



Auch Frauen mit primärem Brustkrebs haben ein Recht auf eine evidenzbasierte Behandlung

**Nutzenbewertung biomarkerbasierter
Brustkrebstests versus Versorgungsrealität:
Berlin, 10. März 2017**



- Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Strategie
 - zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie
 - im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen Entscheidungsstrategie oder einer zweiten biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie

- jeweils bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom
 - Hormonrezeptor-positiv,
 - HER2/neu-negativ und
 - 0 bis 3 befallenen Lymphknoten

- hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.
- Abschlussbericht 12/2016

Studientypen

Beobachtungszeit: 10 Jahre (*Einigung in Erörterung*)

- **Randomisierte kontrollierte Studien (RCT):**

- Vergleich von 2 Gruppen
- Behandlung mit und ohne Berücksichtigung von Behandlungsempfehlung gemäß Biomarkerergebnis
- Unterschreitet der Unterschied aufgetretener Rezidive eine vorgegebene Irrelevanzgrenze? (= Nichtunterlegenheitsfragestellung)

oder

- Abwägung der Gruppenunterschiede: Nebenwirkungen <> Rezidive
- **Prognosestudien** (*Ergebnis der Anhörung zum vBP*):
- Betrachtung von 1 Gruppe von durch Biomarker identifizierten Patientinnen ohne Chemotherapiebehandlung
- Unterschreitet die Gesamtzahl an Rezidiven einen vorgegebenen Grenzwert?

ASCO-Grenzwert für das 10-Jahres Rezidivrisiko

Published Ahead of Print on February 8, 2016 as 10.1200/JCO.2015.65.2289
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.65.2289>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

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

Lyndsay N. Harris, Nofisat Ismaila, Lisa M. McShane, Fabrice Andre, Deborah E. Collyar, Ana M. Gonzalez-Angulo, Elizabeth H. Hammond, Nicole M. Kuderer, Minetta C. Liu, Robert G. Mennel, Cathy van Poznak, Robert C. Bast, and Daniel F. Hayes

10% at residual risk. By applying the same assumption that **adjuvant chemotherapy** will further reduce her ROR by approximately one-third, a recommendation for treatment to similar patients **will only benefit 2% to 3%, which is roughly the same number who will be harmed.**

Mortalität, DFS oder DMFS?

Irrelevanzschwelle (RCTs)

- TAILORx (Studienprotokoll):

“To determine whether adjuvant hormonal therapy is **not inferior to** adjuvant chemohormonal therapy in women whose tumors fall in the Primary Study Group category (= RS 11 to 25). The primary study endpoint is disease-free survival.”

Non-inferiority margin for DFS?

- MINDACT (Studienprotokoll/ background):

„...it is expected that 10% to 20% of women ... will be spared the inconvenience and morbidity of this therapy, **without having any negative impact on their survival.**”

Non-inferiority margin for OS = 0?

Cardoso 2016:

*“The primary goal was to assess whether, among patients with high-risk clinical features and a low-risk gene-expression profile who did not receive chemotherapy, the lower boundary of the 95% confidence interval for the rate of 5-year **survival without distant metastasis** would be 92% (i.e., the noninferiority boundary) or higher.”*

8% Fernrezidive (≈ 12,5% Rezidive) in nur 5 Jahren?

Ermittlung eines Grenzwertes für das 10-Jahres Rezidivrisiko (Prognosestudien)

...bei 1000 Patientinnen

MINDACT 5-Jahres-Daten ASCO-Grenzwert IQWiG-Grenzwert	Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv in 10 Jahren	Vermiedene Rezidive	Vermiedene Todesfälle	Zusätzliche chemotherapiebedingte Hospitalisierungen
	1 %	2	1,3	99,8
	2,5 %	5	3,25	99,5
	5 %	10	6,5	99
	10 %	20	13	30
	12,5%	61	26	?

IQWiG-Bericht S. 194

Was meinen betroffene Frauen zu diesen Grenzwerten?

