

# IBES DISKUSSIONSBEITRAG

Institut für Betriebswirtschaft und Volkswirtschaft

Nr. 201

September 2013

## **Interdisziplinärer Workshop**

Notwendiges Evidenzlevel und verfügbare  
Verfahrenswege der Erstattungsfähigkeit von  
prognostischen und prädiktiven diagnostischen Tests:  
Probleme und Lösungsvorschläge

Version 1.0

Janine Biermann, M.A.  
Prof. Dr. Jürgen Wasem  
Dr. Sarah Mostardt

IBES

# IBES DISKUSSIONSBEITRAG

Nr. 201

September 2013

## **Interdisziplinärer Workshop**

Notwendiges Evidenzlevel und verfügbare  
Verfahrenswege der Erstattungsfähigkeit von  
prognostischen und prädiktiven diagnostischen Tests:  
Probleme und Lösungsvorschläge

Version 1.0

Janine Biermann, M.A. (Janine.Biermann@medman.uni-due.de)  
Prof. Dr. Jürgen Wasem (Juergen.Wasem@medman.uni-due.de)  
Dr. Sarah Mostardt (Sarah.Mostardt@medman.uni-due.de)

Impressum: Institut für Betriebswirtschaft und Volkswirtschaft (IBES)  
Universität Duisburg-Essen  
Universitätsstraße 12  
45141 Essen  
E-Mail: IBES-Diskussionsbeitrag@medman.uni-due.de

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	II
Tabellenverzeichnis .....	III
Abkürzungs- / Akronymverzeichnis .....	IV
1. Einleitung .....	1
2. Methodik .....	2
3. Ergebnis .....	2
3.1. Verfahren der Aufnahme biomarkerbasierter diagnostischer Tests in die Regelversorgung .	2
3.2 Was ist die bestmögliche Evidenz bei Genexpressionstests? .....	6
4. Schlussfolgerung .....	14
Literaturverzeichnis .....	15

## Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Strategie für prädiktive Marker: Randomisierung bzgl. der Diagnostik (in Standard plus Biomarker vs. Standard)..... 8

**Abbildung 2:** Markerstrategie für prädiktive Marker; Randomisierung bzgl. der Art der Therapie zur Prüfung von Therapieeffekten in den Markergruppen und von Wechselwirkungen bzw. Interaktionen von Markerstatus/Therapieeffekt..... 9

## Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:** Einordnung der Elemente von Tumormarkerstudien hinsichtlich des Level of Evidence.... 12

**Tabelle 2:** Evidenzstufen unter Berücksichtigung der Validierung mittels prospektiv-retrospektiver Studien ..... 13

## Abkürzungs- / Akronymverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
BVmed	Bundesverband Medizintechnologie e.V.
BSG	Bundessozialgericht
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnoses Related Groups
DRG-EKV	Diagnoses Related Groups- Entgeltkatalogverordnung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FPV	Fallpauschalenvereinbarung
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEP	Genexpressionsassay
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
LOE	Levels of Evidence
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Overall Survival
PCT	prospective controlled trial
PRCT	prospective randomized controlled trial
RCT	randomized controlled trial
SGB	Sozialgesetzbuch

# I. Einleitung

Das Mammakarzinom stellt mit einem Anteil von 30% die am häufigsten auftretende Krebserkrankung bei Frauen dar. Rund 72.000 Neuerkrankungen werden pro Jahr bei Frauen in Deutschland diagnostiziert. Die Hälfte der betroffenen Frauen erkrankt vor dem 65. Lebensjahr, jede zehnte ist bei Diagnosestellung jünger als 45 (vgl. RKI 2012).

Nach der Diagnosestellung erfolgt häufig ein chirurgischer Eingriff (brusterhaltende Operation oder Mastektomie). Nach der Operation eines örtlich begrenzten bösartigen Tumors in der Brust wird den meisten Frauen zu einer ergänzenden, sogenannten adjuvanten Therapie wie der Antihormontherapie und/oder der Chemotherapie geraten, um das Risiko eines Rückfalls zu verringern, im bestmöglichen Fall die Patientin zu heilen. Der generelle Einsatz der Chemotherapie beim Östrogenrezeptor-positiven frühen Brustkarzinom erhöht das Fernmetastasen-freie 10-Jahres Überleben nur um ca. 4-5%. Der Nutzen für die einzelne Patientin hängt jedoch entscheidend von ihrem individuellen Ausgangsrisiko ohne Chemotherapie und der Sensitivität des Tumors für die Chemotherapie ab: So haben Frauen mit einem geringen Rezidivrisiko nur einen geringen absoluten Nutzen durch eine adjuvante Chemotherapie (Peto et al. 2012), in der Gruppe mit einem hohen Rezidivrisiko sind es hingegen ca. 30% (Paik et al 2006). Zur Identifikation der Patienten, die einen Nutzen der adjuvanten Chemotherapie haben bedarf es genauer prognostischer<sup>1</sup> und prädiktiver<sup>2</sup> Faktoren, die helfen zu beurteilen, welche Frau adjuvant behandelt werden soll beziehungsweise welche Patientin eine so gute Ausgangssituation hat, dass sie keine zusätzliche adjuvante Chemotherapie benötigt, da kein Ansprechen der Chemotherapie zu erwarten ist. In der aktuellen Versorgungssituation stellen die Tumorgröße und das Stadium, die Histologie, das Alter, die Familienanamnese sowie der Menopausenstatus berücksichtigte prognostische Faktoren dar. Diese werden häufig nicht als ausreichend empfunden. Der Einsatz von Biomarkern auf Basis von Genexpressionsanalysen könnte die Prognoseabschätzung bezüglich der Notwendigkeit der adjuvanten Chemotherapie verbessern und weitere, bisher nicht vorhandene prädiktive Aussagen zum zu erwartenden Ansprechen auf diese Therapieform (über die bisher etablierten prädiktiven Marker bei Brustkrebs für die Antihormontherapie mit dem Östrogenrezeptor und für die Herceptintherapie mit dem HER2-Rezeptor hinaus) ermöglichen. Als genomische Biomarkerassays sind bereits verschiedene Verfahren auf dem Markt verfügbar (Oncotype DX, EndoPredict, Mammaprint, usw.). Bisher wird der Einsatz dieser Verfahren nicht regelhaft von der gesetzlichen

