



Stellungnahme zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

1. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Position GKV-SV

<p>Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V. und Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V.</p> <p>- in Übereinstimmung mit - Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V.:</p> <p>Im Namen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V. geben wir hiermit zu der Position des GKV-SV zum „Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Nichtänderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom“ nachfolgende Stellungnahme ab.</p> <p>Die Autorin der Stellungnahme ist: Frau Prof. Dr. med. Annette Lebeau (DGP, BDP und DGS)</p>		
<p>23.07.2020</p>		
<p>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</p>	<p>Begründung</p>	
<p>Position GKV-SV Beschlussentwurf „Variante I: [...]“</p> <p>I. Die Nummer 30 der Anlage I wird nicht geändert.“</p> <p>Der vorliegende Beschlussentwurf ist unserer Einschätzung nach nicht beschlussfähig.</p>	<p>Vorzustellen ist, dass der von der GKV-SV vorgelegte Beschlussentwurf gemäß der „Verordnung über die Verfahrensgrundsätze der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung und im Krankenhaus (Methodenbewertungsverfahrensverordnung – MBVerfV)“ vom 23. Juni 2020 (in Kraft seit 27. Juni 2020) unserer Einschätzung nach nicht beschlussfähig ist. Der Beschlussentwurf „I. Die Nummer 30 der Anlage I wird nicht geändert“ entspricht keinem der drei in der Verordnung vorgesehenen Beschlussmöglichkeiten.</p> <p>Im Bundesgesetzblatt Jahrgang 2020 Teil I Nr. 29, ausgegeben zu Bonn am 26. Juni 2020 wurde die „Verordnung über die Verfahrensgrundsätze der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung und im Krankenhaus (Methodenbewertungsverfahrensverordnung – MBVerfV)“ verkündet.</p> <p>Gemäß § 7 (2) kann der G-BA nur Folgendes beschließen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen, • die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens, 	

	<ul style="list-style-type: none"> • die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist. <p>Obwohl es für uns unklar ist, ob der Beschlussentwurf damit auch nicht stellungnahmefähig ist, nehmen wir im Folgenden dennoch nach kritischer Diskussion zu dem Beschlussentwurf Stellung.</p>