Ergebnisse Rezidiv-Risiko (10 Jahre):

Studie	Biomarker	Verwertbare Proben zum Zeitpunkt 10 Jahre
Prognosestudien		
Trans ATAC (Buus 2016)	EndoPredict	58
	Oncotype DX	58
ABCSG-8 (Fitzal 2015)	EndoPredict	48
ABCSG-6/8 (Filipits 2011)	EndoPredict	55
	EndoPredict	48
ABCSG-8 (Gnant 2014)	Prosigna	48
TransATAC (SgROI 2013)	BCI-C	60
	BCI-L	60
	Oncotype DX	60
RCTs		
NSABP-B20 (Paik 2006)	Oncotype DX	29
GEICAM-9906 (Martin 2014)	EndoPredict	77
MINDACT (Cardoso 2016)	MammaPrint	100

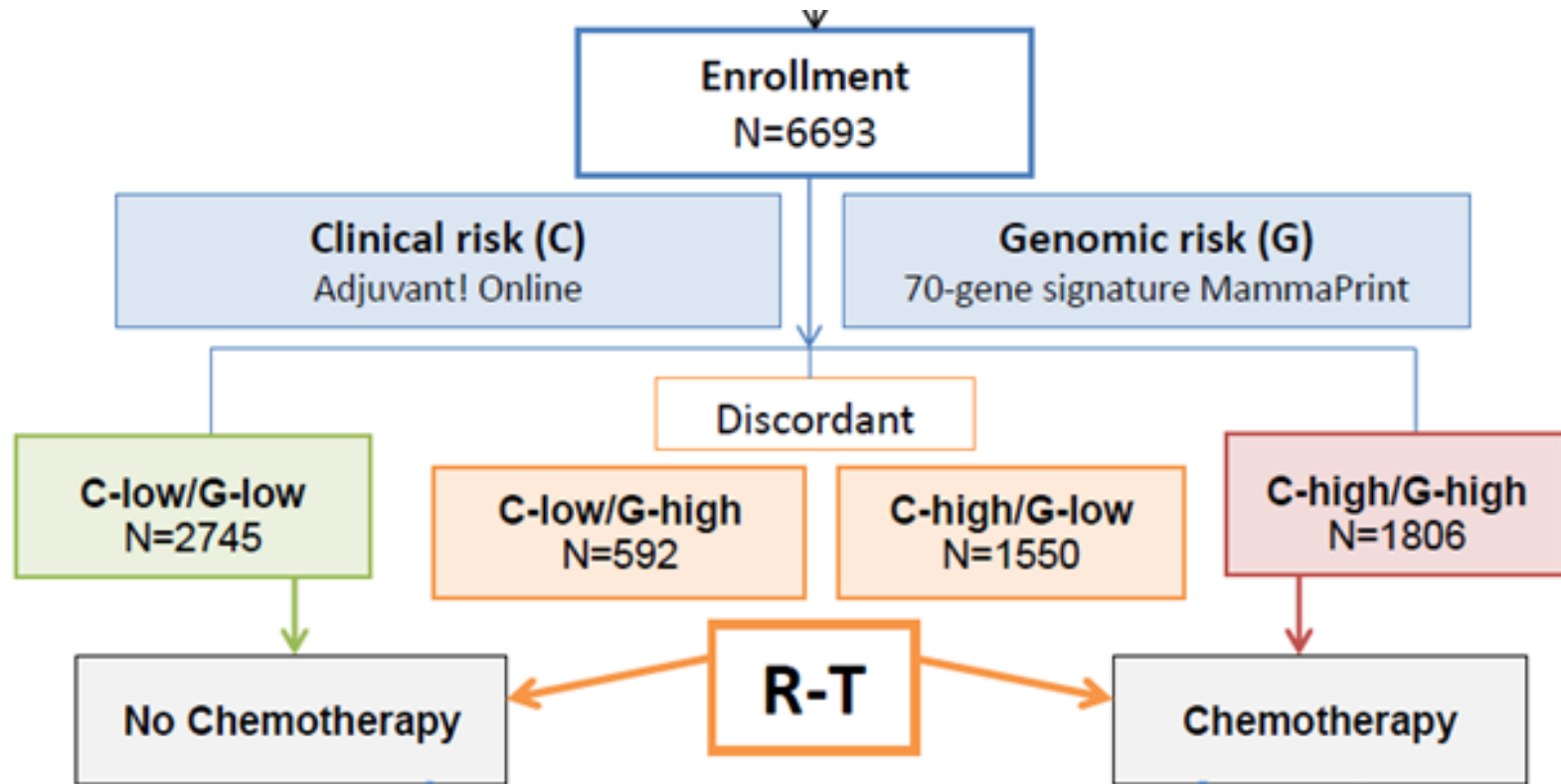
ausgewertet

a: Kaplan Meier Schätzung; b: Schätzverfahren unbekannt; c: in

Ergebnisse RCTs

3 Studien erfüllten die Einschlusskriterien des Berichts.

- In Studie **Paik 2006** (Oncotype) waren (deutlich mehr als) 30% der eingeschlossenen Patientinnen / Proben zum Zeitpunkt der Auswertung nicht mehr vorhanden.
→ Daher können die Ergebnisse nicht herangezogen werden.
- In Studie **Martin 2014** wurde der Nutzen des Biomarkers EndoPredict zur Entscheidung zwischen 2 Chemotherapieregimen untersucht.
→ Weder für fernrezidivfreies Überleben noch für Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis (prospektiv-retrospektives Design / Interaktionstest).
- Zur Studie **MINDACT** liegen derzeit nur Interimsanalysen (5 Jahre Nachbeobachtung) vor.
→ Diese werden im Folgenden genauer beschrieben.



Zusammenfassung: **5 Jahre** Nachbeobachtung (C_{high}/G_{low})

Grenzwert:

IQWiG: 6,5 zusätzliche Todesfälle (bei 1000 Frauen in 10 Jahren)

ASCO: 13 zusätzliche Todesfälle (bei 1000 Frauen in 10 Jahren)

	Zusätzliche Fälle bei 1000 Frauen ohne Chemotherapie	
	Punktschätzer	Oberes Ende des 95% Konfidenzintervalls
Todesfälle	11	26
krankheitsfreies Überleben (Rezidive inkl. Todesfällen)	32	61
Fernrezidive (inkl. Todesfälle)	16	39
Unerwünschte Ereignisse	?	?

Laufende RCTs

