzen der Chemotherapie zeigt und dass eine Risikodifferenz max. 3% nicht überschreiten darf oder die Nichtunterlegenheit nicht erreicht wird.</p>	<p>MINDACT und TAILORx unterstützen den Einsatz genomischer Tests in verschiedenen Patientengruppen.</p> <p>Die Daten für MammaPrint und Oncotype Dx unterstützen ihre jeweilige Verwendung in verschiedenen Patientengruppen. Wie bereits erwähnt, konzentrierte sich die MINDACT-Studie auf die Anwendung von MammaPrint bei 100% klinisch</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in Abschnitt 1a.</p>

		<p>Mit diesen Kriterien wird MINDACT vom G-BA mit "ungünstigen Ergebnissen bei bereits 5-Jahres-Follow-up" gemeldet. Wir sind absolut nicht der Meinung, dass die MINDACT-Ergebnisse ungünstig sind.</p>	<p>hochgefährdeten Patientinnen auf Basis des Adjuvans! Online-Tool (AO). Die TAILORx-Studie untersuchte jedoch den Einsatz von Oncotype Dx bei Patientinnen, von denen 74% nach dem klinischen Bewertungstool A!O klinisch risikoarm waren, wie auch bei MINDACT. Diese Patienten, die aufgrund ihrer klinischen Faktoren ein geringes Rezidivrisiko haben, wären daher in der aktuellen klinischen Praxis wahrscheinlich keine Kandidaten für eine Chemotherapie gewesen, und ODx ergänzt daher die klinische Bewertung um wenig zusätzliche Informationen. In Fällen, in denen die Ergebnisse von TAILORx nicht richtig auf Patientinnen mit klinischem Zwischen- und Hochrisiko extrapoliert werden können, ist der Oncotype Dx-Test daher weniger relevant für die Fragen, die für den G-BA am wichtigsten sind.</p> <p>Da die G-BA anerkennt, dass TAILORx Beweise auf der Grundlage einer Population von ca. 75% klinischen Patienten mit geringem Risiko liefert, sind wir der Meinung, dass Patientinnen und ihren Ärzten ebenfalls Zugang zu dem einzigen anderen Test gewährt werden sollte, der Informationen auf höchster Evidenzstufe (Level 1A Evidenz) über klinisch mittlere und Hochrisikopatienten liefert - MammaPrint.</p> <p>In dem Bericht über die S3-Leitlinien (Leitlinien-Report zur S3-Leitlinie, v4.0 Dez 2017) heißt es: <i>"Ein weiterer vom IQWiG kritisch angeführter Punkt ist die Rate der Rezidive oder Todesfälle, die für die Patienten "akzeptabel" erscheinen, um eine Chemotherapie zu vermeiden. Um Metastasen / Rezidive / Todesfälle durch das Mammakarzinom mit größter Wahrscheinlichkeit zu vermeiden, müsste jeder Patient neben der endokrinen Therapie auch mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt werden, da nur so ein möglichst op-</i></p>	
--	--	--	--	--

			<p><i>timales Ergebnis erzielt werden kann. Da die Chemotherapie, wie oben erwähnt, jedoch eine nicht unerhebliche Anzahl von unerwünschten Nebenwirkungen haben kann, hat jeder Patient das Recht, den bestmöglichen medizinischen Rat zu erhalten, um die bestmögliche Entscheidung (für oder gegen eine Chemotherapie) zu treffen.“</i></p> <p>Ein Unterschied von 1,5% in der DMFS in einer klinischen Hochrisikopopulation ist ein akzeptiertes Risiko</p> <p>MINDACT zeigt eine Differenz von 1,5% in DMFS, die unter dem von den MINDACT-Forschern festgelegten Schwellenwert von 3% liegt. Darüber hinaus geht eine in MINDACT beobachtete 3%ige Differenz in der DFS nicht über die IQWiG-Kriterien von 3% Schwellenwert hinaus, um die Nicht-Unterlegenheit nachzuweisen.</p> <p>Die Autoren von TAILORx sollten die Teilanalyse des klinisch risikoreichen RS11-25 vorlegen, bevor der Oncotype Dx die Zulassung durch den G-BA erhalten kann</p> <p>Darüber hinaus sind wir der Meinung, dass die Autoren von TAILORx gebeten werden sollten, die separate Analyse der 531 klinisch hochriskanten ODx RS11-25-Patienten vorzulegen. Dies würde dazu beitragen, festzustellen, ob die Nicht-Unterlegenheit in der in der TAILORx-Studie untersuchten klinischen Zwischen- und Hochrisikogruppe tatsächlich erreicht wurde. Die Darstellung und Auswertung dieser Analyse sollte daher eine zwingende Voraussetzung für eine positive Genehmigung der Erstattung von ODx durch den G-BA sein.</p>	
13.	Agenda	Wir sind nicht einverstanden mit der G-BA-Zusammenfassung der S3-Richtlinien in Anlage 2, Abschnitt 3.3, S7, in Bezug auf <i>"den Forschungsbedarf, da die Studiensituation und die Follow-up-Zeiten in den</i>	Wir sind mit den Zitaten des G-BA in Bezug auf die S3-Richtlinien nicht einverstanden und glauben, dass die Aussage korrigiert werden sollte, um die Beweislage für MammaPrint zu klären. Die Kategorisierung der LoE 2b-Beweise (starker	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.

		<i>bestehenden Studien noch nicht ausreichend waren (LoE 2b, starker Konsens".</i>	Konsens) erfolgte für die Prosigna- und EndoPredict-Testbeweise und nicht für ODx oder MammaPrint.	
14.	Agenda	<p>Der G-BA-Bestand in Anlage 2, Abschnitt 2.3.1 p7 und Anlage 3 p4: <i>"Der Bedarf an 10-Jahres-Ergebnissen, auf denen das IQWiG seine Bewertung stützte, ergab sich aus der Erkenntnis, dass diese Form von Brustkrebs zu einer relevanten Rate von Spätmetastasen mit relativ guten Überlebenschancen führen kann." "Dies ist verständlich, auch vor dem Hintergrund der vorliegenden überzeugenden Ergebnisse zugunsten der adjuvanten Chemotherapie, auf die bei Bedarf verzichtet werden sollte, über verschiedene Wiederholungsrisikogruppen hinweg, basierend auf 10-jährigen und längeren Beobachtungszeiträumen (EBCTCG Lancet 2012 ")</i>.</p> <p>Wir sprechen uns entschieden gegen die Notwendigkeit eines 10-Jahres-Follow-up auf der Grundlage der vom G-BA zitierten Literatur aus, da wir der Ansicht sind, dass diese Literatur zeigt, dass ein 5-jähriges Follow-up ausreichend ist.</p>	<p>Fünf Jahre Follow-up von MINDACT reicht aus, um die Frage nach dem Nutzen der Chemotherapie zu beantworten.</p> <p>Wir sprechen uns entschieden gegen die Notwendigkeit einer 10-jährigen Nachbeobachtung auf der Grundlage der folgenden Literatur aus: Der gesamte Umfang der peer-reviewed randomisierten Studien in der adjuvanten Therapie bei Brustkrebs wurde regelmäßig von der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) überprüft. Es wurde von der EBCTCG festgestellt, dass der Nutzen der adjuvanten Therapie bei Brustkrebs im Frühstadium je nach Art der Intervention und dem Risikozeitraum variiert. Insbesondere ist der Nutzen der Chemotherapie, sowohl bei ER+ als auch bei ER- Brustkrebs, darauf beschränkt, Rezidive innerhalb der ersten 5 Jahre ohne spätere Wirkung zu reduzieren. Dies wurde sowohl in den Übersichtszusammenfassungen 2005 als auch 2012 dokumentiert (EBCTCG, Lancet 2005; EBCTCG, Lancet 2012), in denen Studien mit über 30.000 Patienten untersucht wurden, die mit Chemotherapien behandelt wurden, die von CMF bis Anthrazyklin und Taxanhaltigen Therapien reichen, mit einer Follow-Up von 15-20 Jahren. Es wurde daher durch umfangreiche Daten belegt, dass der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie zur Reduzierung des Wiederauftretens von Brustkrebs nur innerhalb der ersten 5 Jahre zu erkennen ist, ohne dass eine zusätzliche Leistungssteigerung über 5 Jahre hinaus beobachtet wurde (siehe Abbildung 5). Die Kurven trennen sich in den ersten fünf Jahren, was auf einen Nutzen der Chemotherapie hinweist, aber</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in Abschnitt 1a.</p>

nach diesen ersten fünf Jahren verlaufen die Kurven parallel, was darauf hindeutet, dass beide Arme, ob behandelt oder unbehandelt, ein ähnliches Risiko für Metastasenereignisse haben).

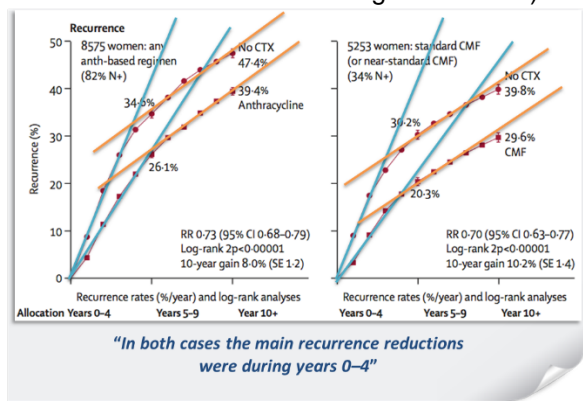


Abbildung 5. Der Nutzen der Chemotherapie zeigt sich nur in den ersten 5 Jahren (Reproduktion der Abbildung 5 EBCTCG Meta-Analyse in Lancet. 2012 4. Februar; 379(9814): 432-444). Dies unterstützt die Rationalität von DMFS bei 5 Jahren Follow-Up als relevanter Endpunkt für das MIN-DACT-Design des EORTC. Der Nutzen der Chemotherapie wird während 0-4 Jahren gesehen (vergleiche blaue Linien), während nach dieser Zeit (gelbe Linien) jeder Nutzen aus einer früheren Chemotherapiebehandlung nicht verloren geht, aber nicht zunimmt (gelbe Linien sind in der Chemotherapie parallel zu keiner CTX).