<p>Position GKV-SV Tragende Gründe S. 9: 2.4 Schlussfolgerungen</p> <p>„Weder auf der Grundlage neuerer Ergebnisse aus randomisierten Studien, noch auf der Grundlage heterogener und insgesamt nicht ausreichender Ergebnisse aus prognostischen Studien, noch aufgrund wesentlicher Übereinstimmung von Ergebnissen anderer Testvarianten mit der bereits verfügbaren Vorgehensweise, die ebenfalls nicht festgestellt werden kann, ist eine Änderung oder Erweiterung der geltenden Beschlusslage zur gegenständlichen Methode angemessen oder geboten.“</p> <p>Wir widersprechen diesen Schlussfolgerungen und dem daraus abgeleiteten Beschlussentwurf aus wissenschaftlicher Sicht.</p>	<p>Wir begrüßen die kritische und umfangreiche Auseinandersetzung mit der Literatur und den Ergebnissen der verschiedenen IQWiG-Berichte¹⁻³. Allerdings sind die Schlussfolgerungen wie sie in den „Tragenden Gründen“ zu dem Beschlussentwurf formuliert werden, aus fünf Gründen nicht nachvollziehbar oder gerechtfertigt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In dem zuletzt publizierten IQWiG-Bericht (D19-01) wurde der vergleichbare prognostische Wert von EndoPredict, MammaPrint, Prosigna und Oncotype DX festgestellt.¹ 2. Die in dem Bericht ebenfalls vorgenommene Auswertung der Konkordanzstudien lassen keine Aussage für oder gegen eine Übertragbarkeit der Nutzensaussage zum Oncotype DX auf die übrigen Tests zu. Der Oncotype DX wurde in keiner der ausgewerteten Konkordanzstudien mit den Schwellenwerten aus der TAILORx-Studie eingesetzt, welche die Grundlage für die Zulassung des Oncotype DX durch den G-BA im Juni 2019 war. Zudem trifft die Annahme, dass ein bestimmter Test für einen Vergleich mit den anderen Tests als Goldstandard herangezogen werden kann, nicht zu und wird auch in den internationalen Evidenzbewertungen zu diesem Thema nicht verfolgt. 3. Die strittige Forderung in der ursprünglichen Nutzenbewertung des IQWiG³, nach der das 10-Jahres-krankheitsfreie Überleben nicht den Wert von 5% in der Niedrigrisikogruppe überschreiten darf, wird entsprechend den Daten aus der TAILORx-Studie auch nicht vom Oncotype DX erfüllt.^{4,5} In der Literatur wird üblicherweise für die Niedrigrisikogruppe ein 10-Jahresrisiko für ein Fernrezidiv unter 10% gefordert.^{6,7} Dies wurde von allen analysierten Tests erfüllt. 4. In der Literatur wurde nicht nur für den Oncotype DX, sondern für eine Reihe weiterer Multigentests (u. a. EndoPredict, Prosigna, MammaPrint) eine prognostische Zusatzinformation jenseits der klassischen klinisch-pathologischen Faktoren (u. a. Grading, Tumorgroße, Nodalstatus, Alter) gezeigt.⁸⁻¹² 5. Es wurden keine Ergebnisse vorgelegt, die den Schluss nahelegen, dass die analysierten Multigentests (insbesondere EndoPredict, Prosigna, MammaPrint) nicht das Potential einer erforderlichen Alternative bieten, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam wären. <p>Zusammenfassend sind aus unserer Sicht die Voraussetzungen erfüllt, entsprechend der S3-Leitlinie¹³, einen methodisch standardisierten und klinisch validierten</p>

