

Tragende Gründe

zum 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 15. Oktober 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Hintergrund	2
2.2	Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Rapid Report vom 26.02.2020	3
2.3	Bewertung durch den G-BA	6
2.4	Schlussfolgerungen	10
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	11
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	11
5.	Verfahrensablauf	12
6.	Fazit	15

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Fünftes Buch des Sozialgesetzbuches (SGB V) für die vertragsärztliche Versorgung der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Personen neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische oder diagnostische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse 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 Krankenkassen erbracht werden darf.

Mit Schreiben vom 5. Juli 2011 hat der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) die Bewertung der biomarkerbasierten uPA und PAI-1 ELISA-Tests¹ und mit Schreiben vom 2. Oktober 2013 die Bewertung weiterer biomarkerbasierter Tests² zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V beantragt.

Am 20. Juni 2019 hat der G-BA beschlossen, der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in Anlage I die Nummer 30 „Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“ anzufügen. Vom Beschluss umfasst war der Einsatz biomarkerbasierter Tests bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nichtmetastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score®. Gleichzeitig hat der G-BA beschlossen, die Beratungen zu den weiteren antragsgegenständlichen Vorgehensweisen biomarkerbasierter Tests und weiteren Anwendungsgebieten fortzusetzen und dem Unterausschuss Methodenbewertung die Möglichkeit eingeräumt, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V zu beauftragen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Im Ergebnis der Gesamtabwägung gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO hat 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 anerkannt und hatte keine Erkenntnisse, die der Wirtschaftlichkeit entgegenstanden. Diese Vorgehensweise wurde daher mit Beschluss vom 20. Juni 2019 in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen, der am 23. August 2019 in Kraft trat.

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

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

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

Der G-BA hat daher die Beratungen zu den verbleibenden Antragsgegenständen, d. h. zu weiteren biomarkerbasierten Tests und weiteren Anwendungsgebieten, fortgesetzt (vgl. Tragende Gründe zum Beschluss vom 20. Juni 2019, www.g-ba.de). Hierbei hat der G-BA 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 eingeschätzt und gegen die Erkenntnislage der anderen biomarkerbasierten Tests unter nochmaliger Betrachtung der hierzu vorliegenden Evidenz abgewogen.

2.2 Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Rapid Report vom 26.02.2020

Beim Rapid Report D19-01 Version 1.1 handelte es sich um eine Aktualisierung zu den Berichten D14-01 und D18-01 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Anders als bei der Nutzenbewertung D14-01 war diese Aktualisierung begrenzt auf die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissenstandes zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. Gemäß Auftrag des G-BA erfolgte keine Auswertung im Sinne einer Nutzenbewertung, sondern es wurde eine deskriptive Darstellung der identifizierten Evidenz zu einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarker-unabhängigen Entscheidungsstrategie jeweils bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten vorgenommen. Hierbei wurden die biomarkerbasierten Tests uPa/PAI-1 (Femtele), Oncotype DX, EndoPredict / EPclin³, MammaPrint, Breast Cancer Index, Prosigna, IHC4 Test, sowie die Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und rezidivfreies Überleben jeweils über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren berücksichtigt.

Bezüglich der Bewertung auf Basis von RCTs konnte in Ergänzung zum bereits aus den vorangegangenen IQWiG-Berichten bekannten Studienpool eine zusätzliche relevante Publikation identifiziert werden. Hierbei handelte es sich um eine weitere Publikation zur TAILORx-Studie zum Test Oncotype DX, aus der im Bericht D18-01 ein Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie abgeleitet werden konnte. Auf Basis der aktuellen Publikation wurde geprüft, ob die damals getroffenen, Annahmen zum krankheitsfreien Überleben durch die publizierten Daten unterstützt werden. Zusammenfassend ergab sich auf Basis der neu publizierten Ergebnisse kein Grund, das Fazit der Nutzenbewertung im Bericht D18-01 infrage zu stellen.

Es wurden insgesamt 7 Konkordanzstudien eingeschlossen, in denen die Übereinstimmung der Zuordnung von Patientinnen zu den verschiedenen Risikogruppen zwischen Oncotype DX und anderen Tests untersucht wurde. Es lagen Ergebnisse vor zu den biomarkerbasierten Tests Breast Cancer Index (2 Studien), EndoPredict (2 Studien), EPclin (1 Studie), IHC4 Test (1 Studie), MammaPrint (2 Studien) und Prosigna (4 Studien). Wenn der Oncotype DX, der als 3-stufiger Test die Patientinnen 3 Risikokategorien zuteilt, hinsichtlich der Markerausprägung mit einem 2-stufigen Test verglichen wurde, wurden die Patientinnen mit niedrigem und mittlerem Risikogruppe als der niedrigen Oncotype DX-Risikokategorie zugeordnet betrachtet. Somit galten *Oncotype DX Recurrence Score*® Werte zwischen 0 und 31 als „testnegativ“.

Die Übereinstimmung zwischen der Zuordnung von Patientinnen durch den Oncotype DX und der Zuordnung durch andere Tests lag zwischen 43 % (Prosigna) und 74 % (MammaPrint). Allerdings wurde in keiner der vorliegenden Konkordanzstudien der Referenztest Oncotype DX hinsichtlich der verwendeten Schwellenwerte so eingesetzt wie in der TAILORx-Studie. Das wäre erforderlich gewesen, um zu prüfen, ob Risikoklassifizierungen der anderen

³ Der EPclin Score basiert auf dem Biomarkertest EndoPredict und bezieht zusätzlich klinisch-pathologische Parameter (Tumorgöße und Lymphknotenstatus) ein.