Die endokrine Therapie ist für die langfristigen Auswirkungen auf das Wiederauftreten verantwortlich

Der EBCTCG-Bericht 2011 über 20,000 Frauen, die 5 Jahre Tamoxifen erhielten, im Vergleich zu keiner Tamoxifenbehandlung, zeigte eine hochsignifikante Reduktion der Brustkrebssterblichkeit um etwa 33%, nicht nur in den Jahren 0-4 und 5-9

nach Behandlungsbeginn, sondern auch in den Jahren 10-15. Tamoxifen ist wirksam, unabhängig davon, ob eine Chemotherapie durchgeführt wurde oder nicht (EBCTCG Lancet, 2011 Aug 27;378(9793):771-84.). Abbildung 6 zeigt die Wiederholungen für die endokrine Therapie ohne Chemotherapie. Im Gegensatz zum obigen Chemotherapiebeispiel in Abbildung 5 hält die Wirkung von Tamoxifen in den letzten 5 Jahren an - die Kurven von Tamoxifen und "nil" werden nicht parallel.

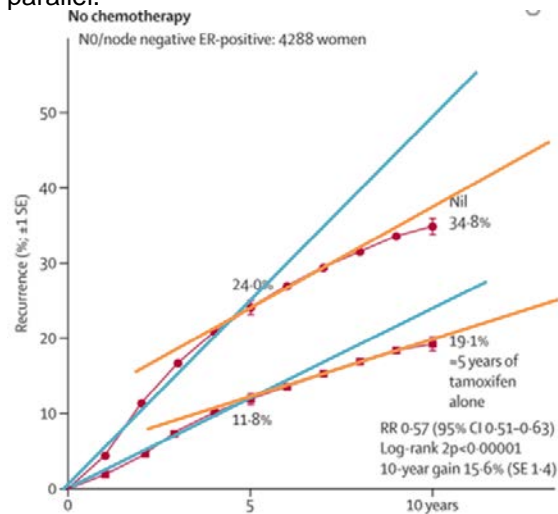


Abbildung 6. Langzeitwirkung von Tamoxifen auf Patientenrezidive (Reproduktion von Abbildung 3 EBCTCG Meta-Analyse in Lancet (2011;378(9793):771-84.). Dies unterstützt die Rationalität von DMFS bei 5-Jahres-Follow-up als relevanter Endpunkt für das MINDACT-Design des EORTC. Der Nutzen von Tamoxifen wird über 0-4 Jahre hinausgesehen (vgl. blaue Linien) und führt zu einer langfristigen Verringerung der Rezidive (gelbe Linien werden nicht parallel).

			<p>Die Daten des EBCTCG bestätigen, dass über 5 Jahre hinaus kein weiterer Nutzen einer Chemotherapie beobachtet wird, sowohl für Frauen unter 50 als auch für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren, und daher sind nicht mehr als 5 Jahre Follow-up erforderlich, um den klinischen Nutzen des MammaPrint-Tests für die Identifizierung dieser Kohorte zu ermitteln. Es wird jedoch auch anerkannt, dass bei ER+ Brustkrebs weiterhin späte Rezidive nach 5 Jahren auftreten, aber es ist nur die endokrine Therapie, nicht die Chemotherapie, die die Häufigkeit später Rezidive in den Jahren 5 bis 10 und 10 bis 15 beeinflusst (Abbildung 6). Im Falle des MammaPrint-Assays besteht der wichtigste Bereich des klinischen Nutzens daher darin, den potenziellen Nutzen der Chemotherapie zu bestimmen, ein Nutzen, der, wenn er vorhanden ist, nur in den ersten 5 Jahren beobachtet wird. Darüber hinaus betrachten auch hoch angesehene Organisationen wie ASCO (Krop <i>et al</i>, JCO, 2017) und AJCC 5 Jahre als einen reifen Endpunkt für das DMFS-Ergebnis bei Brustkrebs im Frühstadium in Bezug auf die Entscheidung, eine Chemotherapie zu empfehlen oder zurückzuhalten.</p> <p>Ein zusätzlicher fünfjähriger Follow-up wird durchgeführt, aber basierend auf den Erfahrungen aus früheren Studien und wie in unseren anderen Kommentaren erläutert, erwarten wir keine Änderung des Ergebnisses. Die Verschiebung der Verwendung von Genexpressions-tests, um auf die Ergebnisse weiterer Studien zu warten, wird dazu führen, dass Tausende von Patienten in Deutschland möglicherweise eine unnötige Chemotherapie erhalten.</p>	
15.	Agenda	Wir sind völlig anderer Meinung, dass der G-BA in Anlage 2, S. 9 feststellt, dass eine Bewertung des	Anlage 2 p9 Der G-BA erklärt: " <i>Angesichts der vorliegenden Langzeitergebnisse zum Oncotype DX®-Prüfverfahren hält der G-BA die Prüfung, ob</i>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.

		<p>Vergleichs von ODX mit anderen Testverfahren nicht sinnvoll ist.</p>	<p><i>die Gleichwertigkeit anderer Prüfverfahren im Hinblick auf den aktuellen Kenntnisstand über diese anderen Prüfverfahren gegeben werden könnte, nicht für zweckmäßig".</i></p> <p>Vergleich der Usability von MammaPrint und Oncotype Dx in Deutschland</p> <p>Wir sind mit dieser Aussage nicht einverstanden und behaupten, dass ODX mit MammaPrint bewertet und verglichen werden kann. MammaPrint bleibt der einzige Brustkrebs-Rezidiv-Test, der die höchste Evidenzstufe in einer klinisch hochriskanten Bevölkerung erreicht. Von der großen Kohorte der klinisch hochriskanten Frauen hatten 46% genomische Tumore mit geringem Risiko und würden keinen klinisch signifikanten Nutzen aus der Chemotherapie ziehen (Cardoso <i>et al.</i>, NEJM 2016). Die MINDACT-Daten unterstützen daher, dass die Verwendung von MammaPrint die klinische Praxis verändern kann, indem sie den Einsatz der adjuvanten Chemotherapie in dieser Hochrisikogruppe erheblich deeskaliert und vielen Patienten eine aggressive Behandlung erspart, von der sie wahrscheinlich nicht profitieren werden.</p> <p>Der G-BA erkennt an, dass die Berücksichtigung bestimmter Aspekte der TAILORx-Studie im Hinblick auf die Übertragbarkeit und Anwendbarkeit in der Pflege in Deutschland sehr wichtig ist. Die S3-Richtlinien empfehlen eine adjuvante Chemotherapie bestehend aus Anthrazyklinen und Taxanen, dennoch stellt G-BA fest, dass nur 7% der Patientinnen im randomisierten Studienarm von TAILORx dies erhalten haben. Darüber hinaus hat die Mehrheit der Patientinnen in der TAILORx-Studie ein geringes klinisches Risiko (78% für ODX RS ≤10, 72%-73% für die Gruppen mit RS-Scores 11- 25 und 43% für RS ≥26. Im Gegensatz</p>	<p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in Abschnitt 1a.</p>
--	--	---	--	---

zu MINDACT verbessern die TAILORx-Ergebnisse, die bestätigen, dass Patientinnen mit geringem klinischen Risiko keine Chemotherapie benötigen, die aktuelle klinische Praxis nicht. Abbildung 7 zeigt den Vergleich der Patientenpopulationsmerkmale von MINDACT und TAILORx für die primären Endpunkte von Interesse für G-BA. Für MINDACT ist dies die klinische Hochrisikogruppe und für TAILORx die RS11-25 Patientengruppe.

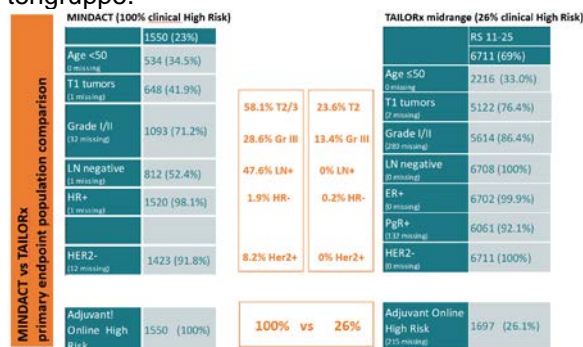


Abbildung 7. Vergleich der relevanten Patientenpopulationen für die primären Endpunkte in MINDACT und TAILORx.

In Übereinstimmung mit seiner risikoarmen Patientinnenpopulation berichtet TAILORx über einen geringen relativen Effekt der Chemotherapie im Vergleich zur Meta-Analyse von EBCTCG in den Übersichtszusammenfassungen 2005 und 2012 (EBCTCG, Lancet 2005; EBCTCG, Lancet 2012). Ohne die in Anlage 3 des G-BA dargelegten Annahmen zu treffen, liefert TAILORx daher nicht die vollständigen Daten, die Ärzten helfen, Entscheidungen über die Reduzierung des Chemotherapie-Einsatzes bei Patienten zu treffen, bei denen klinische Faktoren allein keine klare Antwort liefern.

			<p>Angesichts der Annahmen, die für die Verwendung der TAILORx-Ergebnisse im klinischen Umfeld erforderlich sind, sind wir der festen Überzeugung, dass die Erstattung von ODX nur dann gewährt werden sollte, wenn G-BA und IQWiG die zusätzliche Analyse der Patientenergebnisse bei den 531 Patienten mit klinischer Hochrisikoklassifizierung und intermediären RS-Scores, die der Chemotherapie randomisiert sind, zur Verfügung gestellt wird. G-BA stellt zu Recht fest, dass <i>"die Zahl der Todesfälle in der Gesamtgruppe der betreuten Patienten möglicherweise zunehmen könnte, wenn der Biomarkertest [ODx] unkritisch angewendet würde"</i>. Daher sollte es unbedingt erforderlich sein, dass diese Analyse vorgelegt wird, bevor eine positive Entscheidung über ODX durch den G-BA getroffen wird.</p> <p>MammaPrint verhindert eine Überbehandlung jüngerer Patienten. Wenn die Ergebnisse von TAILORx in die klinische Praxis umgesetzt werden, ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass jüngere Frauen mit klinisch-pathologisch geringem Risiko überbehandelt werden, da die Ergebnisse besagen, dass Frauen unter 50 Jahren mit RS-16-25 möglicherweise eine Chemotherapie benötigen. Eine Teilanalyse von MINDACT durch Aalders <i>et al.</i> (Poster präsentiert auf der SABCS 2017) hat gezeigt, dass Frauen <45 Jahre mit einem risikoarmen (low risk) MammaPrint-Ergebnis trotz hochrisikanter klinischer Merkmale ein ausgezeichnetes 5-Jahres-DMFS von 95,5% haben (Abbildung 8).</p>	
--	--	--	--	--