---

<sup>1</sup> Unter einer **Prognose** versteht man in der Medizin jegliche Messung, die eine Vorhersage des wahrscheinlichen Krankheitsverlaufs ermöglicht.

Krankenkasse (GKV) erstattet. Die Prüfung der Erstattungsfähigkeit von biomarkerbasierten diagnostischen Tests in Deutschland ist unter anderem abhängig von der vorliegenden Evidenz.

Es stellt sich die Frage, welche Evidenz für einen biomarkerbasierten diagnostischen Tests vorliegen muss, damit dieser dem Versichertenkollektiv im Rahmen der Regelversorgung zur Verfügung gestellt wird.

## **2. Methodik**

Im März 2013 wurde in Berlin ein interdisziplinärer Workshop über „Methodenfragen in der stratifizierten Medizin - Stratifizierte Medizin mit Hilfe gendiagnostischer Analysen: welcher Evidenzlevel entscheidet über den Routineeinsatz in Deutschland?“ abgehalten. Der Teilnehmerkreis bestand aus ausgewählten internationalen und nationalen Experten aus unterschiedlichen Sektoren (Wissenschaft, Kassenvertreter/ Medizinischer Dienst der GKV, Industrie). Es wurden fünf Fachvorträge gehalten sowie im Anschluss eine Diskussionsrunde „Welches methodische Regelwerk benötigen wir für das deutsche Gesundheitssystem“ von Professor Wasem moderiert.

## **3. Ergebnis**

Im Folgenden sollen die zentralen Diskussionspunkte sowie die unterschiedlichen Sichtweisen der einzelnen Akteure im System dargelegt werden. Zunächst wird in Abschn. 3.1 auf die Verfahrenswege zur Aufnahme biomarkerbasierter diagnostischer Tests in die Regelversorgung der GKV eingegangen; in Abschn. 3.2. wird auf die Frage des erforderlichen Evidenzniveaus eingegangen.

### **3.1. Verfahren der Aufnahme biomarkerbasierter diagnostischer Tests in die Regelversorgung**

In der Diskussion wurde deutlich, dass es verschiedene Verfahrenswege gibt, wie die Erstattung von biomarkerbasierten diagnostischen Tests beantragt werden kann. Zu unterscheiden ist hier vor allem, in welchem Sektor der Gesundheitsversorgung der Test angewendet werden soll. Im Folgenden werden zur besseren Verständlichkeit kurz die einzelnen Verfahren zur Erstattungsfähigkeit für den stationären Sektor (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB), Zusatzentgelte und OPS- und DRG-Anpassung) und den ambulanten Sektor (Aufnahme in den EBM, neue

---

<sup>2</sup> Unter **Prädiktion** versteht man in der Medizin jegliche Messung, die den Nutzen bzw. dessen Ausbleiben durch eine bestimmte Therapie vorhersagt.

Untersuchungs- und Behandlungsmethode nach § 135 Abs. 1 SGB, Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gem. § 137e SGB V) dargelegt.