Biomarkertests mit dieser Variante des Oncotype DX übereinstimmen. Nur in diesem Fall ließe sich auf diesem Weg die Nutzaussage zur Vorgehensweise des Oncotype DX auf weitere Tests übertragen, da der Nutzen für diese Vorgehensweise in der Nutzenbewertung des IQWiG (D18-01) auf Basis dieser Studie festgestellt wurde.

Zudem ergab der IQWiG-Bericht D18-01, dass Patientinnen über 50 Jahre (oder postmenopausal) bei einem *Oncotype DX Recurrence Score*[®] Wert von 0 bis 26 erwägen können, auf eine Chemotherapie zu verzichten, während dies für Patientinnen bis 50 Jahre (oder prämenopausal) nur für einen Wert von 0 bis 10 gilt. Denn in der TailorX-Studie zeigte sich für diese Patientinnen für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben in der randomisierten Gruppe der Patientinnen mit *Oncotype DX Recurrence Score*[®] Werten von 11 bis 25 ein Vorteil der chemoendokrinen Therapie. Vor dem Hintergrund dieses Ergebnisses, dass bei der Verwendung des Tests zwei unterschiedliche Cut-offs für die Entscheidung für den Verzicht auf eine Chemotherapie verwendet werden sollten, wäre somit zusätzlich eine Differenzierung zwischen Patientinnen über 50 und Patientinnen unter 50 Jahren erforderlich gewesen, um die Konkordanz mit anderen Tests sinnvoll prüfen zu können.

Insgesamt wurden 12 (übergeordnete) Prognosestudien in die Bewertung eingeschlossen. Als übergeordnete Studie wurde jeweils die Publikation gewählt, die in diesem Bericht die Hauptdatenquelle für eine bestimmte Kombination aus Probenherkunft und untersuchtem Test darstellt. Entscheidend war dabei, dass diese eine möglichst große (relevante) Population und eine möglichst lange Nachbeobachtungszeit verwertbar untersucht hat und ggf. eine Auswertung in Form einer Stratifizierung der Ergebnisse nach Nodalstatus vorlag. Eingeordnet wurden darunter alle anderen Untersuchungen / Publikationen, die gleiche Tests an zumindest einem Teil der entsprechenden Proben untersucht haben. Bei den eingeschlossenen Prognosestudien handelte es sich um retrospektive Auswertungen prospektiv geplanter Studien (teilweise RCTs) oder populationsbasierter Kohorten oder Datenbanken. Die zugrundeliegenden RCTs hatten hierbei nicht das primäre Ziel, den Nutzen eines biomarkerbasierten Tests nachzuweisen. Vielmehr wurden 2 Therapien miteinander verglichen (Chemotherapie versus endokrine Therapie, endokrine Therapie versus Placebo, oder ein Vergleich von 2 endokrinen Therapien untereinander) ohne Bestimmung der Ausprägung eines Biomarkers zum Zeitpunkt der Durchführung des ursprünglichen RCTs. Die im vorliegenden Bericht eingeschlossenen Prognosestudien berichteten Daten aus den ausschließlich mit endokriner Therapie behandelten Studienarmen. Dabei wurden zu einem späteren Zeitpunkt unter Verwendung eines biomarkerbasierten Tests Sekundäranalysen von archiviertem Gewebematerial aus Tumorbanken der ursprünglichen RCTs durchgeführt.

Teilweise waren mehrere Publikationen zu einer Studie verfügbar und teilweise wurden in einer Studie mehrere biomarkerbasierte Testverfahren untersucht. Für den Biomarkertest Oncotype DX waren verwertbare Ergebnisse aus 6 Studien vorhanden. Der Biomarkertest Prosigna wurde in 4 Studien untersucht. Ergebnisse zu den Biomarkertests EndoPredict und EPclin lagen jeweils aus 3 bzw. 2 Studien vor. Die Biomarkertests Breast Cancer Index, IHC4 und MammaPrint wurden jeweils in 1 Studie untersucht. Zum Biomarkertest uPA/PAI-1 wurden keine Studien identifiziert. Die meisten Studien berichten verwertbare Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben und fernrezidivfreies Überleben. In nur 2 Studien, die beide den Test Oncotype DX untersuchten⁴, waren Daten zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben und in 1 Studie zum Endpunkt brustkrebsspezifisches Überleben⁵ vorhanden und verwertbar.

Die zur Einschätzung einer Aussagesicherheit notwendige qualitative Ergebnissicherheit wurde anhand des Kriteriums „Anteil der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen“ bestimmt. In 7 Prognosestudien wurden weniger als 70 % der Patientinnen in der Analyse berücksichtigt; sie wiesen somit laut IQWiG eine geringe Ergebnissicherheit auf. In 2 Studien wurden zwischen 70 % und 90 % der Patientinnen in der Analyse berücksichtigt (mäßige

⁴ Sparano 2018 und Ueno 2019

⁵ Ohnstad 2017 Die Studie untersuchte den Test Prosigna. Zu den anderen Tests liegen zum Endpunkt brustkrebsspezifisches Überleben keine Daten vor.