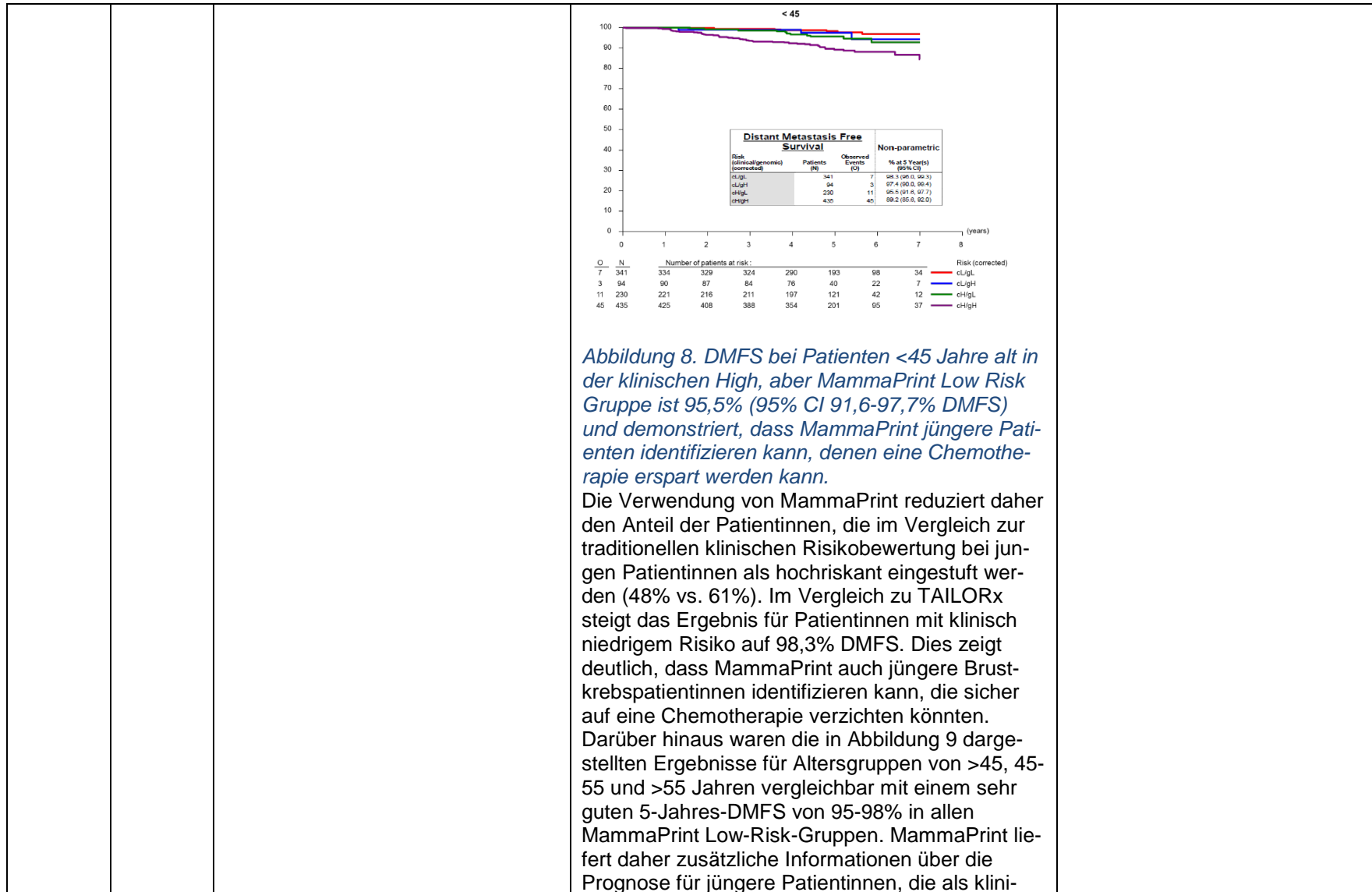


Abbildung 8. DMFS bei Patienten <45 Jahre alt in der klinischen High, aber MammaPrint Low Risk Gruppe ist 95,5% (95% CI 91,6-97,7% DMFS) und demonstriert, dass MammaPrint jüngere Patienten identifizieren kann, denen eine Chemotherapie erspart werden kann.

Die Verwendung von MammaPrint reduziert daher den Anteil der Patientinnen, die im Vergleich zur traditionellen klinischen Risikobewertung bei jungen Patientinnen als hochriskant eingestuft werden (48% vs. 61%). Im Vergleich zu TAILORx steigt das Ergebnis für Patientinnen mit klinisch niedrigem Risiko auf 98,3% DMFS. Dies zeigt deutlich, dass MammaPrint auch jüngere Brustkrebspatientinnen identifizieren kann, die sicher auf eine Chemotherapie verzichten könnten. Darüber hinaus waren die in Abbildung 9 dargestellten Ergebnisse für Altersgruppen von >45, 45-55 und >55 Jahren vergleichbar mit einem sehr guten 5-Jahres-DMFS von 95-98% in allen MammaPrint Low-Risk-Gruppen. MammaPrint liefert daher zusätzliche Informationen über die Prognose für jüngere Patientinnen, die als klini-

sches Hochrisiko eingestuft werden. Diese Ergebnisse ergänzen die begrenzten verfügbaren Daten zur genomischen Expression bei jüngeren Brustkrebspatientinnen um wichtige neue Daten.

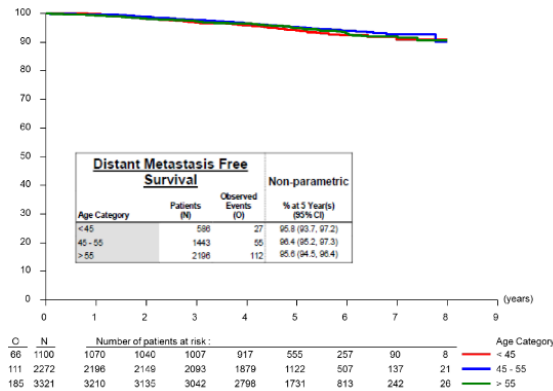


Abbildung 9. DMFS bei Patienten unter 45 Jahren ist vergleichbar mit den Altersgruppen von 45-55 und >55 Jahren. DMFS ist 95,8% (95% CI: 93,7-97,2%) für Alter <45, und 96,4% für Alter 44-55 und >55 (95% CI: 94,5-96,4%).

Um die TAILORx-Analyse jüngerer Frauen weiter zu diskutieren, kommentieren Sparano et al. die explorative Teilmengenanalyse bei jüngeren Frauen (Sparano et al., 2018). Sie weisen darauf hin, "dass der Zweck der Teilmengenanalysen darin besteht, die Konsistenz der Effekte über die Teilmengen zu überprüfen und zu prüfen, ob die Daten darauf hindeuten, dass einige Teilgruppen noch von einer Chemotherapie profitieren könnten. Aufgrund der geringeren Anzahl ist es sehr schwierig, die Nicht-Unterlegenheit in einzelnen Untergruppen festzustellen, und sie bieten in der Regel nicht **genügend Macht**, um die Überlegenheit der Chemotherapie zu begründen, so dass diese Analysen in erster Linie als deskriptiv und explorativ angesehen werden sollten. Auch der

			<p><i>Effekt von Mehrfachprüfungen muss berücksichtigt werden."</i></p> <p><i>"Der bedeutendste der DFS-Subsetvergleiche hatte $p=0,0018$ im Alter ≤ 50 Subset, was sehr eng, aber nicht ganz signifikant ist. Diese spezifische Beobachtung ist von besonderer Relevanz, da die Meta-Analyse der Early Breast Cancer Trialists gezeigt hat, dass jüngere Frauen einen größeren Nutzen aus der adjuvanten Chemotherapie ziehen, die teilweise auf die frühe Menopause im Zusammenhang mit der zytotoxischen Therapie bei älteren prämenopausalen Frauen zurückzuführen sein kann. Während dieser Unterschied also nicht abschließend ist, deuten dies und einige der anderen Teilmengen immer noch auf die Möglichkeit des Nutzens hin."</i></p> <p>Es sollte betont werden, dass die in TAILORx präsentierten Daten nicht ausreichen, um einen Effekt zu ersetzen, der von der ovariellen Suppression für die Chemotherapie gesehen wird, um den Nutzen zu erzielen, der bei Frauen <50 in ODx RS16-25 gesehen wird.</p> <p>In Anbetracht dieser Argumente würden wir argumentieren, dass die Beweise für die Orientierung bei Chemotherapie-Entscheidungen bei jüngeren Frauen für MammaPrint stärker sind als für ODx.</p> <p>MINDACT liefert Level 1A-Nachweise für lymphknotenpositive Patienten</p> <p>In die TAILORx-Studie wurden keine Patientinnen mit beteiligten Lymphknoten einbezogen, so dass aus der G-BA-Auswertung keine Empfehlung für den Einsatz von ODx bei diesen Patienten abgeleitet werden kann. Die Aktualisierung der S3-Richtlinie 2018 identifizierte auch einen potenziellen Nutzen von MammaPrint bei Lymphknoten-positiven Patienten mit ER / PR-positivem HER2-negativem Brustkrebs und 1 bis 3 beteiligten</p>	
--	--	--	---	--

			<p>Lymphknoten und hohem klinischen Risiko (MIN-DACT-Kategorisierung) (Evidenzqualität: hoch). MINDACT liefert Level 1A-Nachweise für Lymphknoten-positive (LN+) Patienten (48% der klinischen Hochrisikopatienten waren LN+). MammaPrint ist somit der einzige genomische Test, der von ASCO eine Empfehlung zur Entscheidungshilfe bei LN+-Patienten erhält.</p> <p>Distant Metastasis Free Survival C-high/G-low N+</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5-year DMFS (95% CI)</th> <th>adjusted HR (95% CI)</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CT</td> <td>96.3 (93.1, 98.1)</td> <td>0.88 (0.42, 1.82)</td> <td>0.724</td> </tr> <tr> <td>no CT</td> <td>95.6 (92.7, 97.4)</td> <td>1.00</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Q</th> <th>N</th> <th colspan="7">Number of patients at risk :</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>13</td> <td>353</td> <td>338</td> <td>329</td> <td>318</td> <td>287</td> <td>134</td> <td>42</td> <td>3</td> <td>CT</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>356</td> <td>345</td> <td>338</td> <td>332</td> <td>313</td> <td>188</td> <td>51</td> <td>5</td> <td>no CT</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 10. DMFS bei klinischen Patienten mit hohem Risiko, aber MammaPrint Low-Risk-Patienten mit 1-3 positiven Lymphknoten ist mit 96,3% DMFS im 5-Jahres-Follow-up ausgezeichnet.</p>		5-year DMFS (95% CI)	adjusted HR (95% CI)	p-value	CT	96.3 (93.1, 98.1)	0.88 (0.42, 1.82)	0.724	no CT	95.6 (92.7, 97.4)	1.00		Q	N	Number of patients at risk :							13	353	338	329	318	287	134	42	3	CT	16	356	345	338	332	313	188	51	5	no CT	
	5-year DMFS (95% CI)	adjusted HR (95% CI)	p-value																																										
CT	96.3 (93.1, 98.1)	0.88 (0.42, 1.82)	0.724																																										
no CT	95.6 (92.7, 97.4)	1.00																																											
Q	N	Number of patients at risk :																																											
13	353	338	329	318	287	134	42	3	CT																																				
16	356	345	338	332	313	188	51	5	no CT																																				
16.	Agenda	<p>Wir sind der Meinung, dass der G-BA definieren sollte, welche Kombination von klinischen Risikofaktoren "klinische Zweifel" begründen, da dies sonst zu einer ‚Übertestung‘ der Patientinnen mit dem ODx-Test führen wird.</p> <p>Wir möchten unsere Besorgnis über die Erwähnung klinisch-pathologischer Faktoren wie den Grad als</p>	<p>Die Verwendung von Genexpressionstests und molekularer Subtypisierung zusätzlich zu den traditionellen klinisch-pathologischen Faktoren verbessert die klinische Entscheidungsfindung</p> <p>Klinisch-pathologische Faktoren, die zur Bestimmung des Nutzens einer Chemotherapie herangezogen werden, werden mit variabler Genauigkeit gemessen und sind sehr anfällig für persönliche</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>																																									