	<p>Multigentest bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie unter den genannten Bedingungen heranziehen zu können, ohne dies auf einen einzelnen Multigentest zu beschränken. Vielmehr halten wir die Aufnahme von Endopredict, Prosigna und MammaPrint in die Regelversorgung unter den genannten Bedingungen entsprechend dem Beschlussentwurf KBV/DKG/PatV für gerechtfertigt und notwendig, um die Versorgung der Patientinnen zu verbessern und langfristig sicherzustellen, Rechtssicherheit herzustellen, eine langfristige Monopolisierung zu verhindern sowie die Wahlfreiheit der Methode zu gewährleisten.</p> <p><i>Im Einzelnen ist folgendes anzumerken:</i></p>
<p>Tragende Gründe: 2.3 Bewertung durch den G-BA</p> <p>Seite 6, Absatz 2: „Die Ergebnisse zur Konkordanz anderer Tests bzw. anderer Spezifikationen der Methode zeigen, keine hinreichenden Übereinstimmungen. Für die besondere Spezifikation der Risikobereiche im Beschluss liegen auch keine Ergebnisse vor, die eine Übereinstimmung der Ergebnisse anderer Tests mit den Ergebnissen die für Patientinnen mit Hilfe der bereits aufgenommenen Spezifikation erzielt werden zeigen können.“</p> <p>Wir widersprechen dieser Aussage und schlagen vor, die Passage zu streichen.</p>	<p>Diese Sätze sind irreführend und suggerieren, dass die durchgeführte Konkordanzanalyse als Argument gegen die Aufnahme weiterer Multigentests herangezogen werden kann. Dies ist aber nicht der Fall.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die im Rapid Report des IQWiG formulierten Kritikpunkte an den untersuchten Multigentests im Vergleich zum Oncotype DX basieren im Wesentlichen auf der Annahme, dass es einen „Referenztest“ unter den Biomarker-basierten Tests gäbe, an dem sich die anderen Tests messen ließen. Die Annahme, dass ein bestimmter Test für einen Vergleich mit den anderen Tests als Goldstandard herangezogen werden kann, trifft nicht zu und wird auch in den internationalen Evidenzbewertungen zu diesem Thema nicht verfolgt.^{7,13-16} Es erscheint auch sehr fragwürdig, für eine positive Nutzaussage zu den anderen Tests eine hohe Konkordanz zum Oncotype DX zu fordern, da dies auch bedeuten würde, dass nur solche Tests einen nachweisbaren Nutzen zeigen würden, die zu den gleichen Fehlklassifikationen wie der Oncotype DX kommen; das heißt Patientinnen, die keine Chemotherapie benötigen, in die hohe Risikogruppe einzuordnen bzw. Patientinnen mit Indikation für eine Chemotherapie, irrtümlich in die niedrige Risikogruppe einzuordnen. So entwickelten in der TAILORx-Studie immerhin 7,4% der Frauen mit niedrigem Recurrence Score (RS) und 9,3% der Frauen mit intermediärem RS in der Gruppe der Patientinnen > 50 Jahre und hohem klinischen Risiko, die nur eine endokrine Therapie erhielten, Fernmetastasen.⁴ Letztlich würden nur solche Tests eine positive Nutzaussage erhalten, die ähnlich hohe Fehlklassifikationen vornehmen. Die Genehmigung und damit letztlich auch die Entwicklung von besseren Tests mit geringerer Fehlerquote würden hierdurch verhindert. 2. Unabhängig von diesen grundsätzlichen Bedenken ist festzuhalten, dass aus der Zusammenfassung des Rapid Reports selber hervorgeht, dass die Konkordanzanalysen unbrauchbar sind.¹ Im Rapid Report wird formuliert: „Der Oncotype DX als Referenztest wurde in keiner der vorliegenden Konkordanzstudien mit den Schwellenwerten aus der TAILORx-Studie eingesetzt. Das wäre erforderlich gewesen, um zu prüfen, ob