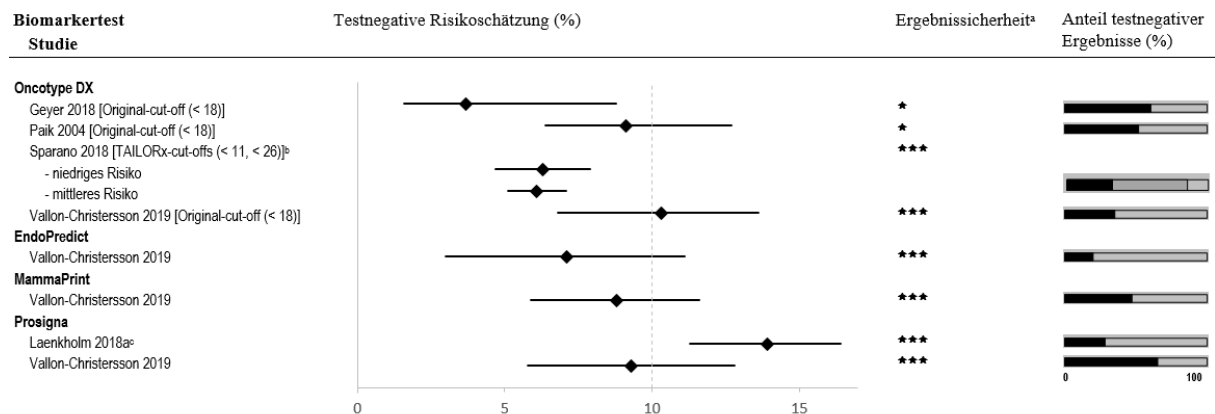
Ergebnissicherheit), und die 4 Studien mit einem Berücksichtigungsanteil von 90 % bis 100 % haben somit gemäß IQWiG eine hohe Ergebnissicherheit.

Das Ziel der biomarkerbasierten Tests ist einerseits, eine relevante Anzahl von Patientinnen zu identifizieren, deren Rezidiv- bzw. Mortalitätsrisiko so gering ist, dass sie auf eine Chemotherapie verzichten können. In der Methodik des IQWiG-Abschlussberichts D14-01 wurde dieser Anteil auf mindestens 15 % festgelegt. Andererseits sollte das Risiko der Patientinnen in dieser Niedrigrisikogruppe bei Verzicht auf eine Chemotherapie im Verlauf von 5 bis 10 Jahren ein Rezidiv zu erleiden, tatsächlich hinreichend niedrig sein. In der Methodik des Abschlussberichts D14-01 legte das IQWiG hierfür einen Wert unter 5 % fest.

Der Anteil der Patientinnen, die die Tests der Niedrigrisikogruppe zuordnen, betrug je nach Studie und Biomarkertest zwischen 19 % und 86 % und lag somit für alle Tests über dem geforderten Mindestwert.

Zum krankheitsfreien Überleben lagen nur für den Oncotype DX Daten vor, sodass keine Gegenüberstellung mit einem anderen Test möglich war. Zum brustkrebsspezifischen Überleben lagen nur für den Test Prosigna Daten vor, so dass ebenfalls keine Gegenüberstellung mit einem anderen Test möglich war.

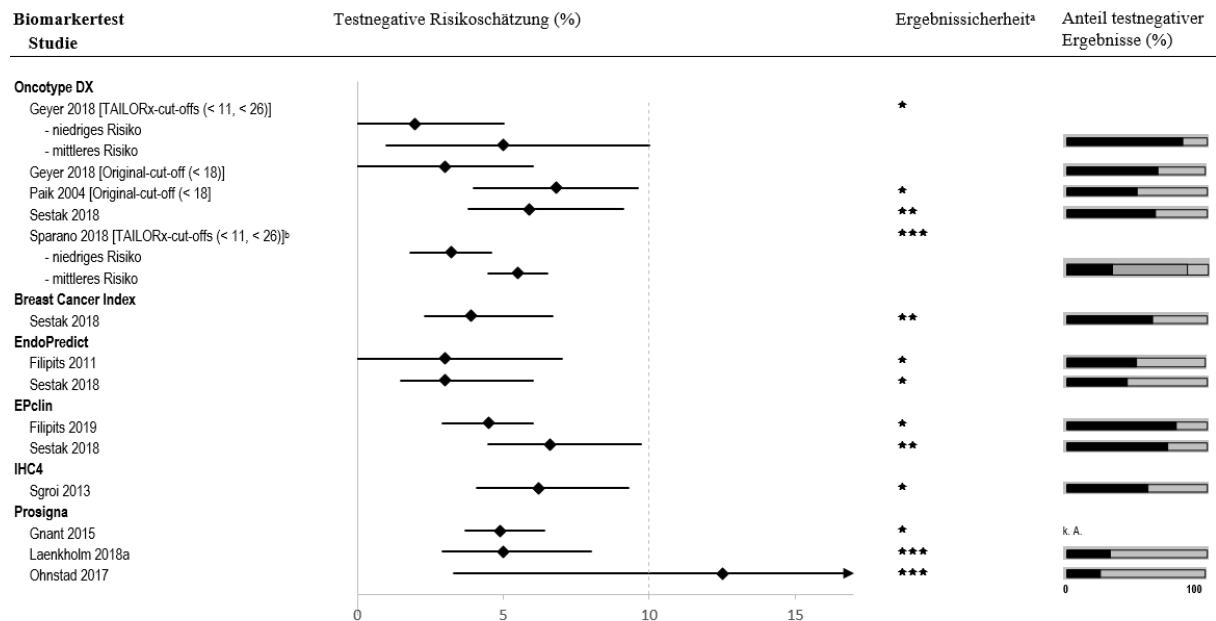
Die Gesamtmortalität bei rein endokrin behandelten Patientinnen aus den jeweiligen Niedrigrisikogruppen lag für alle untersuchten Tests (EndoPredict, MammaPrint und Prosigna) in der gleichen Größenordnung wie beim Oncotype DX. So betrug für die Gesamtmortalität bei Patientinnen ohne Befall der Lymphknoten bei einer Dauer der Nachbeobachtung zwischen 5 und 10 Jahren die obere Grenze des Konfidenzintervalls des Kaplan-Meier-Schätzers in vier Prognosestudien zum Test Oncotype DX 7 %, 9 %, 13 %, und 14 %. Beim Test EndoPredict betrug diese 11 %, bei MammaPrint 12 % und bei Prosigna 13 %, vgl. folgende Abbildung (im Rapid Report Tabelle 27, S. 58 und Abb. 3, S. 59).