	<p>zuverlässige und reproduzierbare Faktoren zur Bestimmung der Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie zum Ausdruck bringen. Da diese aufgrund der persönlichen Interpretation schwankungsanfällig sind, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass bei der Mehrheit der verordneten ODX-Patienten "klinischer Zweifel" als Rechtfertigung herangezogen wird - einfach, weil der G-BA keine Richtlinien darüber aufgestellt hat, welche klinischen Faktoren "klinischer Zweifel" darstellen.</p> <p>Darüber hinaus wird die Einbeziehung des MammaPrint Tests es Pathologen ermöglichen, herauszufinden, welche Patienten eine Behandlung benötigen und welche nicht.</p>	<p>Interpretationen, die dazu führen, dass die Patientenversorgung von Anbieter zu Anbieter unterschiedlich ist und potenziell negative klinische Ergebnisse zeigt.</p> <p>So ist beispielsweise die Reproduzierbarkeit der Tumorklassifizierung zwischen verschiedenen Pathologen nicht einheitlich beschrieben und eine sehr hohe Intra-Beobachter-Variabilität ist gut dokumentiert (Longacre <i>et al.</i>, Mod Pathol 2006). In der NSABP B14-Studie betrug die Übereinstimmung in der Bewertung der Note zwischen zwei beliebigen Pathologen 59 bis 65 Prozent und die Gesamtkonkordanz zwischen drei beliebigen Pathologen 43 Prozent (Paik <i>et al.</i>, NEJM 2004). In der WSG-PlanB-Studie betrug die Übereinstimmung zwischen lokalem und zentralem Grad nur 66,0% für HR+-Tumore (Abbildung 11) (Gluz <i>et al.</i>, JCO 2016)</p> <table border="1" data-bbox="891 794 1429 965"> <thead> <tr> <th colspan="4">Histologic grade by local lab</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>Grade 1 (n = 164)</th> <th>Grade 2 (n = 1602)</th> <th>Grade 3 (n = 521)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Histologic grade by central lab</td> <td>Grade 1 (n = 120)</td> <td>n (% within central grade) 46 (38.3%)</td> <td>70 (58.3%)</td> <td>4 (3.3%)</td> </tr> <tr> <td>Grade 2 (n = 1422)</td> <td>n (% within central grade) 106 (7.5%)</td> <td>1135 (79.8%)</td> <td>181 (12.7%)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 (n = 745)</td> <td>n (% within central grade) 12 (1.6%)</td> <td>397 (53.3%)</td> <td>336 (45.1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Overall agreement in HR+ disease 66%</p> <p><i>Abbildung 11. Übereinstimmung in der Notenbewertung in der PlanB-Studie. Notenbewertung durch das lokale und zentrale Pathologielabor bei HR+ Patienten (N = 2,287).</i></p> <p>Darüber hinaus wurde die Korrelation der Ki67-Werte mit der ODX RS-Verteilung gemessen. Wie in Abbildung 12 dargestellt, wurde die Korrelation zwischen der Verteilung des Oncotype Dx RS und Ki67 nur dann gesehen, wenn Ki67 < 10% oder > 40% (Gluz <i>et al.</i>, JCO 2016).</p>	Histologic grade by local lab						Grade 1 (n = 164)	Grade 2 (n = 1602)	Grade 3 (n = 521)	Histologic grade by central lab	Grade 1 (n = 120)	n (% within central grade) 46 (38.3%)	70 (58.3%)	4 (3.3%)	Grade 2 (n = 1422)	n (% within central grade) 106 (7.5%)	1135 (79.8%)	181 (12.7%)	Grade 3 (n = 745)	n (% within central grade) 12 (1.6%)	397 (53.3%)	336 (45.1%)	
Histologic grade by local lab																									
		Grade 1 (n = 164)	Grade 2 (n = 1602)	Grade 3 (n = 521)																					
Histologic grade by central lab	Grade 1 (n = 120)	n (% within central grade) 46 (38.3%)	70 (58.3%)	4 (3.3%)																					
	Grade 2 (n = 1422)	n (% within central grade) 106 (7.5%)	1135 (79.8%)	181 (12.7%)																					
	Grade 3 (n = 745)	n (% within central grade) 12 (1.6%)	397 (53.3%)	336 (45.1%)																					

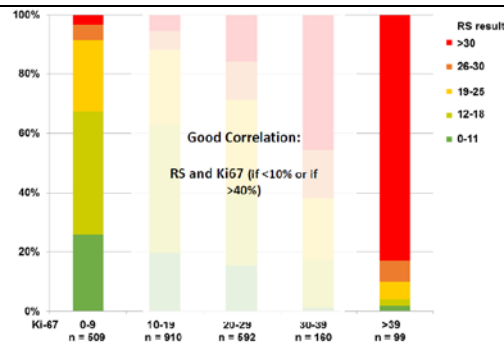
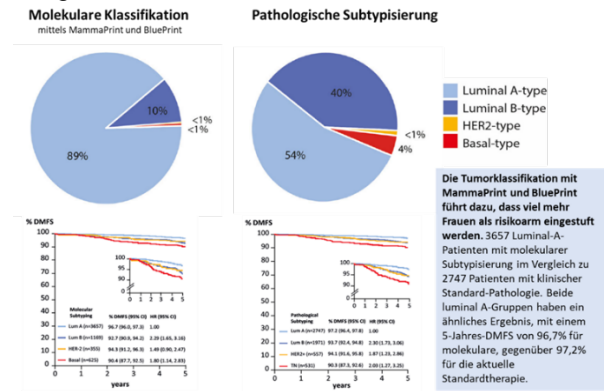


Abbildung 12. Korrelation zwischen Oncotype Dx RS Verteilung und Ki67 Expression in HR+ Tumoren in der PlanB Studie. Eine Korrelation zwischen RS und Ki67 ist nur dann erkennbar, wenn Ki67 <10% oder >40%.

Auch beim Vergleich der Pathologie zwischen den Ländern zeigen sich große Unterschiede, die sich durch die Installation einer zentralen pathologischen Überprüfung verringern lassen, das Problem aber nicht vollständig beseitigen (Thomas *et al.*, BCRT 2017). Eine große Reproduzierbarkeitsstudie für Ki-67 kam zu dem Schluss, dass Ki-67 sehr schwer zuverlässig und dezentral zu beurteilen ist (Dowsett *et al.*, JNCI 2011).

Selbst bei Verwendung eines zentralen, hochwertigen Pathologielabors ist die molekulare Klassifikation mit MammaPrint in Kombination mit Blueprint in der Lage, eine größere Gruppe von Patienten mit geringem Rezidivrisiko zu identifizieren. Beim Vergleich der Subtypisierung auf der Grundlage einer zentral bewerteten hochwertigen Pathologie einschließlich Ki-67 mit der molekularen Klassifikation mit MammaPrint und Blueprint bei 5806 Patienten aus der MINDACT-Studie hatten 1738 Patienten (30%) eine andere Klassifizierung.

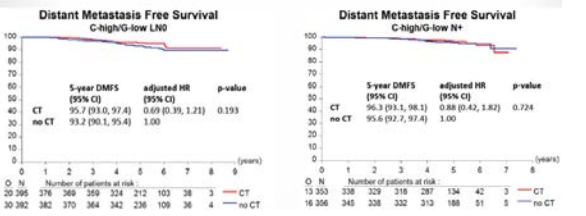
Die folgende Abbildung zeigt die Reklassifizierung von Patienten nach MammaPrint/Blueprint für jede Kategorie, die von der zentralen Pathologie ausgewählt wurde.



Wichtig ist, dass die molekulare Klassifikation mit MammaPrint und Blueprint zu einer Re-Stratifizierung von 54% der Patienten mit einem Luminal B-Subtyp nach pathologischer Beurteilung zu einer Luminal A-Typ-Gruppe mit geringem Risiko führte, **ohne das klinische Ergebnis zu beeinträchtigen** (Viale *et al.*, BCRT 2017). Dies unterstreicht die höhere Genauigkeit und Reproduzierbarkeit sowie den Mehrwert des MammaPrint/Blueprint Tests und die Einschränkungen des Vertrauens in eine traditionelle klinisch-pathologische Bewertung.