	<p>Risikoklassifizierungen der anderen Biomarkertests mit dieser Variante des Oncotype DX übereinstimmen.“ Dementsprechend sind die Ergebnisse der Konkordanzanalysen weder als Argument für noch gegen eine positive Nutzenbewertung verwendbar.</p>
<p>Tragende Gründe: 2.3 Bewertung durch den G-BA Seite 6, Absatz 3:</p> <p>„[...] insbesondere ist auf dieser Grundlage nicht beurteilbar, ob und in welchen Maße die beobachtete prognostische Leistungsfähigkeit in den Studien ganz oder teilweise bereits durch diese Faktoren erklärt ist, sodass dadurch der Nutzen einer Testdurchführung in Frage gestellt sein kann. In Bezug auf die in der Bewertung der prospektiven randomisierten TailorX-Studie gewonnenen Erkenntnisse war diese Problematik auch im Rahmen der Beratung zu der nach der aktuell geltenden Beschlusslage zu Lasten der Krankenkassen erbringbaren Spezifikation¹ diskutiert worden, da auch in dieser Studienpopulation der Anteil von Patientinnen mit klinisch bereits niedriger Risikoklassifikation erheblich war. Die vorliegenden prognostischen Studien enthalten hier nicht die notwendigen Informationen, um den Einfluss der bereits bekannten Faktoren gegenüber den nur durch den Test zusätzlich gewonnenen Daten hinreichend beurteilen zu können.“</p> <p>Wir widersprechen dieser Einschätzung. Sie sollte überarbeitet werden. Es sollte Erwähnung finden, dass mittlerweile ein unabhängiger Zusatznutzen zur Risikoabschätzung für verschiedene Multigentests gezeigt werden konnte.</p>	<p>Die Ausführungen in den Tragenden Gründen bezüglich des Zusatznutzens verschiedener Multigentests (u. a. EndoPredict, Prosigna, MammaPrint) treffen nicht zu.</p> <p>Für folgende prospektive Studien wurde der zusätzliche prognostische Nutzen von Multigentests im Vergleich zu klassischen klinisch-pathologischen Faktoren multivariat in retrospektiven Analysen gezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TransATAC¹¹ • ABCSG-6&8⁸⁻¹⁰ <p>Die Ergebnissicherheit dieser Studien wird vom IQWiG allerdings nur als gering bis mäßig eingeordnet.¹ Zusätzlich wurde der prognostische Wert von Multigentests aber auch in zwei aktuellen großen populationsbasierten Studien mit hoher Ergebnissicherheit laut IQWiG gezeigt.^{12,17}</p>
<p>Tragende Gründe: 2.3 Bewertung durch den G-BA Seite 7, Absatz 2:</p> <p>„Auch wenn eine definitive, numerische Grenze hier nicht benannt wird, so sind doch im Rahmen einer Gesamtabwägung die in den prognostischen Studien ermittelten Risikowerte für eine, zunächst nur einmal in Studien jeweils so deklarierte, „Niedrigrisikogruppe“ insgesamt als zu hoch zu bewerten, insofern hier strenge Anforderungen angemessen sind. Der</p>	<p>In der Kurzfassung des aktuellen Rapid Report wird festgestellt: „Die Gesamtmortalität bei rein endokrin behandelten Patientinnen aus den jeweiligen Niedrigrisikogruppen lag für alle untersuchten Tests (EndoPredict, MammaPrint und Prosigna) in der gleichen Größenordnung wie beim Oncotype DX. Gleiches gilt für das Risiko eines Fernrezidivs bei den Tests Breast Cancer Index, EndoPredict, EPclin, IHC4 und Prosigna, das überwiegend analog dem des Oncotype DX unter 10 % lag.“</p> <p>Dies erlaubt den Schluss, dass die genannten methodisch standardisierten und klinisch validierten Multigentests in gleicher Weise geeignet sind, Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen Mammakarzinom mit niedrigem</p>