- a: ★ gering, entspricht Berücksichtigungsanteil < 70 %
 ★★ mäßig, entspricht Berücksichtigungsanteil ≥ 70 % bis < 90 %
 ★★★ hoch, entspricht Berücksichtigungsanteil ≥ 90 %
- b: Der schwarze Anteil des Balkens entspricht den Patientinnen mit niedrigem Risiko. Die Summe aus dem schwarzen und dem grauen Anteil entspricht allen Patientinnen, die durch das Testergebnis mittels der TAILORx-Cut-offs als testnegativ betrachtet werden, das bedeutet sowohl Patientinnen mit niedrigem als auch mittlerem Risiko.
- c: Diese Angaben beziehen sich auf Patientinnen mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten.

Ebenso lag das Risiko eines Fernrezidivs bei allen Tests überwiegend in der gleichen Größenordnung wie beim Oncotype DX. Bei einer Dauer der Nachbeobachtung zwischen 8 und 10 Jahren lag die obere Grenze des Konfidenzintervalls des Kaplan-Meier-Schätzers bei Patientinnen ohne Befall der Lymphknoten in vier Prognosestudien zum Test Oncotype DX bei 6 %, 7 %, 9 % und 10 %. Beim Test Breast Cancer Index betrug diese 7 %, bei EndoPredict

6 % und 7 %, bei EPclin 6 % und 10 %, beim IHC4 Test 9 % und bei Prosigna 6 %, 8 % und 41 %⁶, vgl. folgende Abbildung (im Rapid Report Tabelle 29, S. 61 und Abb. 4, S. 63)



- a: ★ gering, entspricht Berücksichtigungsanteil < 70 %
 ★★ mäßig, entspricht Berücksichtigungsanteil ≥ 70 % – < 90 %
 ★★★ hoch, entspricht Berücksichtigungsanteil ≥ 90 %
- b: Der schwarze Anteil des Balkens entspricht den Patientinnen mit niedrigem Risiko. Die Summe aus dem schwarzen und dem grauen Anteil entspricht allen Patientinnen, die durch das Testergebnis mittels der TAILORx-Cut-offs als testnegativ betrachtet werden, das bedeutet sowohl Patientinnen mit niedrigem als auch mittlerem Risiko.

Für den Endpunkt brustkrebsspezifisches Überleben lagen nur Daten für den Test Prosigna vor. Nach 15 Jahren betrug die brustkrebsspezifische Mortalität 7 %; ein Konfidenzintervall des Kaplan-Meier-Schätzers wurde nicht angegeben.

Bei Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten waren die entsprechenden Ergebnisse zur Gesamtmortalität (obere Grenze des Konfidenzintervalls des Kaplan-Meier-Schätzers) aus einer Prognosestudie bei Oncotype DX 15 %, EndoPredict 11 %, MammaPrint 12 % und Prosigna 8 %. Die Ergebnisse zu Fernrezidiven aus insgesamt fünf Prognosestudien betrugen bei Oncotype DX 30 %, Breast Cancer Index 25 %, EndoPredict 25 % und 32 %, Epclin 8 % und 21 % sowie Prosigna 23 % und 6 %.

2.3 Bewertung durch den G-BA

Der G-BA hat Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom festgestellt und zunächst nur eine Spezifizierung der Methode in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt. Die Feststellung des Nutzens der Methode beruhte auf der Auswertung der Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten TAILORx-Studie durch das IQWiG im Rahmen des Addendums D18-01. Die Entscheidung bezog sich zunächst nur auf die in der TAILORx-Studie verwendete Vorgehensweise des *Oncotype DX Breast Recurrence Score*®. Unklar war, inwiefern sich die für diese in den geltenden notwendigen Anforderungen festgelegte Spezifikation der Methode getroffene Nutzenfeststellung auf weitere im Antrag des GKV-SV genannte Vorgehensweisen übertragen

⁶Hierbei handelt es sich um Ergebnisse der Studie Ohnstad 2017, in der Daten von zwischen 1995 und 1998 in die Oslo1 Studie eingeschlossenen Patientinnen ausgewertet wurden. Damals erfolgte gemäß nationaler Empfehlungen für Tumoren pT1pN0 und pT2pN0 G1 keinerlei adjuvante Therapie, auch nicht bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren. Die Auswertung bezieht sich auf die Subgruppe von 69 Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt wurden. 16 davon hatten gemäß Testergebnis ein niedriges Risiko.

ließe oder eine Erweiterung der Spezifikation um weitere antragsgegenständliche Vorgehensweisen auch allein auf Prognosestudien gestützt werden könnte, da nunmehr ein randomisiert-kontrollierter Vergleich vorlag, der den patientenrelevanten Nutzen des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts biomarkerbasierter Tests beim primären Mammakarzinom in der Praxis anhand einer konkreten Spezifikation nachgewiesen hat.