Studie	Biomarker	Fragestellung	Stand
ADAPT	Oncotype DX	Chemo vs. keine Chemo (hohes/mittleres Risiko) / Prognose (niedriges / mittleres Risiko)	Studienbeginn 2012, keine Ergebnisse
MINDACT	MammaPrint	Chemo vs. keine Chemo	5-Jahres-Daten (2016)
OPTIMA	Diverse Tests	Entscheidung Chemo mit und ohne Biomarkerberücksichtigung	Studienbeginn 2012, erste Ergebnisse 2021
PlanB	Oncotype DX	Chemo 1 vs. Chemo 2 (mittleres / hohes Risiko) / Prognose (niedriges Risiko)	3-Jahres-Prognosedaten (2016)
RxPONDER	Oncotype DX	Chemo vs. keine Chemo (niedriges / mittleres Risiko)	Studienbeginn 2011, erste Ergebnisse 2022
TAILORx	Oncotype DX	Chemo vs. keine Chemo (mittleres Risiko) / Prognose (niedriges Risiko)	5-Jahres-Prognosedaten (2015) 5-Jahres-RCT-Ergebnisse (2017 ?)

Vergleich unterschiedlicher Biomarker?

„Der Einsatz von Analysen der Genexpression ... zur Beurteilung der Prognose oder des Therapieansprechens (Prädiktion) ist für den Routineeinsatz nicht ausreichend validiert und kann daher nicht empfohlen werden.“
S3 LL Mammakarzinom

Zwei wesentliche Studien sind dem Institut anzulasten: Von den acht untersuchten Studien wurden sechs nicht berücksichtigt, weil formale Kriterien nicht erfüllt waren. Diese sind jedoch international nicht akzeptiert; Leitlinienkommissionen weltweit bejahen die Aussagekraft dieser Studien und den Nutzen der Genexpressionstests. Anhand einer Publikation versucht das IQWiG zu zeigen, dass die Patientinnen, die laut Genexpressionstest keine Chemotherapie bekommen sollten, trotzdem durch eine Chemotherapie ein verbessertes tumorfreies Überleben haben könnten. Die Diskussion ist bizarr: Die Studie wurde nicht für diese Fragestellung konzipiert, entsprechend sind die Ergebnisse insignifikant. Trotzdem zieht das IQWiG daraus Schlüsse und ignoriert die schweren Nebenwirkungen der Chemotherapie.