<p>G-BA folgt hier der in der ursprünglichen Nutzenbewertung durch das IQWiG (Bericht D14-01) dargestellten Ableitung, nach deren Ergebnis gefordert wird, dass das Rezidivrisiko insgesamt (krankheitsfreies Überleben) mit hoher Sicherheit nicht den Wert von 5% in der Niedrigrisikogruppe überschreitet. Dabei ist auch von Bedeutung, dass – wie oben dargestellt – eine Grenzziehung jedenfalls erforderlich ist und keine überzeugenden anderen Darstellungen hierzu vorliegen.“</p> <p>Wir widersprechen dieser Einschätzung. Sie sollte überarbeitet/gestrichen werden.</p>	<p>Metastasierungsrisiko bzw. niedriger Gesamtmortalität zu identifizieren, bei denen auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann.</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, warum hier erneut die strittige Forderung in der ursprünglichen Nutzenbewertung des IQWiG (D14-01)³, nach der das 10-Jahres-krankheitsfreie Überleben nicht den Wert von 5% in der Niedrigrisikogruppe überschreiten darf, als Argument herangezogen wird. Selbst entsprechend den Daten aus der TAILORx-Studie wird die Forderung auch nicht vom Oncotype DX erfüllt.⁵ In der Literatur wird üblicherweise für die Niedrigrisikogruppe ein 10-Jahresrisiko für ein Fernrezidiv unter 10% gefordert.^{6,7} Diese allgemein akzeptierte Forderung¹³ wurde von allen analysierten Tests erfüllt.</p>
<p>Tragende Gründe: 2.3 Bewertung durch den G-BA Seite 8, Absatz 3:</p> <p>„In die Gesamtbewertung und -abwägung geht zusätzlich sowohl die Erkenntnis der Unsicherheit und fehlenden Konsistenz aufgrund der Heterogenität der Größe einer solchermaßen ausgewiesenen Gruppe nach den Ergebnissen des aktuellen Rapid Reports des IQWiG ein, als auch die Berücksichtigung der Tatsache, dass ein Test ja bereits gemäß Spezifikation den GKV-versicherten Patientinnen in der Regelversorgung zur Verfügung steht. Ebenfalls geht hier die Erkenntnis einer fehlenden Konkordanz von Testergebnissen ein: Wenn zwei Tests bzw. die Anwendung der Methode gemäß unterschiedlichen Spezifikationen zu unterschiedlichen Empfehlungen führt, wird dies sicherlich keinen Gewinn an Sicherheit bei der Entscheidungsfindung darstellen – die Therapieempfehlung hinge dann letztlich davon ab, in welcher Spezifikation bzw. mit Hilfe welchen Tests das Rezidivrisiko abgeschätzt würde und wäre somit willkürlich. Dies widerspricht im Kern dem, was die Anwendung der Methode leisten soll: Eine bessere Orientierung in einer schwierigen Entscheidungssituation zu geben. Fehlende Konkordanz zeigt überdies, dass die Leistungsfähigkeit der Tests zur Risikoermittlung insgesamt bisher begrenzt ist. Andernfalls wären die erzielten Ergebnisse nicht erklärbar: Könnte das Risiko eines Rezidivs zuverlässig</p>	<p>Hier werden verschiedene Aspekte gemischt, die getrennt betrachtet werden müssen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wie oben bereits ausgeführt, sind die im Rapid Report präsentierten Konkordanzanalysen nicht aussagekräftig, nicht zuletzt weil der Oncotype DX als Referenztest in keiner der vorliegenden Konkordanzstudien mit den Schwellenwerten aus der TAILORx-Studie eingesetzt wurde. Das wäre erforderlich gewesen, um zu prüfen, ob Risikoklassifizierungen der anderen Biomarkertests mit dieser Variante des Oncotype DX übereinstimmen. 2. Dass der Anteil der Patientinnen, den die Tests der Niedrigrisikogruppe zuordnen, zwischen den Studien und angewendeten Tests schwankt, überrascht nicht. Die Zusammensetzung der verschiedenen Studienkollektive ist sehr heterogen. Auch in den vom GKV-SV vorgelegten Tragenden Gründen wird darauf hingewiesen, dass der Anteil an Patientinnen mit klinisch niedrigem Risiko in der TAILORx-Studie sehr hoch ist. Die Vergleichbarkeit der Studien untereinander ist daher nicht gegeben. 3. Außerdem unterscheiden sich die Tests in der Zusammensetzung der analysierten Gene und der angewendeten mathematischen Modelle zur Berechnung der Risikoscores. Im Einzelfall kann dies als Ausdruck der individuellen Tumorbiologie zu unterschiedlichen Risikoeinteilungen führen. Auch beim Oncotype DX besteht im Einzelfall eine Unsicherheit, ob das Risiko einer Patientin korrekt zugeordnet ist, insbesondere dann, wenn die klinisch-pathologischen Risikofaktoren in die entgegengesetzte Richtung zielen (siehe auch Kommentar oben).⁴ Entscheidend ist, dass die vergleichbare prognostische Aussagekraft für die Gesamtheit der Patientinnen dennoch gegeben ist. 4. Dass im Einzelfall nicht alle Prognosefaktoren in eine Richtung weisen, lässt sich in der Versorgung onkologischer PatientInnen täglich feststellen. Diese Diskordanzen bilden die Grundlage für den unabhängigen prognostischen Wert verschiedener Prognosefaktoren. Komplexere Prognosetools nutzen verschiedene Einzelfaktoren in einem mathematischen Modell, um zu einer exakteren Vorhersage zu kommen. Am Beispiel des „PREDICT online tools“ für Patientinnen mit

