



Nutzen biomarkerbasierter Brustkrebstests aus Sicht des IQWiG

Informationsveranstaltung:



Grünes Licht für moderne Diagnostik und patientenorientierte Behandlung

Daniel Fleer

24. April 2018, Berlin



Agenda

- Bewertungen diverser Institutionen:
ASCO, EUnetHTA, IQWiG, NICE, S3-Leitlinie
- Studientypen:
retrospektiv-prospektive Prognosestudien - prospektive
Prognosestudien (Register) - randomisierte kontrollierte Studien
- Mindestbeobachtungszeit in Studien: 10 Jahre
- Endpunkt: Fernrezidive <> krankheitsfreies Überleben
- Grenzwerte
 - Rezidivrisiko: 5 % <> 10 %
 - Risikodifferenz mit / ohne Chemotherapie: 1 % <> 3 %
- Ergebnisse
 - Prognosestudien
 - randomisierte kontrollierte Studien

Bewertungen von Biomarker-Tests

- **ASCO:** **+** Breast Cancer Index, EndoPredict, MammaPrint, Oncotype, PAM50, uPA/PAI-1
- **EUnetHTA:** **-** MammaPrint
- **NICE:** **+** EndoPredict, Oncotype, Prosigna
Konsultationsfassung **-** ICH4+C, MammaPrint
04/2018
- **IQWiG:** **-** kein Biomarkertest mit Nutzen
- **S3-Leitlinie:** **+** methodisch standardisierte und klinisch validierte Multigentests

Studientypen

Prognosestudien:

- Betrachtung von 1 Gruppe von Biomarker-Test-identifizierten Patientinnen ohne Chemotherapie-Behandlung
- > absolutes Risiko: Zahl an Rezidiven
- > vorgegebener Grenzwert unterschritten?

Randomisierte kontrollierte Studien:

- Vergleich von 2 Gruppen
- Behandlung mit und ohne Berücksichtigung von Behandlungsempfehlung gemäß Biomarkerergebnis
- > Risikodifferenz: Gruppenunterschied Zahl an Rezidiven
 - vorgegebene Irrelevanzgrenze unterschritten?
(> Nichtunterlegenheit)

ODER

- Abwägung Gruppenunterschiede: Nebenwirkungen <> Rezidive

Varianten von Prognosestudien und Randomisierten Studien:

- **Prospektiv** (Datenerhebung & Studiendesgin prospektiv geplant)
 - **+** hohe Datenqualität und -vollständigkeit
 - **-** zeitaufwändig
- **Retrospektiv-prospektiv** (nur Datenerhebung prospektiv geplant)
 - **+** wenig Zeitaufwand zur Datenerhebung
 - **-** Probleme bei Datenqualität und –vollständigkeit

Studien mit Registerdaten:

- ungeeignet zur Untersuchung von Gruppenunterschieden (keine Strukturgleichheit der Gruppen)
- Auswertung als Prognosestudie meist retrospektiv
- Daten häufig nicht für gewünschte retrospektive Auswertung angelegt
- > Probleme bei Datenqualität:
Identifikation von Population, Behandlung und Endpunkt

Mindestbeobachtungszeit: 10 Jahre!

Zahl der Biomarker-Test-Studien?

- prospektiv geplant (Datenerhebung und Studiendesign)
- Ergebnisse zu 10 Jahren Beobachtung nach Brust-OP

0

Endpunkt:

Fernrezidive <> krankheitsfreies Überleben

Primärer Endpunkt in den meisten Biomarker-Test-Studien

- Fernrezidive
- z. T auch Lokal- und Loko-regionale Rezidive

Relevant für die Patienten sind aber alle Fälle des Wiederauftretens von Krebs

- krankheitsfreies Überleben
(inkl. Fern-, Lokalrezidive, neue Primärtumoren)
- Gesamtüberleben

Meist nicht betrachtete Endpunkte:

- unerwünschte Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt:

Fernrezidive <> krankheitsfreies Überleben

Unterschied betroffener Patientinnen je nach betrachtetem Endpunkt in der Studie MINDACT:

- Fernrezidive (DMFS) vs. krankheitsfreies Überleben (DFS)

	Type of first event*	
DMFS	distant metastasis	266 (73.5)
	death	96 (26.5)
DFS	distant metastasis	242 (36.0)
	Loco-regional recurrence	110 (16.4)
	2nd primary cancer	282 (42.0)
	death	38 (5.7)

Quelle: Cardoso F et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2016; 375(8): 717-729.