In einer Studie, die die Auswirkungen der Variabilität zwischen Beobachtern auf die Behandlungsstrategie bei Patienten mit klinisch Lymphknoten-negativen, nicht tastbaren Mammakarzinomen untersuchte, wurde bei 12% der Befunde eine Diskordanz zwischen lokaler und zentraler Überprüfung festgestellt (Postma *et al.*, Eur J Pharmacol 2013). Die Zuverlässigkeit von Grade als Prädiktor für die Bestimmung der Notwendigkeit einer

			<p>Chemotherapie wird auch von der METABRIC-Studie in Frage gestellt, in der 25% der Patienten mit Grad 3 eine gute Prognose haben, die mit der MammaPrint-Stratifizierung in der MINDACT-Studie übereinstimmt (Mukherjee <i>et al.</i>, NPJ Breast Cancer 2018).</p> <p>Insgesamt sind wir uns einig, dass klinisch-pathologische Faktoren bei der Festlegung einer Behandlungsstrategie von großer Bedeutung sind. Um jedoch die Qualität der Versorgung zu verbessern, inter- und intrapersonelle Variabilität zu vermeiden und ein höheres Maß an Verständnis für das angeborene Verhalten des Tumors zu erhalten (verwurzelt in der Biologie dieses spezifischen Tumors), kann MammaPrint in Kombination mit BluePrint eine wesentliche Verbesserung des Ausgleichs der Krebsbehandlung bewirken und Ärzte und ihre Patienten bei der Erstellung eines Behandlungsplans unterstützen.</p> <p>In Deutschland registrierte die WSG PRIME-Studie (PRospective study to measure the Impact of MammaPrint on adjuvant treatment in hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer patients) zwischen April 2014 und März 2015 in 27 Zentren 452 Patienten und zeigte, dass MammaPrint die von den Ärzten beabsichtigten Behandlungsentscheidungen bei 28% der Patienten mit einer 94%igen Einhaltung des MammaPrint-Ergebnisses änderte (Wuerstlein <i>et al.</i>, 2018 in der Presse). Dies zeigt den hohen Grad der Akzeptanz und Nutzung von MammaPrint und das Vertrauen der Ärzte in diesen Test in der täglichen klinischen Praxis.</p>	
17.	Agenda	Wir möchten den G-BA darauf hinweisen, dass MammaPrint einen Nutzen für lymphknotenpositive Patienten bietet (wie in MINDACT gezeigt), während Oncotype Dx diese Beweise nicht von einem RCT hat.	Wir möchten auch speziell auf die Ergebnisse von lymphknotenpositiven Patienten in der MINDACT-Studie hinweisen (Cardoso <i>et al.</i> , NEJM, 2016, Suppl Material Seite 10 und Abbildung unten). Bei 709 Patienten mit 1-3 positiven Lymphknoten, die klinisch als hochriskant eingestuft wurden, und	Siehe zur Weiterberatung in Abschnitt 1a Nr. 5.

			<p>MammaPrint Low-Risk, hatten die Patienten ein fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) von 96,3% mit Chemotherapie und 95,6% ohne. MIN-DACT zeigt deutlich, dass bei dieser Patientenpopulation, die klassischerweise als Hochrisiko- und Chemotherapieandidaten angesehen wird, viele als MammaPrint Low Risk identifiziert werden können, ohne das Ergebnis zu beeinträchtigen, wenn die Chemotherapie weggelassen wird.</p> 	
18.	<p>Agenda</p>	<p>Wir möchten auf die Aussage des G-BA kommentieren, dass das Verfahren der DGHO zur "Orientierung" eines Verfahrens zur Verwendung von ODx-Tests verwendet werden kann (Anlage 3, S. 9). Wir begrüßen die Bemühungen der DGHO, ein Verfahren zur Steuerung der Chemotherapie zu entwickeln. Wir möchten dem G-BA aber auch bestimmte Annahmen im DGHO-Verfahren hervorheben, die unserer Meinung nach im nächsten Plenum des G-BA diskutiert werden sollten.</p>	<p>In Anlage 3, S. 9, stellt der G-BA fest, dass <i>"die vorgestellten Fakten zu dem Schluss führen, dass das in der TAILORx-Studie verwendete Verfahren für die Pflege zur Verfügung steht, aber[ODx-Test] nur in klinischen Zweifelsfällen eingesetzt werden sollte, in denen die bekannten Risikofaktoren eine klare Empfehlung nicht zulassen"</i>. Sie stellen dann jedoch fest: "Welche spezifischen Fallkonfigurationen von klinischen Risikofaktoren klinische Zweifelsfälle beinhalten, kann derzeit nicht mit Sicherheit gesagt werden, da von einem endgültigen Verfahren nicht ausgegangen werden kann". <i>"Das von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgeschlagene Verfahren, das bereits die aktuellen TAILORx-Ergebnisse kennt, kann hier jedoch eine nützliche Orientierung geben."</i></p>	<p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>

			<p>In Abbildung 13 haben wir eine Reproduktion der Figur in das DGHO-Positionspapier zur Multigenprüfung aufgenommen. In "Option 2" zeigt es, dass ODX für die Untersuchung von Patienten mit Tumoren des Grades 2/3 verwendet werden könnte. Allerdings sind bei TAILORx nur 13% der Patienten Grad 3. Wir sind der Meinung, dass es offen für Diskussionen sein sollte, ob ODX tatsächlich verwendet werden kann, um Chemotherapie Entscheidungen bei diesen Patienten ohne eine Teilanalyse der Patientenergebnisse bei den 531 Patienten in TAILORx mit klinischer Hochrisikoklassifizierung und Zwischenwerten für RS, die der Chemotherapie randomisiert sind, zu leiten. Zusätzlich zu den Patienten >50 Jahre mit einem niedrigen (RS:0-10) ODX-Score wird vorgeschlagen, dass diese Patienten möglicherweise von der systemischen Therapie ausgeschlossen werden könnten. Es gibt jedoch keine Beweise von TAILORx, um die ODX-Nutzung für den Wegfall der systemischen Therapie als Ganzes zu unterstützen, obwohl diese Daten für MammaPrint existieren (Esserman et al., 2017). Vielleicht kann der G-BA diese Vorbehalte zu Anlage 3 p9 hinzufügen, wenn er das DGHO-Verfahren anführt.</p>	
--	--	--	---	--

			<p>Abbildung 13. Reproduktion der Abbildung 1 aus dem DGHO-Positionspapier "Prädiktiver Biomarker für die adjuvante Therapie beim Hormonrezeptor-positiven, nodalen Negativem Mammakarzinom". Hier zeigen wir nur die Optionen 1 bis 3 für ER+ HER2- LN0 Patienten.</p>	
<p>19.</p>	<p>Agendia</p>	<p>Wir möchten zu den genannten zentralen Punkten der Qualitätssicherung Stellung nehmen, die vom G-BA berücksichtigt wurden (KBV, DKG, GKV-SV und PatV).</p>	<p>Es wird von der KBV und der DKG festgestellt, dass die QS für die technische Klärung über eine anerkannte Methode [ODx] entbehrlich ist und unter Punkt 2 in Anlage 3 abgedeckt ist. Während es sich bei ODx um eine anerkannte Methode handelt, die als zentralisierter Dienst von Genomic</p>	<p>Siehe zu den rechtlichen Voraussetzungen in Abschnitt 1a unter Nr. 17.</p>

			<p>Health in den USA betrieben wird, schreiben die G-BA-Richtlinien vor, dass Tests lokal in Deutschland durchgeführt werden.</p> <p>Darüber hinaus ist die CE-Kennzeichnung von Diagnostika erforderlich, damit IVDs in der EU verwendet werden können, ODx ist jedoch nicht CE-gekennzeichnet. Es ist bekannt, dass der OncotypeDx Breast Recurrence Score Assay von Genomic Health GH auf die Biocartis Idylla-Plattform portiert wird, um die IVD-Version des Assays 2019/2020 in Deutschland zu vermarkten. Daher ist es wichtig, dass Anlage 1 klarstellt, dass der ODx-Test nur dann im validierten zentralen Dienst durchgeführt werden kann, wenn die IVD-Version von ODx auf der Plattform Biocartis Idylla zur Qualitätssicherung in lokalen deutschen Labors bewertet wurde.</p> <p>Im Februar 2018 wurde das neue MammaPrint Next Generation Sequencing (NGS) Kit mit dem CE-Zeichen versehen. Das neue NGS-Kit stellt eine Entwicklung dar, die die gleiche MammaPrint-Technologie wie frühere Versionen des Tests verwendet. Wie von den G-BA-Richtlinien gefordert, ermöglicht das NGS-Kit die Durchführung von Tests vor Ort in einzelnen Krankenhäusern in Deutschland, die über NGS-Fähigkeiten verfügen, anstatt dass sie zentral nach Amsterdam verschickt werden müssen.</p> <p>Das neue NGS-Kit wird durch klinische Daten unterstützt, die die substantielle Äquivalenz der MammaPrint 70-Gen-Signatur auf Microarray im Vergleich zu NGS-Plattformen in einer retrospektiven Studie mit 316 Patienten mit 5-Jahres-Follow-up belegen. Diese Studie zeigte eine Übereinstimmung von 98% zwischen MammaPrint Microarray</p>	
--	--	--	--	--

und NGS-Ergebnissen (Abbildung 14) (Mittemperger et al., Poster präsentiert auf der EBCC 2018) und keinen statistischen Unterschied in den Patientenergebnissen (die Daten sind wissenschaftlich fundiert und können auf Anfrage vom G-BA-Komitee zur Verfügung gestellt werden).

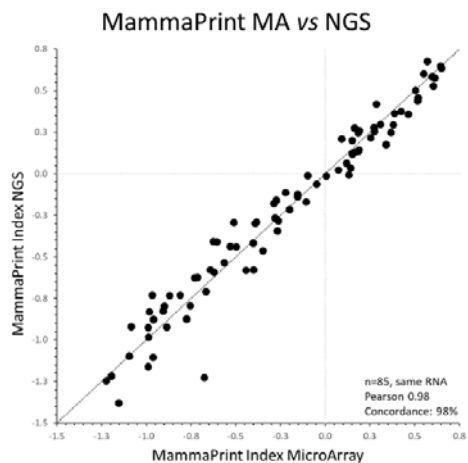


Abbildung 14. MammaPrint auf NGS-Plattform ist technisch äquivalent zu Microarray mit Pearson-Korrelationskoeffizient von $r = 0,98$, und Übereinstimmung zwischen kategorischer High Risk und Low Risk MammaPrint Klassifizierung von 98%.

Derzeit befindet sich Agendia in einem fortgeschrittenen Stadium der Verhandlungen mit einem deutschen Labor, um Einrichtungen zur Durchführung von NGS MammaPrint Tests für alle Krankenhäuser in Deutschland einzurichten. Daher kann der Test Brustkrebspatientinnen in Deutschland unmittelbar nach der Genehmigungsentscheidung durch den G-BA angeboten werden.