<p>vorhergesagt werden, so könnten die Ergebnisse verschiedener Tests nicht wesentlich unterschiedlich ausfallen, da sie die tatsächlichen Risiken wesentlich abbildeten.“</p> <p>Wir widersprechen dieser Bewertung. Sie sollte überarbeitet/gestrichen werden.</p>	<p>Mammakarzinom, welches im Wesentlichen die konventionellen klinisch-pathologischen Parameter nutzt (u. a. Alter, Tumorgröße, Nodalstatus, ER, HER2), wurde gezeigt, dass eine Anpassung des mathematischen Modells alleine zu einer Verbesserung der Vorhersagekraft führte.¹⁸ Die Performance des Prognosetools konnte außerdem durch die Hinzunahme eines weiteren Parameters (Ki67) verbessert werden.¹⁹ Eine „zuverlässige“ Vorhersage des Überlebens im Einzelfall kann weder durch PREDICT noch durch einen der Multigentests garantiert werden. Diese Einschränkung kann aber nicht als Argument gegen den Nutzen eines neuen Prognosetools bzw. Multigentests herangezogen werden, dessen Signifikanz multivariat belegt wurde (siehe oben). Wie oben ausgeführt, trifft auch die Risikovorhersage des Oncotype DX in einem Teil der Patientinnen nicht zu.^{4,5} Dem trägt das überarbeitete Patientinnenmerkblatt entsprechend dem aktuellen Beschlussentwurf Rechnung, indem darauf hingewiesen wird, dass die Testergebnisse nur ergänzende Informationen liefern und Wahrscheinlichkeiten ermitteln, aber nicht vorhersagen können, ob eine bestimmte Frau tatsächlich einen Rückfall erleiden wird oder nicht.</p> <p>5. Um zu verhindern, dass im Einzelfall mehrere Multigentests eingesetzt werden und hierdurch potentiell widersprüchliche Ergebnisse vorliegen, wurde in der S3-Leitlinie empfohlen, dass nicht mehr als ein Test zur Entscheidungsfindung herangezogen werden soll.¹³</p>
<p>Tragende Gründe: 2.4 Schlussfolgerungen Seite 9, Absatz 2:</p> <p>„Mit einer Öffnung in Bezug auf Spezifikationen oder Indikationen wäre das, im Einzelnen schwer kalkulierbare, Risiko falscher oder widersprüchlicher Therapieempfehlungen gegenüber der im Nutzen belegten Vorgehensweise der nach der aktuellen Beschlusslage empfohlenen Spezifikation verbunden und ist insofern nicht verantwortbar.“</p> <p>Wir widersprechen dieser Schlussfolgerung und schlagen eine Änderung bzw. Streichung vor.</p>	<p>Die verfügbaren Daten zum unabhängigen und reproduzierbaren prognostischen Wert der verschiedenen analysierten Multigentests (siehe Ausführungen oben) stehen der Annahme eines „schwer kalkulierbaren Risikos falscher und widersprüchlicher Therapieempfehlungen“, welches größer sei als der Nutzen, entgegen.</p>

2. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Position KBV, DKG, PatV

Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V. und Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V.

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
PATHOLOGIE e.V.
Seit 1897 - dem Leben verpflichtet



BUNDESVERBAND
DEUTSCHER
PATHOLOGEN e.V.

-in Übereinstimmung mit-
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V.:



Deutsche Gesellschaft für Senologie

Im Namen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V. geben wir hiermit zu der **Position von KBV/DKG/PatV** zu dem „**Beschlussentwurf 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**“ nachfolgende Stellungnahme ab.

Die Autorin der Stellungnahme ist: Frau Prof. Dr. med. Annette Lebeau (BDP, DGP und DGS)

23.7.2020

**Stellungnahme /
Änderungsvorschlag**

Begründung

Position von KBV/DKG/PatV
Beschlussentwurf [...]

„I. Die Anlage I wird in der Nummer 30 („Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“) wie folgt geändert:
1. In § 2 („Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen“) wird Absatz 1 wie folgt geändert:

- a) In Satz 1 werden nach dem Wort „Score®“ folgende Wörter eingefügt „, EndoPredict®, MammaPrint® oder Prosigna®.“.
b) In Satz 2 werden nach dem Doppelpunkt folgende Wörter eingefügt „Oncotype DX Breast Recurrence Score®:“ und der Punkt durch ein Semikolon ersetzt. Nach dem Semikolon werden folgende Wörter eingefügt „EndoPredict®: niedrig / hoch: ≥ 5 ; MammaPrint®: niedrig: > 0 , hoch: < 0 ; Prosigna®: niedrig / mittel / hoch: ≥ 41 , > 60 .“

Wir halten die Aufnahme der im Beschlussentwurf genannten Multigentests in die Regelversorgung unter den genannten Bedingungen für gerechtfertigt und unterstützen nachdrücklich den Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV.

Wir begrüßen die umfassende, kritische und sorgfältige Auseinandersetzung mit der Literatur und den Ergebnissen der verschiedenen IQWiG-Berichte¹⁻³. Der aktuelle Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde entsprechend §4 der MBVerfV unter Heranziehung verschiedener prospektiver und retrospektiver Studien sowie populationsbezogener Serien ermittelt.

Zusammenfassend wird in den Tragende Gründen festgestellt:

„Die eingehende Prüfung des aktuellen Stands der Erkenntnisse hat somit ergeben, dass die in Prognosestudien mit mindestens mäßiger Ergebnissicherheit untersuchte Vorhersagemöglichkeit bezüglich des patientenrelevanten Endpunktes Gesamtüberleben unter der Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score® und der Anwendung weiterer im Antrag des GKV-SV genannter Vorgehensweisen hinreichend vergleichbar ist. In Prognosestudien mit hoher Ergebnissicherheit konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben für andere Spezifizierungen der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom in einer ähnlichen Größenordnung liegen wie für die bereits in die vertragsärztliche Versorgung eingeführte Spezifizierung. Die Ergebnisse für den ergänzend betrachteten Endpunkt fernrezidivfreies Überleben unterstützen dies. Die Kriterien für einen hinreichenden Beleg des Nutzens werden als erfüllt betrachtet für die Vorgehensweisen EndoPredict, MammaPrint und Prosigna. Somit liegen die Voraussetzungen vor, um festzustellen, dass auch für diese Spezifizierungen der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom der Nutzen

hinreichend belegt ist. Daher werden die Vorgehensweisen EndoPredict, MammaPrint und Prosigna zusätzlich zur bereits anerkannten Vorgehensweise Oncotype DX Breast Recurrence Score® in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen. In Anlage I der MVV-RL wird die Spezifizierung der Nummer 30 biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom ergänzt um die Vorgehensweisen EndoPredict®, MammaPrint® und Prosigna®.“

Damit steht dieser Beschlussentwurf im Einklang mit internationalen, evidenzbasierten Leitlinien und Empfehlungen, insbesondere auch der S3-Leitlinie.^{7,13-15,20,21}

Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie sollte ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie unter den genannten Bedingungen herangezogen werden können, ohne dies auf einen einzelnen Multigentest zu beschränken. Wir halten die Aufnahme der im Beschlussentwurf genannten Multigentests in die Regelversorgung unter den genannten Bedingungen für gerechtfertigt und unterstützen daher nachdrücklich den Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV.

3. Stellungnahmen zum Patientinnenmerkblatt Position PatV

**Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V. und
Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V.**

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
PATHOLOGIE E.V.
Seit 1897 - dem Leben verpflichtet



BUNDESVERBAND
DEUTSCHER
PATHOLOGEN e.V.

-in Übereinstimmung mit-
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V.:



Im Namen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V. geben wir hiermit zu der **Position der Patientenvertretung** zu dem „**Patientinnenmerkblatt - Biomarkerbasierte Tests beim frühen Brustkrebs**“ nachfolgende Stellungnahme ab.