Grenzwert Risiko und Risikodifferenz für Rezidive

IQWiG-Herleitung für Summe aller Rezidive

- Mit Chemotherapie = +10 % Krankenhauseinweisungen
- Ohne Chemotherapie = 1 % zusätzliche Rezidive akzeptabel
- Mit Chemotherapie = 20 % geringeres Rezidivrisiko.
- Grenzwerte:
 - **≤ 1 % Rezidivrisiko-Differenz** in randomisierten Studien
 - **≤ 5 % Rezidivrisiko** in Prognosestudien

ASCO-Herleitung für „Rezidive“ (Fernrezidive**)**

- Mit Chemotherapie = +3 % „will be harmed“
- Ohne Chemotherapie = 3 % zusätzliche Rezidive akzeptabel
- Mit Chemotherapie = 30 % geringeres Rezidivrisiko.
- Grenzwerte:
 - **≤ 3 % Rezidivrisiko-Differenz** in randomisierten Studien
 - **≤ 10 % Rezidivrisiko** in Prognosestudien

Quellen: IQWiG. Biomarkerbasierte Tests: Abschlussbericht URL: https://www.iqwig.de/download/D14-01_Abschlussbericht_Biomarker-bei-Mammakarzinom.pdf.

Harris. Use of Biomarkers, J Clin Oncol. 2016 Apr 1;34(10):1134-50

Übersicht der in der IQWiG-Bewertung eingeschlossenen Studien

Studie	Biomarker	Fragestellung	Verwertbar?
Prognosestudien (alle retrospektiv)			
Buus 2016	EndoPredict Oncotype DX	Fernrezidive nach 10 Jahren	– Proben von nur 58 %
Fitzal 2015	EndoPredict	Lokalrezidive nach 10 Jahren	– Proben von nur 48 %
Filipits 2011	EndoPredict	Fernrezidive nach 10 Jahren	– Proben von nur 55 % / 48%
Gnant 2014	Prosigna	Fernrezidive nach 10 Jahren	– Proben von nur 48 %
Sgroi 2013	Breast-Cancer-Index Oncotype DX	Fernrezidive nach 10 Jahren	– Proben von nur 60 %
Randomisierte kontrollierte Studien			
Paik 2006	Oncotype DX	Chemo vs. keine Chemo Fernrezidive nach 12 Jahren	– retrospektiv: Proben von nur 29 %
Martin 2014	EndoPredict	Chemo 1 vs. Chemo 2 Gesamtüberleben, Fernrezidive nach im Median 8,7 Jahren	+ retrospektiv: Proben von 77 % der Patientinnen
MINDACT	MammaPrint	Chemo vs. keine Chemo Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, Fernrezidive, nach 5 Jahren	(+) prospektiv, erst 5 Jahre

Ergebnisse:

retrospektiv-prospektive Prognosestudien

(zu Breast Cancer Index, Endpredict, Oncotype, Prosigna)

- **Mangelnde Datenqualität**
Anteil der Patientinnen ohne auswertbare Daten liegen bei den 5 im IQWiG-Bericht eingeschlossenen Arbeiten zwischen 48% und 60% (optimistische Schätzungen).
- **Beschränkte Auswertung**
Keine der Studien berichtet den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (fast ausschließlich nur Fernrezidive).
- **Grenzwert bereits mit Fernrezidiven gerissen**
Keine der Studien erreicht den prospektiv festgelegten Grenzwert von 5% (krankheitsfreies Überleben in 10 Jahren mit niedrigem Risiko) mit ausreichender Sicherheit.

Ergebnisse: prospektive Prognosestudien

Noch keine Ergebnisse

- ADAPT (Oncotype)

Interimsanalysen publiziert (5 Jahre Nachbeobachtung)

- MINDACT (MammaPrint)
- PlanB (Oncotype)
- TAILORx (Oncotype)

prospektive Prognosestudien

-Interimsergebnisse

5 Jahre Nachbeobachtung

IQWiG-Grenzwert zur Ableitung eines Nutzens für Biomarker-Tests:

- 5 % Rezidivrisiko =
950 von 1000 Patientinnen ohne Rezidiv

	Rezidivrisiko: Frauen <u>ohne</u> Wiederauftreten von Krebs oder Tod bei 1000 Frauen ohne Chemotherapie (krankheitsfreies Überleben)	
	Punktschätzer	Unteres Ende des 95% Konfidenzintervalls
MINDACT (MammaPrint)	901	861
PlanB (Oncotype)	936	908
TAILORx (Oncotpe)	938	924

Ergebnisse: retrospektiv-prospektive RCTs

(Randomisierte kontrollierte Studien)

retrospektiv-prospektive RCTs

- Paik 2006 (Oncotype): nur knapp 30% der eingeschlossenen Patientinnen / Proben zum Zeitpunkt der Auswertung vorhanden.
- Martin 2014: keine passende Fragestellung (EndoPredict zur Entscheidung zwischen 2 Chemotherapieregimen)

Ergebnisse: prospektive RCTs

(Randomisierte kontrollierte Studien)