#### Stationärer Sektor:

##### *OPS-Code- und DRG-Anpassung*

Ein geeigneter OPS-Code ist Voraussetzung dafür, dass das DRG-Institut (InEK) anhand der Kostenanalyse in den Kalkulationskrankenhäusern überprüfen kann, inwieweit die Innovation im DRG-System nicht sachgerecht vergütet wird. Daher steht ein Antrag auf einen neuen OPS-Code, den grundsätzlich jeder beim DIMDI stellen kann, in der Regel am Beginn der Erstattung im DRG-System. Die Anträge werden vor einer Entscheidung des DIMDI in der gemeinsamen Selbstverwaltung beraten. Für die im nächsten Schritt notwendige Anpassung des DRG-Systems antrags- bzw. vorschlagsberechtigt sind bei Medizinprodukteherstellern z.B. der BVMed, medizinische Fachgesellschaften, Bundesärztekammer und Träger der Selbstverwaltung in der stationären Versorgung. Die Selbstverwaltung priorisiert die Anträge und entscheidet abschließend. Der Prozess der Abbildung der Innovation im DRG-System durchläuft mindestens einen zeitlichen Rahmen von 2 Jahren. Innerhalb des ersten Jahres wird eine Innovation von wenigen Krankenhäusern angeboten. Mit einer Anpassung der DRG kann durch das InEK frühestens erst ab dem dritten Jahr gerechnet werden. Gegenwärtig existiert ein OPS Code „I-992“ zur Durchführung von Genmutationsanalysen und Genexpressionsanalysen bei soliden bösartigen Neubildungen.

##### *Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) gem. § 6 Abs. 2 KHEntgG*

Für einen biomarkerbasierten diagnostischen Test kann die Aufnahme als ein neues stationäres Behandlungs- oder Untersuchungsverfahren (NUB) beantragt werden. Die Aufnahme in die Erstattung nach NUB erfolgt über zwei Verfahrensschritte: die Beantragung durch das Krankenhaus, das die Innovation einsetzen will, beim InEK und die Verhandlung der jeweiligen Krankenhäuser mit den sie belegenden Krankenkassen (positiver Bescheid, NUB Status 1).

Der Antrag auf Aufnahme in die Erstattung nach NUB wird vom InEK geprüft. Während die faktischen Kriterien für diese Prüfung im Allgemeinen als intransparent beschrieben werden, beschränkt sich der formelle Prüfauftrag darauf, ob die beantragte Leistung mit bestehenden Entgelten bereits sachgerecht vergütet werden kann. Eine Prüfung hinsichtlich medizinischer Aspekte des Nutzens oder der Wirtschaftlichkeit ist insoweit nicht vorgesehen. Die Entscheidungen des InEK können dabei vier Status annehmen. Status 1 beschreibt, dass die beantragte Leistung den NUB-Kriterien entspricht und ein Entgelt vereinbart werden kann. Status 2 wird dann vergeben, wenn die

NUB-Kriterien nicht erfüllt werden, eine Entgeltvereinbarung ist somit nicht möglich. Kann ein Antrag nicht innerhalb der Frist bearbeitet werden, wird Status 3 vergeben, eine Entgeltverhandlung ist möglich. Ist ein Antrag nicht nachvollziehbar oder enthält er unplausible Angaben, erhält dieser Status 4, eine Verhandlung über die Entgelte ist dann nur in Ausnahmefällen möglich.

Nach Vergabe eines positiven Status I durch das InEK finden Entgeltverhandlungen statt. Ergebnis der Verhandlung kann entweder eine Vereinbarung eines krankenhausesindividuellen Entgeltes und damit die Erstattung über die GKV, oder das Scheitern der Verhandlungen sein. Bei rd. 40% der NUBs mit Status I werden letztlich keine Entgelte vereinbart.

#### *Zusatzentgelte:*

Zusatzentgelte stellen eine ergänzende Finanzierung von Leistungen, Leistungs-komplexen und Arzneimitteln dar. Zusatzentgelte können als bundeseinheitliche, gem. § 7 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 KHEntgG, oder krankenhausesindividuelle Entgelte, gem. § 6 Abs. 1 KHEntgG, festgelegt werden. Der Antrag auf Erstattung im Rahmen eines Zusatzentgelts kann dabei einmal jährlich, zusammen mit dem DRG-Antrag initiiert werden. Im Allgemeinen werden die Kriterien für die Bewilligung eines Entgeltes als intransparent beschrieben. Verhandlungen für krankenhausesindividuelle Entgelte finden im Rahmen der Budgetverhandlungen zwischen Krankenkassen und Krankenhäusern krankenhausespezifisch statt. Bundeseinheitliche Zusatzentgelte werden zwischen dem GKV-Spitzenverband und der Deutschen Krankenhausgesellschaft vereinbart und in Anlage 4 bzw. 6 DRG-EKV 2012 (§ 5 FPV 2012) veröffentlicht. Anders als bei den NUB stellen die Krankenkassen für Zusatzentgelte *keine* zusätzlichen Finanzmittel zur Verfügung.