Für diese Feststellung sollte entweder für jede Vorgehensweise eine eigene randomisiert-kontrollierte Studie vorliegen, die einen Vorteil des Tests zeigt oder – da nun eine mittels eines randomisiert-kontrollierten Vergleichs geprüfte Vorgehensweise bekannt ist, die grundsätzlich als Referenztest dienen kann, - in Konkordanzstudien gezeigt werden, dass weitere Tests die Einteilung in Risikogruppen genauso vornehmen wie der Referenztest. Darüber hinaus kann auch mittels Prognosestudien festgestellt werden, ob bei Patientinnen, die von einem Test in die Niedrigrisikogruppe eingestuft werden und keine Chemotherapie erhalten haben, somit deren Nachteile vermeiden konnten, das Risiko für Rezidive und Mortalität angemessen niedrig ist.

Für die Nutzenfeststellung für weitere Vorgehensweisen ist es somit nicht zwingend notwendig, jeweils erneut einen randomisiert-kontrollierten Vergleichs heranzuziehen. Da bereits eine randomisiert-kontrollierte Studie zu einer Spezifizierung der Methode vorliegt, hat der G-BA auch geprüft, ob andere Spezifizierungen geeignet sind, um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen. Da die Vorgehensweise des *Oncotype DX Breast Recurrence Score®* in einer randomisiert-kontrollierten Studie einen Nutzen gezeigt hat, können die Ergebnisse dieser Vorgehensweise in Prognosestudien als Maßstab dienen für zu erreichende Ergebnisse anderer Tests in solchen Studien. Prognosestudien können daher herangezogen werden, um zu zeigen, dass die verschiedenen biomarkerbasierten Tests hinreichend vergleichbare Ergebnisse liefern und somit über eine mit dem *Oncotype DX Breast Recurrence Score®* vergleichbare prognostische Aussagekraft verfügen.

Angesichts der in der Bewertung der randomisiert-kontrollierten TAILORx-Studie gewonnenen Erkenntnisse war daher ein Ziel der Fortsetzung der Beratungen durch den G-BA auch die erneute Einschätzung dieser Erkenntnisse in Relation zu den Prognosestudien unter Anwendung des *Oncotype DX Breast Recurrence Score®*. Unter nochmaliger Betrachtung der hierzu vorliegenden aktuellen Evidenz wurden diese gegen die Erkenntnislage zu den anderen biomarkerbasierten Tests abgewogen.

Die Recherche, Darstellung und Bewertung der aktuellen Evidenz durch das IQWiG im Rapid Report ergaben keine neuen Erkenntnisse auf Basis randomisiert-kontrollierter Studien zu den anderen im Antrag des GKV-SV genannten Vorgehensweisen oder anderen Anwendungsgebieten der Methode. Die in der erneuten Recherche vom IQWiG identifizierte weitere Publikation zur TAILORx-Studie lieferte keinen Anhalt, für einen Widerspruch bezüglich der geltenden Feststellung zum Nutzen der Vorgehensweise des *Oncotype*. Vielmehr konnten damals getroffene Annahmen des IQWiG bestätigt werden.

Die gefundenen Konkordanzstudien waren nicht geeignet, um die Nutzaussage zu übertragen. Hierfür hätte ein Index-Biomarker eine Teilpopulation identifizieren müssen, die ausreichend vergleichbar mit jener ist, die der Referenz-Biomarker, dessen Nutzen bereits nachgewiesen ist, identifiziert. Allerdings wurde der Referenztest in keiner der vorliegenden Konkordanzstudien mit den Schwellenwerten aus der TAILORx-Studie eingesetzt, was erforderlich gewesen wäre, um zu prüfen, ob die Risikoklassifizierungen der anderen biomarkerbasierten Tests mit dieser Variante des *Oncotype DX* übereinstimmen. Nur dann hätte sich gemäß IQWiG die Nutzaussage des IQWiG zum *Oncotype DX* auf weitere Tests übertragen lassen. Der G-BA schließt sich dieser Einschätzung an.

Bereits im Abschlussbericht D14-01 hat das IQWiG Prognosestudien für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Ziel war es, zu untersuchen, ob mithilfe eines biomarkerbasierten Tests eine relevante Anzahl Patientinnen identifiziert werden kann, deren Rezidiv- bzw. Mortalitätsrisiko so gering ist, dass in Abwägung von zu erwartendem Nutzen und Schaden auf eine Chemotherapie verzichtet werden könnte. Falls bei Patientinnen durch Verzicht auf Chemotherapie deren Nachteile vermieden werden können, ohne dass dadurch das Risiko für

Rezidive und Mortalität relevant ansteigt, ergibt sich für den Test ein patientenrelevanter Nutzen. Das IQWiG knüpfte diese Feststellung zum einen daran, dass der Test bei einem relevanten Anteil der Patientinnen (mindestens 15 %) ein niedriges Risiko feststelle (testnegative Ergebnisse), zum anderen sollte die Vorhersage des Rezidivrisikos mit großer Wahrscheinlichkeit unter 5 % liegen. Gemäß Methodik des Berichts stellten hierbei nicht nur Fernrezidive, sondern jegliches Rezidiv, das als behandlungsbedürftig eingestuft wird, ein patientenrelevantes Ereignis dar. Die fünf im Abschlussbericht D14-01 eingeschlossenen Prognosestudien wurden jedoch aufgrund des hohen Anteils von in den Studien nicht berücksichtigten Patientinnen (jeweils weniger als 70 %) für die Nutzenbewertung des IQWiG nicht herangezogen. Zudem hatte keine der Prognosestudien den eigentlich interessierenden Endpunkt inkl. aller Rezidive, d. h. krankheitsfreies Überleben, ausgewertet. Dieser erfasst auch folgende im (fern)rezidivfreien Überleben nicht enthaltenen Ereignisse: Sekundärtumore, kontralateraler Brustkrebs und Tod durch andere Gründe als Brustkrebs.