Noch keine Ergebnisse

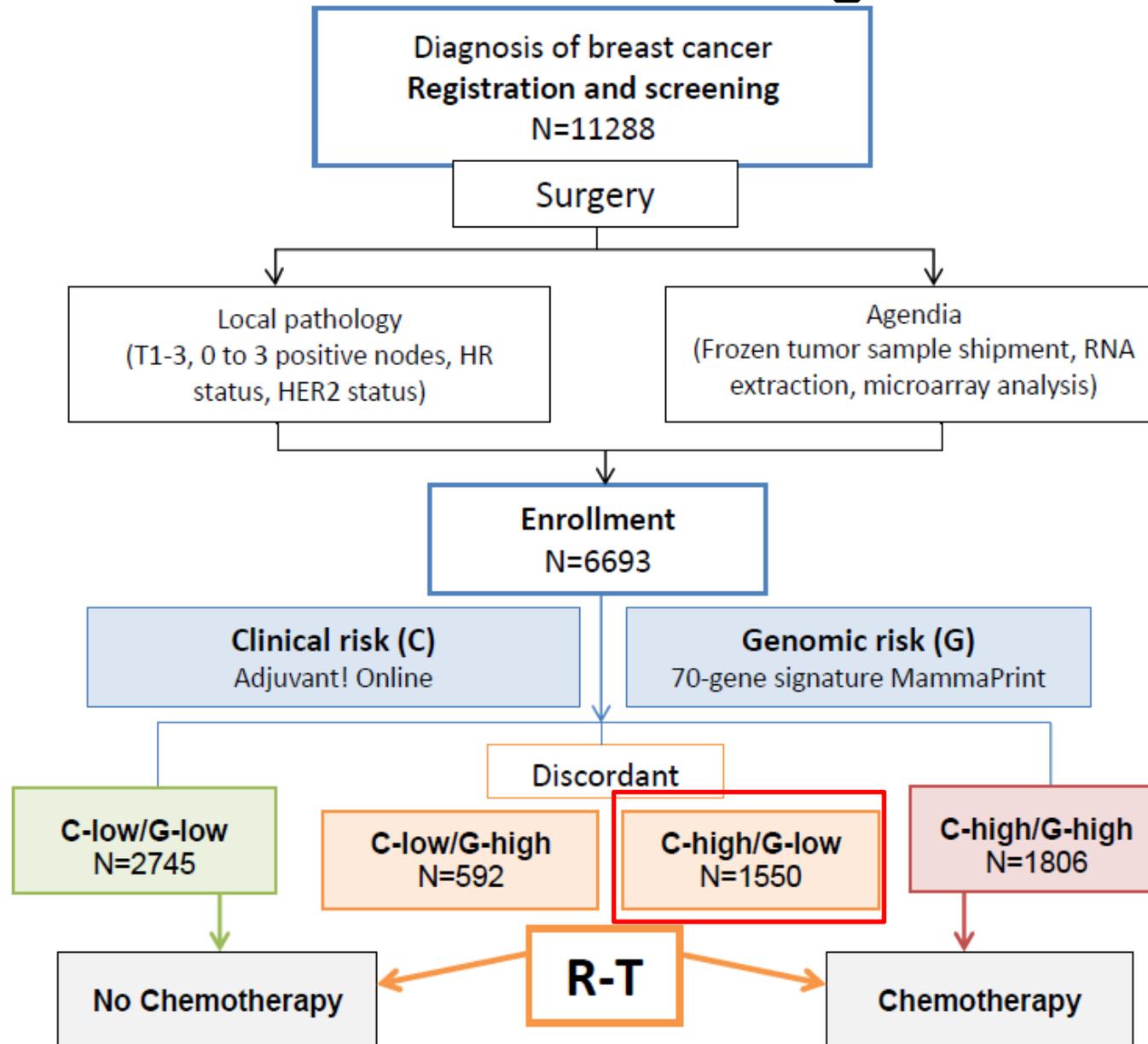
- ADAPT (Oncotype)
- OPTIMA (diverse Biomarker)
- RxPONDER (Oncotype)
- TAILORx (Oncotype)

Interimsanalysen publiziert

(5 Jahre Nachbeobachtung)

- MINDACT (MammaPrint)

RCT: MINDACT - Studiendesign



Quelle: Cardoso F et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2016; 375(8): 717-729.

RCT: MINDACT-Interimsergebnisse

5 Jahre Nachbeobachtung

IQWiG-Grenzwert zur Ableitung eines Nutzens für Biomarker-Tests:

- 1 % Rezidivrisiko-Differenz =
vermiedene 10 Rezidive bei 1000 Patientinnen

	Rezidivrisiko-Differenz: Zusätzliche Fälle bei 1000 Frauen ohne Chemotherapie	
	Punktschätzer	Oberes Ende des 95% Konfidenzintervalls
krankheitsfreies Überleben	32	61
Todesfälle	11	26
Fernrezidive	16	39
Unerwünschte Ereignisse	?	?

Wir suchen externe Sachverständige !

Bringen Sie Ihr Fachwissen ein...

... registrieren Sie sich in unserer Datenbank:



<https://www.iqwig.de/de/sich-beteiligen.2949.html>