Die Autorin der Stellungnahme ist: Frau Prof. Dr. med. Annette Lebeau (BDP, DGP und DGS)

23.07.2020

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Wir unterstützen nachdrücklich die Position der Patientenvertretung und befürworten die Überarbeitung des Patientinnenmerkblatts entsprechend dem vorgelegten Entwurf.</p>	<p>Die Überarbeitung und Ergänzung des Patientinnenmerkblatts hat den Informationsgehalt und die Verständlichkeit verbessert.</p>

Literatur:

1. [D19-01] Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Aktualisierung zum Auftrag D14-01 - Rapid Report. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2020. (Accessed 17.07.2020, 2020, at <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/d-projekte/d19-01-biomarkerbasierte-tests-zur-entscheidung-fuer-oder-gegen-eine-adjuvante-systemische-chemotherapie-beim-primären-mammakarzinom-wissensstand.12356.html>.)
2. [D18-01] Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Addendum zum Auftrag D14-01. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2018. (Accessed 17.07.2020, 2020, at <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/d-projekte/d18-01-biomarkerbasierte-tests-zur-entscheidung-fuer-oder-gegen-eine-adjuvante-systemische-chemotherapie-beim-primären-mammakarzinom-addendum-zum-auftrag-d14-01.9570.html>.)
3. [D14-01] Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. Abschlussbericht. Version 1.0. D14-01. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2016. (Accessed 17.07.2020, 2020, at <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/d-projekte/d14-01-biomarkerbasierte-tests-zur-entscheidung-fuer-oder-gegen-eine-adjuvante-systemische-chemotherapie-beim-primären-mamma-karzinom.6097.html>.)
4. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:2395-405.
5. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111-21.
6. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:66.
7. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:1134-50.
8. Filipits M, Dubsy P, Rudas M, et al. Prediction of Distant Recurrence Using EndoPredict Among Women with ER(+), HER2(-) Node-Positive and Node-Negative Breast Cancer Treated with Endocrine Therapy Only. *Clin Cancer Res* 2019;25:3865-72.
9. Gnant M, Sestak I, Filipits M, et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Ann Oncol* 2015;26:1685-91.
10. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011;17:6012-20.
11. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4:545-53.
12. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:735-40.
13. S3-Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". AWMF online 2020. (Accessed 20.05.2020, at <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>.)
14. Krop I, Ismaila N, Andre F, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2017;35:2838-47.
15. Andre F, Ismaila N, Henry NL, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update-Integration of Results From TAILORx. *J Clin Oncol* 2019;37:1956-64.
16. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. DG34. National Institute for Health and Care excellence (NICE), 2018. (Accessed 18.08.2020, 2020, at <https://www.nice.org.uk/guidance/dg34>.)

17. Vallon-Christersson J, Hakkinen J, Hegardt C, et al. Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series. *Sci Rep* 2019;9:12184.
18. Candido dos Reis FJ, Wishart GC, Dicks EM, et al. An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation. *Breast Cancer Research* 2017;19:58.
19. Wishart GC, Rakha E, Green A, et al. Inclusion of KI67 significantly improves performance of the PREDICT prognostication and prediction model for early breast cancer. *BMC Cancer* 2014;14:908.
20. Ditsch N, Untch M, Thill M, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)* 2019;14:224-45.
21. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019;30:1541-57.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

**Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V. und
Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V.**

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
PATHOLOGIE E.V.
Seit 1287 - dem Leben verpflichtet



BUNDESVERBAND
DEUTSCHER
PATHOLOGEN e.V.

- und -

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V.:



Deutsche Gesellschaft für Senologie

Die Anhörung findet voraussichtlich am 27.08.2020 statt

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil. <ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Gesellschaft für Pathologie/ Bundesverband Deutscher Pathologen • Deutsche Gesellschaft für Senologie
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	