<p>20.</p>	<p>Genomic Health</p>	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG Abschnitt 3.2, Ergebnis des IQWiG-Addendums: Seite 6, zweiter Absatz „Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird vom IQWiG insgesamt als hoch bewertet. Wesentlich dafür sei die Tatsache, dass in der randomisierten Gruppe (RS 11 bis 25) von den 3312 der chemoendokrinen Therapie zugeteilten Patientinnen 608 (18,4%) auf die Chemotherapie verzichteten (während nur 5,4% der zur endokrinen Therapie randomisierten Gruppe eine Chemotherapie durchführten). Dadurch werde in einer primären ITT-Analyse das Ziel der Studie begünstigt, eine Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie zu zeigen.“ Vorschlag zur abweichenden Formulierung durch Zusatz wie folgt: „Bei dieser Einschätzung wurde die von der federführenden Medizinischen Fachgesellschaft ECOG-ACRIN bereits im ersten Drittel der Studienperiode vorgenommene Anpassung des Stichprobenumfangs zum Ausgleich der beobachteten Non-Adhärenz jedoch nicht ausdrücklich berücksichtigt.“</p>	<p>ITT- und As-Treated Populationen waren diesbezüglich nicht unterschiedlich. Die Studienleiter der federführenden Medizinischen Fachgesellschaft ECOG-ACRIN hatten des Weiteren bereits im ersten Drittel der Studienperiode der TAILORx eine Anpassung des Stichprobenumfangs vorgenommen, um die beobachtete Non-Adhärenz zur randomisiert zugeteilten Chemotherapie auszugleichen. Daher fehlt der einschlägige Passus aus der Originalpublikation zum Ausgleich des Verzerrungspotentials (Sparano et al.)¹ in den Ausführungen dieser Version der Tragenden Gründe.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA hat auf der Grundlage der Auswertung des IQWiG zur TailorX-Studie (Sparano 2018) im Ergebnis festgestellt, dass der Nutzen biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom als belegt anzusehen ist für die biomarkerbasierte Analyse bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des <i>Oncotype Dx Breast Recurrence Score</i>.</p> <p>Eine ausführliche Darlegung der dazugehörigen Abwägungsprozesse sind in Abschnitt 3.2 der Tragenden Gründe abgebildet. Die verschiedenen Varianten der Tragenden Gründen wurden zusammengeführt und überarbeitet.</p>

<p>21.</p>	<p>Genomic Health</p>	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG Abschnitt 3.2, Ergebnis des IQWiG-Addendums: Seite 6, letzter Absatz: Nach der Analyse des IQWiG können auch über 50-jährige oder postmenopausale Patientinnen mit einem RS kleiner als 11 erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Dies wird nicht nur aus den prognostischen Ergebnissen dieser Gruppe, sondern auch aus der, nachvollziehbaren, Überlegung abgeleitet, dass die Annahme eines höheren Risikos in dieser Gruppe, nach den Kenntnissen über die Funktionsweise des Tests, die eine Chemotherapie sinnvoll erscheinen lassen könnte nicht gerechtfertigt erscheint. <u>Auch prämenopausale Patientinnen bzw. Patientinnen jünger als 50 Jahre können nach der Bewertung des IQWiG erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten – Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung des o.a. Abschnittes:</u> „Auch Patientinnen jünger als 50 Jahre können gemäß der Bewertung des IQWiG erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten.“ <u>„...allerdings nur bei einem besonders niedrigen RS, da die Ergebnisse für diese Patientinnen gruppe jedenfalls ab einem RS von 1 die Überlegenheit der zusätzlichen Chemotherapie zeigen.“</u></p>	<p>Die Ergebnisse zum primären Endpunkt der TAILORx-Studie gelten für alle entsprechend der Einschlusskriterien ausgewerteten Patientinnen im Alter von 18 bis 75 Jahren. Untersuchungen zu den Altersgruppen unter und über 50 Jahren waren zusätzliche, nicht vorab geplante, sog. post-hoc Analysen, deren statistische Signifikanz von den Autoren auch entsprechend kommentiert wurde. Der menopausale Status spielte hier keine Rolle.</p> <p>Unrichtig ist, dass die Geltung nur für „besonders niedrige“ RS bestünde, oder eine Überlegenheit der zusätzlichen Chemotherapie ab einem RS von 11 in dieser Altersgruppe gezeigt worden wäre. Richtig ist, dass die TAILORx-Studie dazu angelegt war, die Nicht-Unterlegenheit der endokrinen zur chemoendokrinen Therapie zu untersuchen. Nach post-hoc Analysen ergab sich in der Altersgruppe bis 50 Jahre bis zu einem RS von 15 kein zusätzlicher Chemonutzen; im RS-Bereich von 16-20 ein zusätzlicher Chemonutzen von 1.6 % und im RS-Bereich von 21-25 ein zusätzlicher Chemonutzen in Höhe von 6,5 %; im Bereich von RS 26 und darüber hinaus ein erheblicher Chemonutzen. ⁵</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Bewertung der TailorX-Studie unter Nr. 20 in diesem Abschnitt.</p>
------------	------------------------------	---	---	--

		Vorschlag zur Streichung des zweiten Halbsatzes wie oben.		
22.	Genomic Health	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG Abschnitt 3.3, Leitlinienempfehlungen, Seite 7 Vorschlag zur Ergänzung dieses Abschnittes wie folgt: Das US-amerikanische National Comprehensive Cancer Network (NCCN) hat in seinen Leitlinien 2018 für die Behandlung von invasivem Brustkrebs den von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Tests als einzigen Genexpressionstest in die Kategorie „preferred“ eingeordnet. Das Leitlinien-Update der NCCN folgte unmittelbar auf die Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie TAILORx im Juni 2018. Der Test sollte demzufolge angewendet werden, um bei nodal-negativen Patientinnen mit frühem Brustkrebs den Nutzen einer Chemotherapie vorherzusagen. Der Oncotype DX ist damit der einzige Test, den das NCCN mit einem Evidenzlevel von 1 bewertet und auf die Empfehlungs-Stufe „strongly consider“ an hob.</p>	Zwecks Hinzunahme und Vervollständigung aktueller Leitlinienempfehlungen ² .	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die verschiedenen Varianten der Tragenden Gründe wurden zusammengeführt und überarbeitet.
23.	Genomic Health	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG Abschnitt 3.4, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 9, erster Absatz</p>	Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.

		<p>Auf dieser Grundlage stellt der G-BA fest, dass der Nutzen biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom als belegt anzusehen ist <u>für Testverfahren, die unter dem Namen Oncotype DX® Breast Recurrence Score entwickelt wurden oder diesem entsprechen</u> [...]</p> <p>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung: “[...] für den von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Test.”</p>		
24.	Genomic Health	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG Abschnitt 3.4, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 9, zweiter Absatz Die vorliegenden Ergebnisse, die eine Anerkennung des Nutzens ermöglichen, beziehen sich zunächst ausschließlich auf die Testverfahren, die unter dem Namen Oncotype Dx Breast Recurrence Score entwickelt wurden oder diesem entsprechen bei Patientinnen [...]</p> <p>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung: “[...] auf den von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Test.”</p>	Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.
25.	Genomic Health	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG</p>	Die Führung des Nachweises der Zurechenbarkeit klinischer Daten zu einem Test obliegt dem ver-	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.

		<p>Abschnitt 3.4, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 9, zweiter Absatz, zweiter Satz Eine ungeprüfte Übertragung auf andere Testverfahren, die andere Eigenschaften der Tumore, der Tumorzellen bzw. anderen molekulare oder genetische Eigenschaften dieser Zellen ermitteln und auf diesen anderen Grundlagen zur Therapieempfehlung beitragen sollen, ist zurzeit nicht möglich. Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung: „Eine Übertragung auf andere Testverfahren obläge dem verantwortlichen Hersteller gemäß einschlägiger Europäischer und nationaler Bestimmungen.“</p>	<p>verantwortlichen Hersteller gemäß einschlägiger internationaler, europäischer und nationaler Bestimmungen. Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.</p>	<p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>
<p>26.</p>	<p>Genomic Health</p>	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2, Version A: zur Position KBV und DKG Abschnitt 4, Sektorenübergreifende Bewertung, Seite 10, erster Absatz <u>Daraus ergibt sich eine medizinische Notwendigkeit für prognostische Marker, die eine Begrenzung der Chemotherapie auf diejenige Patientinnengruppe ermöglichen, die von dieser tatsächlich profitiert. Bei Patientinnen, bei denen der erwartbare Schaden den Therapienutzen übersteigt, kann die adjuvante Chemotherapie vermieden werden.</u> Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung: „Daraus ergibt sich eine medizinische Notwendigkeit für Marker, die</p>	<p>Ein Marker, der eine Begrenzung der Chemotherapie auf diejenigen Patientinnengruppen ermöglicht, die von dieser profitieren, ist als prognostisch und prädiktiv definiert.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt</p>

		prognostisch und prädiktiv für den Nutzen einer Chemotherapie sind, um eine Begrenzung der Chemotherapie auf diejenigen Patientengruppen zu ermöglichen, die von dieser profitieren.“		
27.	Genomic Health	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2, Version A: zur Position KBV und DKG Abschnitt 5, Gesamtbewertung, Seite 11, erster Absatz Im Ergebnis der Gesamtabwägung gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO erkennt der G-BA den Nutzen der Methode „biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“, spezifiziert auf „biomarkerbasierte Testverfahren, die unter dem Namen <u>Oncotype DX Breast Recurrence Score entwickelt wurden oder diesem entsprechen</u> bei Patientinnen, [...]“ Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung: „[...] auf das „biomarkerbasierte Testverfahren, den von Genomic Health Inc entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Test, bei Patientinnen, [...]“</p>	Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt
28.	Genomic Health	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2, Version A: zur Position KBV und DKG Abschnitt 5, Gesamtbewertung, Seite 11, zweiter Absatz: Der Nutzen von anderen biomarkerbasierten Testverfahren, die beim primären Mammakarzinom zum Einsatz kommen, kann derzeit noch</p>	Für einen Nutzen bzw. Schaden einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom durch andere Tests liegt derzeit kein Anhaltspunkt vor. Wie im Abschlussbericht	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt

		<p>nicht als hinreichend belegt angesehen werden. Auch wenn zu diesen teilweise vielversprechende Ergebnisse vorliegen, fehlen aufgrund der in relevanter Anzahl auftretenden Spätrezidive u. a. Daten über fünf Jahre hinaus, <u>aus denen die Unbedenklichkeit der auf diesen Testverfahren basierenden Therapieentscheidung im Langzeitverlauf hervorgeht.</u></p> <p>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung: „[...] aus denen ein Nutzen der auf diesen Testverfahren basierenden Therapieentscheidungen im Langzeitverlauf hervorgeht.“</p>	<p>des IQWiG 3 (D14-01) berichtet, konnten die Daten von 6 der 8 eingeschlossenen Studien aufgrund des hohen Anteils von in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen nicht für die Nutzenbewertung verwendet werden. Gegenstand von zukünftigen Bewertungen anderer Tests wäre daher erwartungsgemäß der gleiche Maßstab wie bei der vorliegenden Bewertung zum von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Test, nämlich der Nutzen. Der Begriff der Unbedenklichkeit ist hier daher nicht angebracht.</p>	
29.	Genomic Health	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG Abschnitt 9, Fazit: Seite 13 Zusammenfassend ist der Nutzen der Methode „biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“, spezifiziert auf „biomarkerbasierten Testverfahren, die unter dem Namen Oncotype DX® Breast Recurrence Score entwickelt wurden oder diesem entsprechen bei Patientinnen, bei denen...“</p> <p>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung: “[...] das „biomarkerbasierte Testverfahren, den von Genomic Health,</p>	<p>Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>