#### Ambulanter Sektor:

##### *Aufnahme als erstattungsfähige Leistung in den EBM*

Hinsichtlich neuer Leistungen, die keine Neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Sinne des § 135 Abs. 1 SGB V sind, ohne dass es schon eine EBM-Position dazu gibt, gilt, dass der Bewertungsausschuss verpflichtet ist, den EBM „in bestimmten Zeitabständen auch daraufhin zu überprüfen, ob die Leistungsbeschreibungen und ihre Bewertungen noch dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik...entsprechen“ (vgl. § 87 Abs. 2 Satz 2 SGB V). Zur Frage, ob die Überprüfungsverpflichtung für den Bewertungsausschuss in einer Verpflichtung zur Neuaufnahme neuer Leistungen in den EBM resultiert, hat das BSG allerdings entschieden: „Eine

solche Pflicht besteht lediglich hinsichtlich der Leistungen, ohne die eine umfassende ambulante Versorgung der Versicherten nicht möglich ist“. Man wird dem Bewertungsausschuss daher einen Ermessensspielraum hinsichtlich der Resultate seiner regelmäßigen Überprüfung des EBM zubilligen müssen. Realistisch wird man davon ausgehen können, dass bei der Wahrnehmung des Ermessensspielraumes die Partner des Bewertungsausschusses auch ihre Interessenlage reflektieren werden.

#### *Erstattung für den ambulanten Bereich gem. § 135 I SGB V*

Liegt eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode zur Leistungserbringung im ambulanten Bereich vor, ist im Rahmen des sog. „Erlaubnisvorbehalts“ ein positiver Beschluss des G-BA zu medizinischer Notwendigkeit, Nutzen und Wirtschaftlichkeit Voraussetzung für die Erstattungsfähigkeit. Anträge auf Einleitung eines Überprüfungsverfahrens können dabei Vertreter der Vertragsärzte (die Kassenärztlichen Vereinigungen und die Kassenärztliche Bundesvereinigung), der GKV-Spitzenverband und die nach der Patientenbeteiligungsverordnung anerkannten Organisationen stellen. Der neue § 137e SGB V gestaltet das schon vorher vom BSG gesehene Antragsrecht der Hersteller in Gestalt einer Erprobungsregelung aus (vgl. Ausführungen unten).

Inhalt des Antrags ist dabei die Beschreibung der Art der Methode, die angestrebte Indikation sowie die therapeutische, indikationsspezifische Zielsetzung. Die Anträge werden unter Umständen vom G-BA an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) oder andere fachlich unabhängige Institutionen oder Sachverständige zur Prüfung weitergeleitet, können jedoch auch durch den GBA selber abschließend geprüft werden.

Der diagnostische und therapeutische Nutzen wird bei der Prüfung neuer Verfahren beurteilt durch ein Abwägen des patientenrelevanten Nutzens gegen ihre Risiken, d.h. einer Bewertung erwünschter und unerwünschter Folgen der Therapie oder Untersuchung. Die medizinische Notwendigkeit der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode wird beurteilt, indem die Relevanz der medizinischen Problematik betrachtet wird und diagnostische und therapeutische Alternativen betrachtet werden. Die Wirtschaftlichkeit der Methode wird geprüft, indem eine Kosten-Nutzen-Abwägung pro Patient oder in Bezug auf die Gesamtpopulation vorgenommen wird.

Die Prüfung durch den GBA kann drei Ergebnisse haben. Erstens, die Erlaubnis. Hierbei akzeptiert der GBA die Methode; anschließend müssen Bewertungsausschuss bzw. Partner der Bundesmantelverträge eine Vergütungsregelung treffen, d.h. insbesondere eine EBM-Position schaffen und Aussagen zur Budget-Relevanz machen. Geschieht dies nicht in angemessener Frist, liegt ggfs. Systemversagen vor und der Patient kann von der Krankenkasse eine Kostenzusage oder Kostenerstattung einer selbst beschafften Leistung begehren. Zweitens, die Erlaubnis mit Auflagen.

Hierbei akzeptiert der GBA die Methode nur unter Auflagen, zum Beispiel der Beschränkung der Umstände der Erstattung oder der Generierung weiterer Daten. Diese beiden Ergebnisse ermöglichen die Erstattung der neuen Methode im ambulanten Bereich. Drittens, ein vollständiges Verbot. Hierbei verbietet der GBA eine Erstattung der Methode im ambulanten Bereich; dies wirkt sich auch auf den stationären Bereich aus, da eine Erstattung der gleichen Methode auch im stationären Bereich ausgeschlossen wird. Bei positivem Beschluss wird die Methode in die Anlage I der G-BA-RL Methoden Vertragsärztliche Versorgung aufgenommen.