„Das IQWiG exerziert hier die reine Lehre – auf dem Rücken der jährlich 25.000 Brustkrebs-Patientinnen. Mit ein wenig mehr ärztlichem Augenmaß und Kenntnis der Versorgungsrealität an unseren Kliniken wäre die Empfehlung sicher ganz anders ausgefallen.“

Gynäkologische Onkologin

- Simon et al. 2009: **33%** (darunter Beweislast bei Autoren)
- Schulz et al. 2002: **5-and-20 rule of thumb**
- IQWiG: **30%**

„MINDACT will ... investigate the **benefit/risk ratio** of chemotherapy... by doing so it is expected that 10% to 20% of women ... will be spared the inconvenience and morbidity of this therapy, without having any negative impact on their survival.“ MINDACT-Studienprotokoll; Version vom 23. Januar 2006; Abschnitt 1.2.5

„Es ist unverständlich [39], ...dass in der Publikation die bisher einmalige Möglichkeit der Studie MINDACT nicht genutzt wurde, die Zahl vermiedener Rezidive der **Häufigkeit und dem Schweregrad unerwünschter Ereignisse** unter einer Chemotherapie ... gegenüberzustellen. IQWiG D14-01; S. 91

- Ist das IQWiG wirklich zu streng? (Studiendesign, Beobachtungszeit, verwertbare Tumorproben, Grenzwert)
- Gibt es Argumente dafür, Biomarker weniger „streng“ zu bewerten, als neue Chemotherapien? (diagnostische Fragestellung, Komplexität der Methode, Länge der erforderlichen Beobachtungszeit, internationale „Empfehlungen“, Versorgungsrealität)

Abschnitt A.4.4 Abschlussbericht S 96ff.

Kritik	Würdigung
Biomarker international empfohlen	Nur bestimmte, in bestimmten Ländern; warum laufen so viele RCTs wenn Nutzen schon belegt? Evidenzbasis der positiven Empfehlungen prüfen? Ist diese für Frauen mit primärem BK ausreichend?
Unzulässige formale Ausschlusskriterien	Kriterien werden bei allen Nutzenbewertungen des IQWiG angewendet. Warum nicht auch bei Biomarker-Nutzenbewertungen?
Unkenntnis der Versorgungsrealität	Externe Sachverständige
Ärztliches Augenmaß	Valide Präferenzmessungen; Patientinnen einbeziehen
Reine Lehre (nur RCTs berücksichtigt)	Auch Prognose- und Konkordanzstudien akzeptiert (Grenzwerte prospektiv festgelegt und zur Diskussion gestellt)
Nur auf einen Test fokussiert	Alle Tests bewertet
Relevante Studien nicht berücksichtigt	Bitte relevante Studien konkret benennen
Nebenwirkungen von Chemotherapien allgemein bekannt	Wenige /ungenau Zahlen zu Chemotherapien bei primärem Brustkrebs verfügbar
IQWiG ignoriert Nebenwirkungen (und setzt sie gleich Null)	IQWiG fordert, die Vorteile der Anwendung von Biomarkern (=Reduktion von NWs) ihren Nachteilen gegenüberzustellen
IQWiG spricht den Biomarkern den Nutzen ab	Der Nutzen ist derzeit noch nicht ausreichend untersucht. Wir begrüßen außerordentlich die sehr anspruchsvollen, laufenden Studien (z. B. TAILORx, MINDACT, PlanB, ADAPT, etc.

- Der Einsatz von Biomarkern bei primärem Brustkrebs ist bislang noch nicht ausreichend untersucht.
- Laufende (hochwertige) Studien werden in naher Zukunft weitere wichtige Informationen zum Nutzen oder Schaden dieser Tests liefern.
- Wir wünschen uns eine sachliche und faire Diskussion zu methodischen Fragen der Nutzenbewertung von Biomarkern.
- Betroffene Frauen sollten z. B. in die Beantwortung der Frage nach Grenzwert / Irrelevanzschwelle einbezogen werden.
- Frauen sollten klar und evidenzbasiert über den aktuellen Stand des Wissens (und vorhandene Unsicherheiten) zu Nutzen und möglichen Schäden des Einsatzes von Biomarkern informiert werden, damit sie sich **informiert entscheiden** können.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Im Mediapark 8
D-50670 Cologne
Germany

Tel.: 0221/3 56 85-0

Fax: 0221/3 56 85-1

fueloep.scheibler@iqwig.de

www.iqwig.de

Vielen Dank!