		Inc. entwickelten 21-Gen- Recurrence Score®-Test bei Patientinnen, bei denen....”		
30.	Genomic Health	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG:</p> <p>Anlage I Kurzbeschreibung lfd. Studien zum Abschlussbericht D14-01, Seite 16, Studienbeschreibung Plan B, letzter Satz: <u>Erste 3-Jahres-Ergebnisse dieser Studie wurden vor kurzem publiziert.</u></p> <p>Berichtigung: 5-Jahres Ergebnisse dieser Studie wurden vor kurzem publiziert.</p>	Cf. entsprechende Veröffentlichung von Nitz et al. aus 2017 ⁴	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.
31.	Genomic Health	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 3, Version B: zur Position GKV – SV Abschnitt 2.3.2, Ergebnis des IQWiG-Addendums, Seite 6, sechster Absatz</p> <p><u>„Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird vom IQWiG insgesamt als hoch bewertet. Wesentlich dafür sei die Tatsache, dass in der randomisierten Gruppe (RS 11 bis 25) von den 3312 der chemoendokrinen Therapie zugeteilten Patientinnen 608 (18,4%) auf die Chemotherapie verzichteten (während nur 5,4% der zur endokrinen Therapie randomisierten Gruppe eine Chemotherapie durchführten). Dadurch werde in einer primären ITT-Analyse das Ziel der Studie begünstigt, eine Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der</u></p>	ITT- und As-Treated Populationen waren diesbezüglich nicht unterschiedlich. Die Studienleiter der federführenden Medizinischen Fachgesellschaft ECOG-ACRIN haben bereits im ersten Drittel der Studienperiode der TAILORx eine Anpassung des	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.

		<p>chemoendokrinen Therapie zu zeigen.“</p> <p>Vorschlag zur abweichenden Formulierung per Zusatz:</p> <p>„Bei dieser Einschätzung wurde die von der federführenden Medizinischen Fachgesellschaft ECOG-ACRIN bereits im ersten Drittel der Studienperiode vorgenommene Anpassung des Stichprobenumfangs zum Ausgleich der beobachteten Non-Adhärenz allerdings nicht ausdrücklich berücksichtigt.“</p>	<p>Stichprobenumfangs vorgenommen hatten, um die beobachtete Non-Adhärenz zur randomisiert zugeteilten Chemotherapie auszugleichen. Daher fehlt der einschlägige Passus aus der Originalpublikation zum Ausgleich des Verzerrungspotentials (Sparano et al.) ¹Error! Bookmark not defined.in den Ausführungen dieser Version der Tragenden Gründe.</p>	
32.	Genomic Health	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 3 Version B: zur Position GKV - SV Abschnitt 2.3.2, Ergebnis des IQWiG-Addendums, Seite 7, zweiter und dritter Absatz:</p> <p><u>Nach der Analyse des IQWiG können auch über 50-jährige oder postmenopausale Patientinnen mit einem RS kleiner als 11 erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Dies wird nicht nur aus den prognostischen Ergebnissen dieser Gruppe, sondern auch aus der, nachvollziehbaren, Überlegung abgeleitet, dass die Annahme eines höheren Risikos in dieser Gruppe, nach den Kenntnissen über die Funktionsweise des Tests, die eine Chemotherapie sinnvoll erscheinen lassen könnte, nicht gerechtfertigt erscheint (S. 21) Auch für die Gruppe der prämenopausalen Patientinnen bzw. der Patientinnen jünger als 50 Jahre, kann nach der Bewertung des IQWiG der Test sinnvoll sein –</u></p>	<p>Die Ergebnisse zum primären Endpunkt der TAILORx-Studie gelten für alle entsprechend der Einschlusskriterien ausgewerteten Patientinnen im Alter von 18 bis 75 Jahren. Untersuchungen zu den Altersgruppen unter und über 50 Jahren waren zusätzliche, nicht vorab geplante, sog. post-hoc Analysen, deren statistische Signifikanz von den Autoren auch entsprechend</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>

		<p>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung dieses Abschnittes: „Auch Patientinnen jünger als 50 Jahre können gemäß der Bewertung des IQWiG erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten.“</p> <p>- allerdings nur bei einem besonders niedrigen RS (S. 21 f.), da die <u>Ergebnisse für diese Patientinnengruppe jedenfalls ab einem RS von 11 die Überlegenheit der zusätzlichen Chemotherapie zeigen. Die Betrachtung der anderen in der Studie berichteten Endpunkte hat zu keinen anderen Ergebnissen geführt.</u></p> <p>Wir empfehlen, den o.a. zweiten Halbsatz zu streichen.</p>	<p>kommentiert wurde. Der menopausale Status spielte hier keine Rolle. Unrichtig ist, dass die Geltung nur für „besonders niedrige“ RS bestünde, oder eine Überlegenheit von zusätzlicher Chemotherapie ab einem RS von 11 in dieser Altersgruppe gezeigt worden wäre. Richtig ist, dass die TAILORx-Studie dazu angelegt war, die Nicht-Unterlegenheit der endokrinen zur chemoendokrinen Therapie zu untersuchen. Nach post-hoc Analysen ergab sich in der Altersgruppe bis 50 Jahre bis zu einem RS von 15 kein zusätzlicher Chemonutzen; im RS-Bereich von 16-20 ein zusätzlicher Chemonutzen von 1.6 % und im RS-Bereich von 21-25 ein zusätzlicher Chemonutzen in Höhe von 6,5 %; bei einem RS Bereich von 26 und darüber hinaus ein erheblicher Chemonutzen.⁵</p>	
33.	Genomic Health	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 3 Version B: zur Position GKV - SV Abschnitt 2.3.3, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 8, vierter Absatz: Über diese Aspekte hinaus sind für den G-BA weitere Gesichtspunkte relevant. Zunächst sei deutlich gemacht, dass die in der Studie nicht differnten Ergebnisse von klinisch als mit höherem oder geringerem Rezidivrisiko klassifizierten Patientinnen nicht die Schlussfolgerung bedingen, dass die klinische Risikoabschätzung keine Bedeutung besitzt. <u>Die Ergebnisse zeigen zunächst nur, dass die klinische Risikoeinstufung im Rahmen der in der Studie hierzu vorliegenden ergän-</u></p>	<p>Die Einlassung, dass die klinische Risikoeinstufung nicht im Widerspruch zur Risikoeinstufung durch den Test stand, ist sachlich ungenau. Zutreffend ist vielmehr, dass die Ergebnisse der miterhobenen klinischen Risikoeinstufung gem. der adjuvant! Online – Einstufung deutlich unterschiedlich zum Recurrence Score® Ergebnis waren. Zutreffend ist weiterhin, dass diese miterhobene klinische Risikoeinstufung keinerlei Einfluss auf den erfassten Chemonutzen besaß 5.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>

		<p><u>zenden Auswertung den Ergebnissen der Risikoeinstufung durch den Test nicht widerspricht.</u></p> <p>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung: „Die Ergebnisse zeigten deutlich diskrepante Abweichungen der mit erhobenen klinischen Risikoeinstufung im Vergleich zur Risikoeinstufung durch den Test, und es fehlten Hinweise auf Chemonutzen in den durch klinische Risikoeinstufung definierten Patientengruppen.“</p>		
34.	Genomic Health	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 3, Version B: zur Position GKV - SV Abschnitt 2.3.3, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 9, zweiter Absatz: <u>Die dargestellten Sachverhalte führen zu der Schlussfolgerung, dass das in der TAILORx- Studie angewandte Verfahren in der Versorgung zur Verfügung stehen, aber nur in klinischen Zweifelsfällen, in denen also die bekannten Risikofaktoren keine klare Empfehlung ermöglichen, eingesetzt werden sollte.</u></p> <p>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung: „Die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests setzt voraus, dass die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären</p>	Entsprechend Beschlusstext (Anlage 1, § 1, Unterpunkt 2)	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.

		Mammakarzinom aufgrund klinischer und pathologischer Kriterien allein nicht eindeutig ist.“		
35.	Genomic Health	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 3, Version B: zur Position GKV - SV Abschnitt 2.3.3, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 9, vorletzter Absatz, dritter Satz:</p> <p><u>Allerdings kann die durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens aber bereits in Kenntnis der aktuellen TAILORx-Ergebnisse vorgeschlagene Vorgehensweise hier eine sinnvolle Orientierung bieten.</u></p> <p>Wir würden vorschlagen, diesen Kommentar zu streichen.</p>	Aus unserer Sicht ist der Algorithmus wie im Positionspapier der DGHO mitgeteilt nicht durchgängig begründet, da die einschlägige Publikation der TAILORx Studie (Sparano et al., NEJM 2018) gerade in Bezug auf das Grading und die Tumorgöße keinen Einfluss auf den Chemonutzen nachweisen konnte.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.
36.	Genomic Health	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 3, Version B: zur Position GKV - SV Abschnitt 2.3.3, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 10, erster Absatz:</p> <p><u>„auf die Testverfahren, die unter dem Namen Oncotype DX Breast Recurrence Score entwickelt wurden oder diesem entsprechen bei Patientinnen, [...]“</u></p> <p>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</p> <p>„[...] auf den von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Test, bei Patientinnen, [...]“</p>	Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.
37.	Genomic Health	Zu: Tragende Gründe, Anlage 3, Version B: zur Position GKV - SV		Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.

	<p>Abschnitt 2.3.3 Ergebnis des IQWiG-Abschlussberichtes, Seite 10, letzter Absatz: <u>Da, wie dargestellt, ein Nutzen der Methode nur insofern anerkannt werden kann, als dass diese wie in der diese Anerkennung begründenden Studie (TAILORx) angewandt wird, ist das dort gewählte biomarkerbasierte Testverfahren maßgeblich.</u></p> <p>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung des o.a. Teilabsatzes: Da, wie dargestellt, ein Nutzen für den von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Test in der hier maßgeblichen Studie (TAILORx) nachgewiesen wurde, ist das dort gewählte biomarkerbasierte Testverfahren, der von Genomic Health, Inc. entwickelte 21-Gen-Recurrence Score®-Test, maßgeblich. <u>Der Beschlussentwurf spezifiziert die Methode daher entsprechend des in der Publikation Paik et al. (2004) beschriebenen Vorgehens, da in der Beschreibung des Vorgehens in der entscheidenden Publikation der TAILORx-Studie (Sparano et al. 2018) auf die Publikation Paik et al. in Bezug auf die Beschreibung des eingesetzten Testverfahrens verwiesen wird. Vor diesem Hintergrund ist auch die Unterscheidung der Risikogruppen (niedriges Risiko bei einem RS-Score bis 10, mittleres Risiko bei einen Score</u></p>	<p>Hier ist aus unserer Sicht die genaue Spezifikation erforderlich.</p>	
--	--	--	--

		<p><u>zwischen 11 und 25, erhöhtes Risiko bei einem Score größer 25) als die Therapieentscheidung maßgeblich leitende Klassifikation zu verwenden.</u></p> <p>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung des o.a. Teilsatzes: Der Beschlussentwurf spezifiziert daher, dass eine Expressionsanalyse unter ausschließlicher Anwendung des von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Tests durchgeführt wird. Der 21-Gen-Recurrence Score®-Test setzt sich aus 16 mit der Tumorentwicklung in Verbindung stehenden Genen (Ki67, STK15, Survivin, CCNB1, MYBL2, Invasionsgene (MMP11, CTSL2), HER2 (GRB7, HER2), Östrogen (ER, PGR, BCL2, SCUBE2), GSTM1, CD68, BAG1) und 5 Referenzgenen (ACTB, GAPDH, RPLPO, GUS, TFRC) zusammen. Im Ergebnis der Analyse wird das Rezidivrisiko durch einen Zahlenwert einer Skala von 0 (geringstes Risiko) bis 100 (höchstes Risiko) klassifiziert.</p>	<p>Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen- Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.</p>	
<p>38.</p>	<p>Genomic Health</p>	<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 3, Version B: zur Position GKV - SV Abschnitt 2.4, Sektorenübergreifende Bewertung, Seite 11, dritter Absatz: <u>Daraus ergibt sich eine medizinische Notwendigkeit für prognostische Marker, die eine Begrenzung der Chemotherapie auf diejenige</u></p>		<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>

	<p><u>Patientinnengruppe ermöglichen, die von dieser tatsächlich profitiert.</u></p> <p>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung: „Daraus ergibt sich eine medizinische Notwendigkeit für Marker, die prognostisch und prädiktiv für den Nutzen einer Chemotherapie sind, um eine Begrenzung der Chemotherapie auf diejenigen Patientinnengruppen zu ermöglichen, die von dieser profitieren.“</p>	<p>Ein Marker, der eine Begrenzung der Chemotherapie auf diejenigen Patientinnengruppen ermöglicht, die von dieser profitieren, ist als prognostisch und prädiktiv definiert.</p>	
--	---	---	--

D-2.8 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 14. Februar 2019 eingeladen

D-2.9 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 14. Februar 2019 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. B. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. M. Schmidt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Humanogenetik e.V. (GfH)	Prof. Dr. P. Bauer	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	Prof. Dr. med. A. Lebeau	ja	ja	nein	ja	nein	nein
	Prof. Dr. L. Wilkens	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Agendia NV	Prof. Dr. med. M. Untch	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	Dr. C. Koch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Genomic Health Deutschland GmbH	E. Morawski	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Prof. Dr. U. Nitz	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Myriad International GmbH	Dr. R. Kronenwett	ja	nein	nein	nein	ja	ja
	R. Francot	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband der Diagnostica-Industrie (VDGH)	B. Schäfers	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Nanostring Technologies GmbH	Dr. U. Mellert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. W. Buckingham	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

D-2.10 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat festgestellt, dass keine über die schriftlich abgegebenen Stellungnahmen hinausgehenden Aspekte in der Anhörung vorgetragen wurden. Daher bedurfte es keiner gesonderten Auswertung der mündlichen Stellungnahmen (s. 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Satz 4 VerfO).

D-3 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der schriftlich und mündliche vorgetragene Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten wird der Beschlussentwurf wie folgt geändert:

D-3.1 Erstes Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 8. März 2018)

Im Rahmen des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens wurde im Wesentlichen durch einen Stellungnehmer auf die Publikation einer aussetzungsbe gründenden Studie, hier: TAILORx-Studie (Sparano et al 2018) aufmerksam gemacht.

Alle schriftlichen Stellungnahmen und das Wortprotokoll der Anhörung werden im Original in Abschnitt D 1.6 abgebildet.

D-3.2 Zweites Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 19. Dezember 2018)

Die im ersten Stellungnahmeverfahren vorgelegte Studie wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in einem Addendum (D18-01) ausgewertet. Der G-BA stimmt überein, dass die Auswertung der vorgelegten Studie geeignet ist, die biomarkerbasierte Analyse bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des *Oncotype DX® Breast Recurrence Score* zu Lasten der GKV zu empfehlen. Aufgrund dieser wesentlichen Beschlussänderung wurde ein erneutes Stellungnahmeverfahren erforderlich. Zur Stellungnahme wurden teilweise dissente Unterlagen vorgelegt (siehe Abschnitt D-2.5) in der Zusammenfassenden Dokumentation (ZD).

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen gewürdigt. Deren Auswertung (siehe Abschnitt D-2 der ZD) führte zu folgender Änderung des Beschlussentwurfes über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) in Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden):

	Änderung im BE	Begründung in Auswertungstabelle der ZD (D-2.7),
1.	In § 1 wird das Wort „reseziert“ vor dem Wort „Tumorgewebe“ gestrichen	Abschnitt 1b Lfd. Nr. 8
3.	<p>§ 2 Absatz 1 Satz 1 wird konsentiert und wie folgt gefasst: „Vom Beschluss umfasst ist der Einsatz biomarkerbasierter Tests bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des <i>Oncotype DX Breast Recurrence Score®</i>.</p> <p>Zur Anwendung kommen folgende Referenzwerte für das Rezidivrisiko: Niedriges Risiko bei einem Wert von 0 bis 10, mittleres Risiko bei einem Wert von 11 bis 25, hohes Risiko bei einem Wert größer als 25. Unter Berücksichtigung der Zuordnung zu einer dieser Risikoklassen sowie patientenindividueller Faktoren erfolgt die ärztliche Empfehlung bzgl. des möglichen Verzichts auf eine Chemotherapie“</p>	<p>Als Grundlage des konsentierten Teils der Entscheidung wurden folgende Stellungnahmen gewürdigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abschnitt 1a Lfd. Nr. 4 - Abschnitt 1b Lfd. Nr. 7 - Abschnitt 1b Lfd. Nr. 9 - Abschnitt 1b Lfd. Nr. 10
4.	§ 3 Absatz 1 wird konsentiert und wie folgt gefasst:	Abschnitt 1c Lfd. Nr. 1 und 9

	<p>„Die Aufklärung über den Einsatz biomarkerbasierter Tests muss unter Einbeziehung des Patientinnenmerkblattes (siehe Abschnitt B.) durch</p> <ul style="list-style-type: none"> a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Schwerpunkt gynäkologischer Onkologie oder b) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder c) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin oder Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Nachweis der Zusatzweiterbildung „Medikamentöse Tumortherapie“ oder d) eine an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztin oder einen an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Arzt einer anderen Fachgruppe <p>erfolgt sein. Die Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte mit ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.</p>	
5.	<p>In §3 wird Absatz 2 wie folgt neu gefasst: „Soweit das Testverfahren eine Verarbeitung personenbezogener oder personenbeziehbarer Daten vorsieht, muss sichergestellt sein, dass diese allein zum Zwecke der Risikoeinschätzung bei der getesteten Patientin erfolgt. Die Durchführung klinischer Studien bleibt hiervon unberührt.“</p>	<p>Abschnitt 1a Lfd. Nr. 7 und 24 Abschnitt 1b Lfd. Nr. 5</p>
6.	<p>Die Regelung der Nr. XX wird in die Teile A und B neu untergliedert. In Teil A werden die Regelungen der §§ 1 bis 3 gefasst, in Teil B wird der Inhalt des konsentierten Patientinnenmerkblattes abgebildet.</p> <p>Das Patientinnenmerkblatt wird sprachlich überarbeitet.</p>	<p>Abschnitt 1c Lfd. Nr. 2, 3, 6, 7, 8 und 10</p>

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat festgestellt, dass keine über die schriftlich abgegebenen Stellungnahmen hinausgehenden Aspekte in der Anhörung vorgetragen wurden. Daher bedurfte es keiner gesonderten Auswertung der mündlichen Stellungnahmen (s. 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Satz 4 VerfO).

E Gesamtbewertung

E-1 Gesamtbewertung im stationären Bereich

Der G-BA stellt das Bewertungsverfahren nach § 137c SGB V für die Methode der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß 2. Kap. § 9a Abs. 2 Satz 1 VerfO ein.

Eine Änderung des Leistungs- oder Leistungserbringungsrechts ist mit diesem Einstellungsbeschluss ausdrücklich nicht verbunden. Das Bewertungsverfahren nach § 135 SGB V bleibt von dieser Einstellung unberührt.

E-2 Gesamtbewertung in der vertragsärztlichen Versorgung

Im Ergebnis der Gesamtabwägung gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO erkennt der G-BA den Nutzen der Methode „biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“, spezifiziert auf den Einsatz biomarkerbasierter Tests bei Patientinnen, mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score® als hinreichend belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an und hat keine Erkenntnisse, die der Wirtschaftlichkeit entgegenstehen. Diese Vorgehensweisen werden daher in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen.

Der Nutznachweis biomarkerbasierter Tests unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX® basiert auf belastbaren, prospektiv erhobenen Ergebnissen einer randomisiert-kontrollierten Studie. Zu den anderen Testverfahren, die ebenfalls Gegenstand des Antrags auf Bewertung der biomarkerbasierten Tests sind, liegen keine Studien vergleichbarer Evidenzstufe vor. Daher sieht der G-BA hier eine eingehendere Prüfung der Evidenzlage als erforderlich an.

Der G-BA setzt daher die Beratungen zu den verbleibenden Antragsgegenständen, d. h. zu weiteren biomarkerbasierten Tests und weiteren Anwendungsgebieten, fort (vgl. Abschnitt 2.2 und Anträge vom 5. Juli 2011 und 2. Oktober 2013, www.g-ba.de).

Der G-BA wird hierbei auch angesichts der in der Bewertung der prospektiven randomisierten TailorX-Studie gewonnenen Erkenntnisse diese in der Relation zu den prospektiv-retrospektiven Studien und den Prognosestudien (prospektiv geplanten Kohortenstudien) unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score® erneut einschätzen und gegen die Erkenntnislage der anderen biomarkerbasierten Tests unter nochmaliger Betrachtung der hierzu vorliegenden Evidenz abwägen. Dazu gehört ggf. auch eine Betrachtung der Frage ob und durch welche weiteren Erkenntnisse diese Evidenz qualitativ oder quantitativ so verbessert werden kann, dass es dem G-BA auf dieser Basis möglich wird, seinen Beschluss anzupassen.

F Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten (siehe auch Tragende Gründe Kapitel A-1.5).