#### *Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gem. § 137e SGB V*

Seit Verabschiedung des GKV-Versorgungsstrukturgesetzes am 1. Januar 2012 besteht die Möglichkeit, die Anwendung einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode nach § 137e SGB V einer Erprobung zu unterziehen. Dabei werden neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden zeitlich befristet in die Erstattung durch die GKV aufgenommen und deren Nutzen im Rahmen einer wissenschaftlichen Begleitung evaluiert, bevor eine endgültige Entscheidung über die Erlaubnis zur Erstattung dieser Methode getroffen wird. Antragsberechtigt ist hier auch der Hersteller. Ziel der Erprobungsrichtlinie ist somit die Schaffung notwendiger Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode. Die Anwendung der Untersuchungs- und Behandlungsmethode beschränkt sich auf berechnete Leistungserbringer, also solche, die für die vertragsärztliche Versorgung oder Krankenhausversorgung zugelassen sind und die in der Richtlinie definierten Inhalte erfüllen. Die wissenschaftliche Begleitung findet während der Erprobung der Methode statt. Dazu beauftragt der GBA unabhängige Institutionen. Die für die wissenschaftliche Begleitung entstehenden Kosten werden von den Herstellern in angemessener Höhe getragen, wenn diese die Erprobung beantragen. In allen anderen Fällen trägt das System die anfallenden Kosten. Wird im Rahmen der wissenschaftlichen Begleitung der Erprobung ein Nutzen nachgewiesen, erlässt der GBA eine Richtlinie über die Anwendung der neuen Methode. Wird keine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Erprobung nachgewiesen, wird die weitere Anwendung untersagt. Bisher gibt es noch keine Erfahrungen mit diesem Verfahrensweg, da erst im Juni 2013 die Veröffentlichung im Bundesanzeiger erfolgte, was bedeutet, dass erste Anträge nun eingereicht werden können.

### **3.2 Was ist die bestmögliche Evidenz bei Genexpressionstests?**

Wie zuvor beschrieben trifft der GBA seine Entscheidung bezüglich des patientenrelevanten Nutzens einer neuen Methode auf Grund der zur Verfügung stehenden Evidenz. Es besteht Konsens zwischen den teilnehmenden Akteuren des Workshops, dass die bestmögliche Evidenz für die neuen Methoden vorliegen muss.

Diskurs besteht allerdings hinsichtlich der Fragen, was bei prädiktiven Biomarkern die bestmögliche Evidenz darstellt bzw. auf welchem Weg diese erlangt wird. Die zentrale Fragestellung ist somit, welche Evidenz muss vorliegen, damit es zu einem positiven Beschluss des GBA kommen kann.

Für die Entscheidung über den Nachweis des medizinischen Nutzens einer Intervention legt die Verfahrensordnung des GBA die zu Grunde zu liegenden Evidenzlevel fest (vgl. 2 Kap. § 11 (2)). Bei der Klassifizierung der Unterlagen zu diagnostischen Methoden gelten damit folgende Evidenzstufen:

I a	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
I b	Randomisierte kontrollierte Studien
I c	Andere Interventionsstudien
2 a	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe 2 b
2 b	Querschnitts- und Kohortenstudien, aus denen sich alle diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, positiver und negativer prädiktiver Wert) berechnen lassen
3	Andere Studien, aus denen sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit (Sensitivität und Spezifität, Wahrscheinlichkeitsverhältnisse) berechnen lassen
4	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, u. ä.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Expertinnen und Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen

Im Workshop kristallisierten sich zwei Positionen heraus, im Folgenden als A und B bezeichnet:

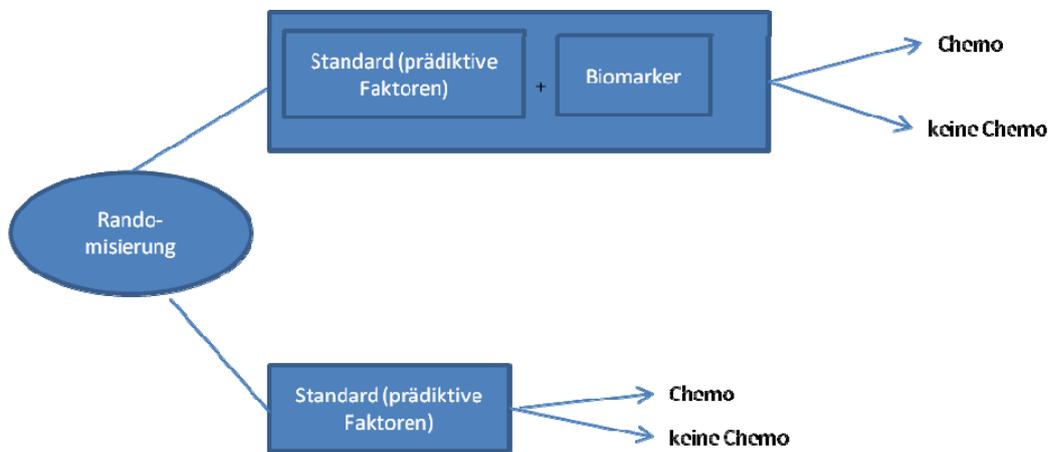
#### Position A:

Zur Prüfung des (Zusatz-)Nutzen einer neuen Genexpressionsassay (GEP)-basierten Therapie (-entscheidung) im Vergleich zur Standardtherapie ist Evidenz gemäß dem ersten Evidenzlevel notwendig. Das hier geforderte Studiendesign muss eine prospektive, randomisiert kontrollierte Studie darstellen (RCT). Es muss dabei ein belastbarer Vergleich gegenüber dem Standard of Care

durchgeführt werden. Als Outcomeparameter müssen patientenrelevante Endpunkte (insbesondere: Overall Survival (OS), nach Therapieindikation und –zeit) fungieren. Die Studiauswertung und –konzeption muss den biometrischen Anforderungen entsprechen.

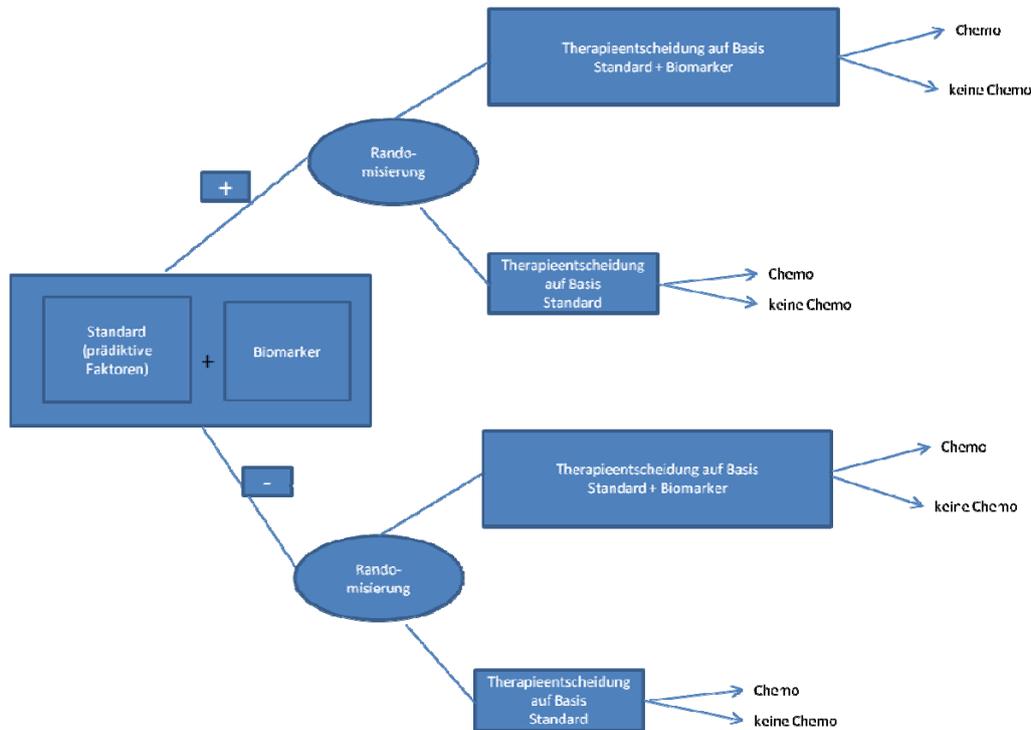
Verschiedene Studiendesigns sind hier möglich:

Ein mögliches Studiendesign ist die sogenannte „Marker Strategie“. Hier wird die Studienpopulation zunächst randomisiert und dann erhält eine Gruppe den Test sowie die Markergestützte Therapie (vgl. Abbildung 1). Bei der anderen Gruppe werden die Standard-prädiktiven Faktoren angewandt; inwieweit gegenwärtig ein Standard bezüglich prädiktiver Faktoren für den Einsatz einer Chemotherapie beim frühen Brustkrebs besteht, wird allerdings uneinheitlich eingeschätzt.



**Abbildung 1: Strategie für prädiktive Marker: Randomisierung bzgl. der Diagnostik (in Standard plus Biomarker vs. Standard)**

Ein weitere Möglichkeit ist, dass alle Studienteilnehmer den Test erhalten und anschließend innerhalb der beiden Testgruppen randomisiert wird bezüglich der Art der Therapie (vgl. Abbildung 2).



**Abbildung 2: Markerstrategie für prädiktive Marker; Randomisierung bzgl. der Art der Therapie zur Prüfung von Therapieeffekten in den Markergruppen und von Wechselwirkungen bzw. Interaktionen von Markerstatus/Therapieeffekt**

Weitere prospektive RCT-Studienkonzepte sind ebenfalls möglich, um Evidenz im Sinne des ersten Evidenzlevels zu generieren.

Eine Validierung prädiktiver Marker an archivierten Proben aus prospektiven RCTs ist nach dieser Position nicht ausreichend für einen Nutzenbeleg neuer Genexpressionsanalysen als prädiktive Marker bezüglich der Verbesserung der Entscheidungsfindung für/gegen eine adjuvante Chemotherapie. Mit einem solchen Ansatz wird nach dieser Auffassung nur die klinische Validität belegt und somit nur Evidenzlevel 2 erreicht.

## Position B:

Im Workshop wurden demgegenüber Positionen deutlich, wonach Studiendesigns in der oben beschriebenen Art insbesondere dann nicht haltbar sind, wenn umfangreiche und qualitative hochwertige Nutzenbelege aus prospektiv-retrospektiven Studien bereits vorliegen.

Der Begriff prospektiv-retrospektiv für die Klassifizierung einer Studie ist bisher in Deutschland nicht gebräuchlich. Nach Simon et al. ist eine prospektiv-retrospektive Studie definiert als die Auswertung, die nach einem prospektiv entwickelten Design mit prospektiven Studienzielen und Analyseplan, anhand von archiviertem Material aus abgeschlossenen prospektiven Studie gewonnen wurde. Laut Position B kann unter bestimmten Voraussetzungen eine gezielte Analyse von archivierten Proben auf der Basis von bereits durchgeführten klinischen Studien den medizinischen Nutzen des Biomarkers in Form einer prospektiv-retrospektiven Validierung belegen. Im Einzelnen bedeutet dies, dass eine Gewebebank mit archiviertem Gewebematerial von einer ausreichend großen Anzahl von Patienten aus adäquaten, d.h. dem Evidenzlevel I entsprechenden, randomisiert-kontrollierten Phase III Studien (RCT) und in gutem Zustand vorliegen muss, welches für die Testdurchführung geeignet ist. Dies ist vergleichbar dem Design in Position A, Abbildung 2. Die Durchführung des Tests ist zeitlich verschoben, und zum Zeitpunkt der Testung liegen bereits die entsprechenden klinischen Verläufe vor. Die Anzahl der analysierbaren Gewebeproben in der Gewebebank ist wichtig, um für die Validierung des medizinischen Nutzens eine ausreichend große statistische Power nachweisen zu können und um die Analysen auf ein repräsentatives Patientenkollektiv zu stützen. Voraussetzung ist dabei, dass es sich um einen für die Anwendung an archiviertem Material analytisch validierten Test handelt. Der Analyseplan und der Studienendpunkt sollten hierbei im Vorfeld, somit prospektiv, und in schriftlicher Form festgelegt werden, und sich auf einen einzelnen, vollständig definierten Test mit festgelegtem „Intended Use“, d.h. festgelegter diagnostischer Anwendung im Behandlungsplan, beziehen. Die Ergebnisse der ersten Validierungsstudie sollten anschließend anhand von Proben aus einer weiteren, ähnlichen, aber getrennt durchgeführten Studie reproduziert werden. Mit einem solchen Validierungsplan ist es nach Position B ebenfalls möglich, Daten mit hohem Evidenzgrad zu erhalten. Beim Vorliegen von Daten aus einer solchen Validierung am archivierten Gewebematerial sind insbesondere ethische Aspekte zu betrachten, die die Durchführung einer Prüfung nach Position A erschweren. Die Ergebnisse der Validierung können nach Position B bei keinem weiterführenden Studiendesign ignoriert werden, so dass die erreichbare Qualität der Validierung nach Position B ähnlich hoch oder höher sein kann, als bei einer neu aufzusetzenden Studie. Selbst wenn ein wie von Position A gefordertes Design ethisch zu rechtfertigen wäre, würden solche Studien sehr lange Zeit beanspruchen und sehr teuer sein, so dass bis zum Vorliegen der Ergebnisse der Test längst obsolet geworden wäre und ein möglicher Nutzen vielen Patienten verwehrt bliebe. Aufgrund der Komplexität der Tumorbiologie steht in vielen Fällen ein diagnostischer Begleittest bei Beginn der

Phase-III-Studien eines Medikaments nicht zur Verfügung. So auch in diesem Falle bezüglich des Zusatznutzens einer Chemotherapie beim frühen Brustkarzinom. Durch die Archivierung der Gewebeproben der Patienten aus entsprechenden RCT Phase-III-Studien, durch sorgfältige Planung einer gezielten im Vorfeld definierten Analyse auf der Grundlage des entnommenen Gewebematerials und durch Einsatz eines analytisch validierten Tests konnten – so die Position B - zuverlässige Daten über den medizinischen Nutzen eines prädiktiven Biomarkers gewonnen werden, die nach dem im Folgenden beschriebenen Methodenwerk Evidenzgrad I ergeben. Das Bestehen auf dem Design eines RCTs oder auf klinischen Studien im Marker Strategie Design würde nach dieser Auffassung auch hier dazu führen, dass den Patienten die Vorteile einer markerbasierten Diagnostik unnötig vorenthalten werden.

Zu fordern ist aus dieser Sicht daher nach der Position B, dass die von Position A zugrunde gelegte Klassifikation von Evidenzleveln überarbeitet wird. Seit Verfügbarkeit von archiviertem Material für genomische Analysen, welches die Durchführung von prospektiv-retrospektiven Studiendesigns überhaupt erst ermöglicht hat, wurde die Klassifizierung der Evidenzstufen weiterentwickelt, um diese Validierungsformen adäquat zu berücksichtigen. Die Position B verweist darauf, dass das Klassifizierungssystem, das von Simon et al. (Simon et al. JNCI, 2009) publiziert wurde, die hier beschriebene prospektiv-retrospektive Validierung, so sie die oben genannten Kriterien erfüllt, der Evidenzstufe Ib zuordnet (siehe Tabellen 1 und 2).

Category Element	A Prospective	B Prospective using archived samples	C Prospective / observational	D Retrospective / observational
Clinical trial	PCT designed to address tumor marker	Prospective trial not designed to address tumor marker, but design accommodates tumor marker utility Accommodation of predictive marker requires PRCT	Prospective observational registry, treatment and follow-up not dictated	No prospective aspect to study
Patients and patient data	Prospectively enrolled, treated and followed in PCT	Prospectively enrolled, Treated, and followed in clinical trial and, especially if a predictive utility is considered, a PRCT addressing the treatment of interest	Prospectively enrolled in registry, but treatment and follow-up standard of care	No prospective stipulation of treatment or follow-up, patient data collected by retrospective chart review
Specimen, collection, processing, and archival	Specimens collected, processed, and assayed for specific marker in real time	Specimens collected, processed, and archived prospectively using generic SOPs. Assayed after trial completion	Specimens collected, processed, and archived prospectively using generic SOPs Assayed after trial completion	Specimens collected, processed and archived with no prospective SOPs
Statistical design and analyses	Study powered to address tumor marker question	Study powered to address therapeutic question and underpowered to address tumor marker question	Study not prospectively powered at all Retrospective study design confounded by selection of specimens for study	Study not prospectively powered at all, Retrospective study design confounded by selection of specimens for study
Validation	Result unlikely to be play or chance	Result more likely to be play of chance than A but less likely than C	Result very likely to be play of chance	Result very likely to be play of chance
	Although preferred, validation not required	Requires one or more validation studies	Requires subsequent validation studies	Requires subsequent validation

\*PCT : prospective controlled trial, PRCT e prospective randomized controlled trial, SOPs e standard operating practices

**Tabelle 1: Einordnung der Elemente von Tumormarkerstudien hinsichtlich des Level of Evidence, Quelle: Simon et al. (2009)**

Level of Evidence	Category from Table I	Validation studies available
I	A	None required
I	B	one or more with consistent results
II	B	None or inconsistent results
II	C	2 or more with consistent results
III	C	None or 1 with consistent results or inconsistent results
IV-V	D	NA +

\*Levels of Evidence (LOEs) revised from those originally proposed by Hayes et al.

+ NA = not applicable because LOE IV and V studies will never be satisfactory for determination of medical utility

**Tabelle 2: Evidenzstufen unter Berücksichtigung der Validierung mittels prospektiv-retrospektiver Studien, Quelle: Simon et al. (2009)**

D.h. prospektiv-retrospektive Studien können nach der Position B in einigen Fällen Evidenzgrad I erreichen, abhängig von wesentlichen Schlüsselfaktoren, die die Zuverlässigkeit der Ergebnisse bestimmen. Position B vertritt die Auffassung, dass international inzwischen mehr und mehr Länder diese Einstufung als ausreichend für die Kostenübernahme der jeweiligen Gesundheitssysteme anerkennen würden. Sie verweist darauf, dass in Deutschland die Mammakommission der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) diese Kriterien in ihrer Leitlinie aufgenommen habe (AGO, Guideline Breast, Version 2013.ID, [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)).

## **4. Schlussfolgerung**

In Anbetracht der Diskussionen um die Frage des notwendigen Evidenzlevels für eine Erstattung eines Biomarkers zu Lasten der GKV zeigt sich, dass die Forderungen nach einer prospektiven, randomisierten Studie zum Nachweis des medizinischen Nutzens zur Zeit nicht erfüllt werden. Deshalb würde bei Antragsstellung mit der vorliegenden Evidenz derzeit vom GBA voraussichtlich keine Empfehlung zur Anwendung in der regulären Krankenversorgung ausgesprochen. Es stellt sich die Frage ob – unter Erfüllung zentraler Voraussetzungen – auch in Deutschland prospektiv-retrospektive Studien mit archiviertem Tumormaterial einen ausreichenden Evidenzgrad erreichen können. Es bedarf der weiteren Diskussion, inwiefern die derzeit geforderten Evidenzlevel im Bereich der prädiktiven Biomarker wünschenswert, sinnvoll und haltbar sind.

Der neue Weg über § 137e SGB V, Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, erscheint derzeit als eine Möglichkeit, wobei leider noch keinerlei Erfahrungen mit diesem Verfahren bestehen, da Anträge erst ab Juni 2013 eingereicht werden können, und somit unklar ist, in welcher Form dieses Verfahren dem Zugang zu innovativer Diagnostik dienlich ist.

Somit besteht die Forderung, zeitnah Lösungswegen bzw. der Modellierung bestehender Wege für die Erstattung validierter, neuer prognostischer und prädiktiver Biomarker in Deutschland aufzuzeigen.

## Literaturverzeichnis

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Guideline Breast, Version 2013.ID, Kapitel 5, S. 73-88, [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

Hayes DF, Bast RC, Desch CE et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers . J Natl Cancer Inst 1996 ; 88(20): 1456–66.

Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(23): 3726-34.

Peto R, Davies C, Godwin J et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta- analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012; 379: 432–44.

RKI 2012

[http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html)

Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of Archived Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers. J Natl Cancer Inst 2009;101: 1446–52.

# IBES



ISSN-Nr. 2192-5208 (Print)  
ISSN-Nr. 2192-5216 (Online)