Im Juni 2019 hat der G-BA auf Basis der Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten TAILORx-Studie und deren Auswertung durch das IQWiG im Rahmen des Addendums D18-01 den Nutzen für die Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom feststellen können. Die Entscheidung bezog sich zunächst nur auf die in der TAILORx-Studie verwendete Vorgehensweise des *Oncotype DX Breast Recurrence Score*[®], und es war unklar, ob weitere im Antrag des GKV-SV genannte Vorgehensweisen geeignet sind, vergleichbare Ergebnisse zu erzielen.

Die Ergebnisse aus Prognosestudien zur bereits eingeführten Vorgehensweise des *Oncotype DX Breast Recurrence Score*[®] zieht der G-BA als Maßstab heran, um zu prüfen, ob diese in einer vergleichbaren Größenordnung liegen wie für weitere Tests. In der aktuellen Recherche konnte das IQWiG Prognosestudien mit mäßiger und hoher Ergebnissicherheit identifizieren. In diesen wurden jeweils > 70 % bzw. > 90 % der Patientinnen aus der zugrundeliegenden Studie, Datenbank oder Kohorte berücksichtigt. Aus diesen Studien liegen Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, brustkrebsspezifischen Überleben sowie fernrezidivfreien Überleben vor. Der Anteil testnegativer Ergebnisse erreicht bei allen Studien einen als relevant zu bewertenden Anteil, d. h. über 15 %, variiert aber stark je nach Studie und Biomarkertest (19 % bis 86 %). Dass der Anteil der Patientinnen, den die Tests der Niedrigrisikogruppe zuordnen, zwischen den Studien und angewendeten Tests nicht identisch ist, ist jedoch u. a. durch die Zusammensetzung der verschiedenen Studienkollektive sowohl aus kontrollierten klinischen Studien, als auch aus bevölkerungsweiten Krebsregistern und durch die für den Oncotype DX verwendeten unterschiedlichen Grenzwerte erklärbar.

Zum patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamtmortalität) lagen Ergebnisse aus drei Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor. Jedoch bezogen sich die Angaben aus der Studie Laenholm 2018a auf Patientinnen mit bis zu 3 befallenen Lymphknoten. Ein Vergleich der Ergebnisse des in dieser Studie verwendeten Tests mit denen der bereits eingeführten Spezifizierung der Methode war nicht sinnvoll möglich, da keine separate Auswertung der Ergebnisse für die Patientinnen ohne befallene Lymphknoten erfolgte. Die in diesem Kontext als Prognosestudie betrachtete Untersuchung Sparano 2018 eignete sich nur bedingt für einen Vergleich mit anderen Tests, da in dieser Studie allein der *Oncotype DX Breast Recurrence Score*[®] untersucht wurde. Somit war für den Vergleich zum Endpunkt Gesamtmortalität v. a. die 2019 publizierte Studie Vallon-Christersson⁷ relevant, da diese eine hohe Ergebnissicherheit aufwies (100 % der eingeschlossenen Patientinnen wurden in der Auswertung berücksichtigt) und – neben der bereits eingeführten – weitere Vorgehensweisen berücksichtigte. Das Ziel dieser Studie war die prognostische Untersuchung unterschiedlicher Biomarkertests (u. a. Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict, Prosigna) in einer populationsbasierten Kohorte. Der Vergleich fand somit innerhalb eines gemeinsamen

⁷ Vallon-Christersson J, Häkkinen J, Hegardt C, Saal LH, Larsson C, Ehinger A et al. Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series. *Sci Rep* 2019; 9(1): 12184.

Studienkollektivs statt, wodurch die Problematik heterogener Populationen mit unterschiedlichen Basalrisiken ausgeschlossen werden konnte.

Im Rahmen der Sweden Cancerome Analysis Network – Breast (SCAN-B) Initiative wurden im Zeitraum von 2010 bis 2015 4221 Patientinnen eingeschlossen. Die anschließende Behandlung umfasste im Wesentlichen eine endokrine und/oder eine Chemotherapie sowie eine zielgerichtete HER2-Therapie. Bei der für den Rapid Report des IQWiG relevanten Teilpopulation handelte es sich um 1536 im Median 65 Jahre alte Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Brustkrebs mit (28 %) und ohne (72 %) Lymphknotenbefall, die ausschließlich endokrin behandelt wurden. Der relevante Endpunkt war das Gesamtüberleben nach mindestens 5 Jahren.

Die Gesamtmortalität bei rein endokrin behandelten Patientinnen aus den jeweiligen Niedrigrisikogruppen lag für alle Tests, auf die sich die Bewertung des G-BA bezieht und die in dieser Studie untersucht wurden (EndoPredict, MammaPrint und Prosigna) in der gleichen Größenordnung wie beim Oncotype DX. So betrug für die Gesamtmortalität bei Patientinnen ohne Befall der Lymphknoten bei einer Dauer der Nachbeobachtung zwischen 5 und 10 Jahren die obere Grenze des Konfidenzintervalls des Kaplan-Meier-Schätzers in dieser Studie zum Test Oncotype DX 14 %. Beim Test EndoPredict betrug diese 11 %, bei MammaPrint 12 % und bei Prosigna 13 %, vgl. Tabelle 27 im Rapid Report.

Zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben wurden in der aktuellen Recherche nur Ergebnisse zu der bereits eingeführten Vorgehensweise identifiziert (vgl. Tabelle 28 im Rapid Report). Ein Vergleich mit weiteren Vorgehensweisen war auf dieser Grundlage nicht möglich.

Ergänzend wurden Ergebnisse aus Prognosestudien mit mäßiger⁸ oder hoher⁹ Ergebnissicherheit zum Endpunkt fernrezidivfreies Überleben betrachtet. In den 2017 und 2018 publizierten Studien wurden 70 %, 95 % und 98 % der eingeschlossenen Patientinnen in der Auswertung berücksichtigt und – neben der bereits eingeführten Vorgehensweise – weitere biomarkerbasierte Tests untersucht, zu denen auch Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität vorlagen. Das Risiko eines Fernrezidivs lag bei diesen Tests überwiegend in der gleichen Größenordnung wie beim Oncotype DX. Bei einer Dauer der Nachbeobachtung von 8 bis 10 Jahren lag die obere Grenze des Konfidenzintervalls des Kaplan-Meier-Schätzers bei Patientinnen ohne Befall der Lymphknoten in zwei Prognosestudien zum Test Oncotype DX bei 7 % und 9 %. Die Studie Sestak 2018 ermöglichte einen direkten Vergleich in einem gemeinsamen Studienkollektiv zum Test EPclin. Dieser basiert auf dem Biomarkertest EndoPredict und bezieht zusätzlich klinisch-pathologische Parameter (Tumormasse und Lymphknotenstatus) ein. Die obere Grenze des Konfidenzintervalls betrug in dieser Studie für den Test Oncotype DX 9 % und für den Test EPclin 10 %. In zwei Prognosestudien zum Test Prosigna betrug diese 8 % und 41 % (vgl. Tabelle 29 im Rapid Report). Letzterer Wert stammt aus der 2017 publizierten Studie Ohnstad, in der Daten von zwischen 1995 und 1998 in die Oslo1 Studie eingeschlossenen Patientinnen ausgewertet wurden. Nach den damals gültigen nationalen Empfehlungen erfolgte für Tumoren pT1pN0 und pT2pN0 G1 keinerlei adjuvante Therapie, auch nicht bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren. Aus der Subgruppe von 69 Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt wurden und zu denen Daten zum fernrezidivfreien Überleben vorlagen, waren lediglich 16 in der Niedrigrisikogruppe. Hierdurch lässt sich die Größe des durch eigene Berechnung des IQWiG ermittelten Konfidenzintervalls des Kaplan-Meier-Schätzers erklären. Die Daten zum brustkrebsspezifischen Überleben stammen aus derselben Studie. Nach 15 Jahren betrug die brustkrebsspezifische Mortalität 7 %; ein Konfidenzintervall des Kaplan-Meier-Schätzers wurde vom IQWiG nicht berechnet. Diese Studie wurde wegen mangelnder Aussagekraft aufgrund der sehr kleinen Population und eingeschränkter Vergleichbarkeit im Therapieregime in der Bewertung nicht weiter berücksichtigt.

8 Sestak 2018

9 Laenholm 2018a, Ohnstad 2017

Insgesamt zeigt die Recherche, Darstellung und Bewertung der aktuellen Evidenz durch das IQWiG im Rapid Report D19-01 auf der Grundlage von Prognosestudien eine vergleichbare prognostische Aussagekraft weiterer im Antrag des GKV-SV genannter biomarkerbasierter Tests im Vergleich zu der bereits eingeführten Vorgehensweise. So liegen Ergebnisse aus Studien mit hoher Ergebnissicherheit für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität bei rein endokrin behandelten Patientinnen aus den jeweiligen Niedrigrisikogruppen für die Tests EndoPredict, MammaPrint und Prosigna vor, die in der gleichen Größenordnung liegen wie beim Oncotype DX.

Somit geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen von der Nutzung einer dieser genannten Vorgehensweisen größenordnungsmäßig hinsichtlich des Gesamtüberlebens vergleichbar profitieren wie von der Nutzung der bereits eingeführten Vorgehensweise der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom. Alle im Antrag des GKV-SV aufgeführten Tests, auf die sich diese Aussage nicht bezieht, können nicht positiv bewertet werden und fallen daher aus der weiteren Darstellung heraus.

Dies erlaubt den Schluss, dass die Spezifizierungen der Methode EndoPredict, MammaPrint und Prosigna in gleicher Weise wie die bereits in die vertragsärztliche Versorgung eingeführte Spezifizierung geeignet sind, Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, nodalnegativen Mammakarzinom mit niedriger Gesamtmortalität zu identifizieren, bei denen auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann.

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®*.

Eine Ergänzung der anerkannten Indikation erfolgt nicht. Zu Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten liegen keine neuen Erkenntnisse aus RCTs vor, die für eine Anerkennung des Nutzens biomarkerbasierter Tests in diesem Anwendungsgebiet ausreichen.

2.4 Schlussfolgerungen

Im Ergebnis der Ergänzung des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 VerfO ist eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung im Hinblick auf die Spezifizierung der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom erforderlich. In Anlage I („Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“) wird die Spezifizierung der Nummer 30 Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom geändert. Zusätzlich zur Vorgehensweise *Oncotype DX Breast Recurrence Score®* werden die Vorgehensweisen *EndoPredict®*, *MammaPrint®* und *Prosigna®* ergänzt.

Eine Änderung der anerkannten Indikation erfolgt nicht; umfasst ist weiterhin der Einsatz biomarkerbasierter Tests bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nichtmetastasierten Mammakarzinom.

Wie bereits mit Beschluss zur Aufnahme der Methode in die vertragsärztliche Versorgung festgestellt, setzt die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests weiterhin 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.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Sieben von zehn Stellungnahmen haben dem Beschlussentwurf zur Aufnahme weiterer Spezifizierungen der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom uneingeschränkt zugestimmt.

Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass nun auch zum Test Mammaprint positive Daten aus einer randomisiert-kontrollierten Studie (MINDACT) vorliegen. Diese Daten sind ohne Vorliegen einer Vollpublikation nicht beurteilbar.

Zwei Stellungnahmen kritisierten das Heranziehen von Prognosestudien zur Anerkennung weiterer Tests. Von diesen erfüllte keine den vom IQWiG ermittelten Grenzwert. Zudem wiesen sie auf die fehlende Konkordanz der Tests zur bereits eingeführten Vorgehensweise hin. Eine dieser Stellungnahmen warnte vor einer Abkehr vom bislang praktizierten Verfahrensgrundsatz des G-BA, Entscheidungen auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin zu treffen.

Allerdings können gemäß der im Abschlussbericht von 2016 dargestellten Methodik des IQWiG auch Prognosestudien für den Nachweis des Nutzens herangezogen werden und entsprechen somit den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Falls bei Patientinnen durch Verzicht auf Chemotherapie weniger unerwünschte Ereignisse auftreten, ohne dass dadurch das Risiko für Rezidive und Mortalität relevant ansteigt, ergibt sich für den Test ein patientenrelevanter Nutzen. Das vom IQWiG im Abschlussbericht von 2016 dargestellte Modell zur Ermittlung des Grenzwerts von 5 % für das Rezidivrisiko basierte auf stark vereinfachten Annahmen. Auch von der bereits anerkannten Vorgehensweise wird der Grenzwert sowohl in den ausgewerteten Prognosestudien, als auch im RCT nicht erreicht. Daher ist es vertretbar, hiervon im Rahmen der Bewertung weiterer Tests abzuweichen und die Ergebnisse der bereits eingeführten Vorgehensweise als Maßstab zur Beurteilung weiterer Tests heranzuziehen. Die vorliegenden Konkordanzstudien lassen aufgrund zahlreicher Mängel keinerlei Aussage zur Übertragung der Nutzensaussage zu und sprechen daher weder für noch gegen den Nutzen weiterer Tests.

Zusammenfassend ergibt sich aus der Würdigung der Stellungnahmen keine Änderung am Beschlussentwurf.

Aufgrund der überwiegend positiven Rückmeldung der Stellungnehmer zu den Änderungsvorschlägen der Patientenvertretung hinsichtlich des Patientinnenmerkblatts werden diese aufgenommen und entsprechend einiger Vorschläge der Stellungnehmer angepasst (siehe Auswertungstabelle in der Zusammenfassenden Dokumentation, Abschnitt D-3.7).

4. 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.

5. 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
24.11.2011	G-BA	Einleitung eines Beratungsverfahrens: Antrag zur Bewertung der Methode „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und uPAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Therapieplanung beim primären Mammakarzinom“ gem. § 135 Abs. 1 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 § 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 Mammakarzinom gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
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 Mammakarzinom gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V
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)
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 Mammakarzinom
15.04.2014		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom 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 Mammakarzinom (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	Auftragsgemäße 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 1. 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 Mammakarzinom in einem Addendum

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
12.07.2018	UA MB	Anhörung– 1. Stellungnahmeverfahren (Aussetzung)
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	Anhörung– 2. Stellungnahmeverfahren (Einschluss der mit einer mit einer Spezifikation als notwendige Anforderung spez. Methode)
15.02.2019		Rücknahme des Antrags gemäß § 137c SGB V durch den Antragsteller
23.05.2019	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen Finale Befassung und Empfehlung zur Weiterleitung an das Plenum
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 Fortsetzung der Beratungen zu den weiteren antragsgegenständlichen Vorgehensweisen biomarkerbasierter Tests und weiteren Anwendungsgebieten
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
11.07.2019	G-BA	Beauftragung IQWiG: Recherche, Darstellung und Bewertung der Evidenz zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom
26.03.2020	UA MB	Auftragsgemäße Annahme des IQWiG-Rapid-Reports D19-01 (i.S.e. Plausibilitätsprüfung), gemäß 2. Kap. § 8 Abs. 1 lit. b Spiegelstrich 3 VerfO
31.03.2020	AG	Aufnahme der Beratungen
25.06.2020	UA MB	Einleitung 3. Stellungnahmeverfahren
27.08.2020	UA MB	Anhörung 3. Stellungnahmeverfahren
15.10.2020	G-BA	Beschlussfassung zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)
18.12.2020		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
19.01.2021		Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
20.01.2021		Inkrafttreten

6. Fazit

Zusammenfassend wird die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung im Hinblick auf die Spezifizierung der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom geändert. Zusätzlich zur Vorgehensweise *Oncotype DX Breast Recurrence Score®* werden die Vorgehensweisen *EndoPredict®*, *MammaPrint®* und *Prosigna®* in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen.

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken