
STELLUNGNAHMEN UND EMPFEHLUNGEN

**Stellungnahme zum Prolaris[®] Genexpressionstest
zur Risikoabschätzung beim Prostatakarzinom
anhand des HTA-Berichtes „Gene Expression
Analysis for Prostate Cancer Management“ der Blue
Cross Blue Shield Association (BCBS)**

Version 1.3

Stand: 21.04.2015

Autor:

Dr. Daniela Preukschat

Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Reviewer:

Dr. Sandra Janatzek

Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Herausgeber

Medizinischer Dienst
des Spitzenverbandes Bund
der Krankenkassen e.V. (MDS)

Theodor-Althoff-Straße 47

D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: office@mds-ev.de

Internet: <http://www.mds-ev.de>

1 Verzeichnisse

1.1 Inhaltsverzeichnis

1	VERZEICHNISSE	3
1.1	INHALTSVERZEICHNIS	3
1.2	TABELLENVERZEICHNIS	5
1.3	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
1.4	ABKÜRZUNGEN UND BEZEICHNUNGEN	6
2	FRAGESTELLUNG / AUFTRAG	8
3	ZUSAMMENFASSUNG UND FAZIT	9
4	EINLEITUNG UND HINTERGRÜNDE	10
4.1	HINTERGRÜNDE DES BCBS HTA-BERICHTES	10
4.2	PROSTATAKARZINOM	10
4.2.1	<i>Epidemiologie</i>	10
4.2.2	<i>Diagnostik und Stadieneinteilung nach S3-Leitlinie (2014)</i>	10
4.2.2.1	Primärdiagnostik	11
4.2.2.2	Klassifikation und weitere Diagnostik	11
4.2.2.3	TNM-Kategorisierung („Staging“)	11
4.2.2.4	Gleason Score („Grading“)	12
4.2.3	<i>Risikobestimmung beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nach S3-Leitlinie (2014)</i>	12
4.2.4	<i>Behandlungsalternativen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nach S3-Leitlinie (2014)</i>	13
4.2.4.1	Primäre kurative Therapieoptionen (Stadienabhängige Therapie)	13
4.2.4.1.1	Lokal begrenztes Prostatakarzinom - niedriges Risiko	13
4.2.4.1.2	Lokal begrenztes Prostatakarzinom - mittleres Risiko	13
4.2.4.1.3	Lokal begrenztes Prostatakarzinom- hohes Risiko	14
4.2.4.1.4	Aktive Überwachung - Active Surveillance	14
4.2.4.1.5	Radikale Prostatektomie (ggf. mit Lymphadenektomie)	15
4.2.4.1.6	Perkutane Strahlentherapie (ggf. als Brachytherapie bzw. in Kombination mit Brachytherapie/endokriner Therapie)	15
4.2.4.2	Nichtkurativ intendierte palliative Strategien (z.B. Watchful Waiting)	15
4.3	PROLARIS®-TEST : ANWENDUNGSGEBIETE IM KONTEXT DES BCBS-BERICHTES	16
4.4	UNSERE METHODIK DER NUTZENBEWERTUNG IM KONTEXT DES BCBS-BERICHTES	16
4.5	IM BCBS-BERICHT ANALYSIERTE TESTS UND BETRACHTETE ANWENDUNGSBEREICHE	19
5	ANALYSE DER METHODIK DER NUTZEN-BEWERTUNG DES BCBS-BERICHTES	20
5.1	FRAGESTELLUNG – „ANALYTICAL FRAMEWORK“	20
5.2	LITERATURSUCHE	20
5.3	STUDIENSELEKTION (EINSCHLUSS/AUSSCHLUSSKRITERIEN)	21
5.3.1	<i>Population</i>	21
5.3.2	<i>Intervention</i>	21
5.3.3	<i>Comparator</i>	21
5.3.4	<i>Outcomes</i>	21
5.3.5	<i>Time</i>	21
5.3.6	<i>Study Design</i>	21
5.4	BEWERTUNG DES VERZERRUNGSPOTENTIALS DER EINZELNEN STUDIEN (RISK OF BIAS BZW. QUALITY ASSESSMENT)	22
5.5	REVIEW-VERFAHREN	22
5.6	BEWERTUNG DER BCBS-METHODIK	22

6	BEWERTUNG DER BCBC-ERGEBNISSE ZUM PROLARIS® TEST.....	24
6.1	ERGEBNISSE ZUM PROLARIS®-TEST	24
6.1.1	<i>Studienselektion</i>	24
6.1.2	<i>Analytische Validität</i>	24
6.1.3	<i>Klinische Validität (Prognostische Güte)</i>	25
6.1.4	<i>Klinischer Nutzen</i>	26
6.1.5	<i>Diskussion und Ausblick der Autoren des BCBS Berichtes</i>	26
6.2	BEWERTUNG DES BCBS-BERICHTES IN BEZUG AUF PROLARIS®	27
7	FAZIT.....	31
7.1	FAZIT ZUR METHODIK DES BCBS-BERICHTES	31
7.2	FAZIT ZU PROLARIS	31
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	32

1.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die im BCBS HTA-Bericht analysierten molekulardiagnostischen Tests	19
Tabelle 2:	Im Ergebnisteil des HTA-Berichtes identifizierte Studien für den Test Prolaris® (RR=Rezidivrisiko, CSS=krebsspezifisches Überleben, OS=Gesamtüberleben).	24
Tabelle 3:	Dem MDS vorliegende Studien zu Prolaris® (aus Herstellerunterlagen) und Berücksichtigung im HTA-Bericht der BCBS (Prognose von Rezidivrisiko (RR), Gesamtüberleben (OS) und/oder krebsspezifischem Überleben (CSS), Transurethrale Resektion der Prostata (TURP), External-Beam-Radiotherapie (EBRT))	28

1.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Verwendetes "Analytical Framework" im BCBS-Bericht.....	20
--------------	---	----

1.4 Abkürzungen und Bezeichnungen

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
Active Surveillance	Aktive Überwachung; eine unter bestimmten Voraussetzungen wählbare Behandlungsstrategie, bei der der Patient erst dann tatsächlich behandelt wird, wenn die bis dahin wenig aggressive und wenig ausgebreitete Krankheit aggressiver wird und/oder fortschreitet
Analytische Validität	Fähigkeit eines Testes, einen bestimmten Genotyp (bei DNA-Analysen) bzw. ein bestimmtes Genexpressionsmuster (bei RNA-Analysen) genau und zuverlässig zu identifizieren
BCBS	Blue Cross Blue Shield Association
biochemisches Rezidiv	Nach radikaler Prostatektomie kennzeichnet ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert auf > 0,2 ng/ml ein biochemisches Rezidiv (S3-Leitlinie 2014)
Brachytherapie	Kurzdistanzbestrahlung (gr. brachys = "kurz") anders als bei der externen (von außen erfolgenden) Bestrahlung befindet sich die Strahlenquelle entweder zeitlich begrenzt (HDR-Brachytherapie) oder dauerhaft verbleibend, aber dann mit ausklingender Strahlenintensität (LDR-Brachytherapie), innerhalb des Körpers
CAP	College of American Pathologists
CSS	Cancer-specific survival (krebsspezifisches Überleben, auch tumorspezifisches Überleben, allgemein krankheitsspezifisches Überleben)
CCP	Cell Cycle Progression Score
cT	Klinisches Tumorstadium
EBRT	External-Beam Radiotherapie
EPC	Evidence-based practice center
External Beam Radiation Therapy	Externe Strahlentherapie
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FFPE	Formalin fixed paraffin embeded tissue (in Formalin fixiertes und in Paraffin-eingebettetes Gewebe)
GPS	Genomic Prostate Score
HTA	Health Technology Assessment
HR	Hazard-Ratio
HDR	<i>High-Dose-Rate</i>
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
Klinische Validität (prognostische Güte/Wertigkeit)	Fähigkeit eines Testes, die Wahrscheinlichkeit des zukünftigen Auftretens eines klinischen Zustands/Phänotyps (in der Regel Rezidiv, OS, CSS) vorauszusagen (in der Regel bezogen auf einen definierten Zeitraum)
Klinischer Nutzen	Fähigkeit eines Testes, patientenrelevante Endpunkte zu verbessern
LDR	Low-Dose-Rate
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
Prädiktive Wertigkeit	Fähigkeit eines Testes, den höheren (oder geringeren) klinischen Nutzen einer Folgebehandlung vorherzusagen

Prostatektomie	Operative Entfernung der Prostata
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RoB	Risk of Bias (Verzerrungspotential)
RR	Rezidivrisiko
Testgüte-Studie	Studie zur Ermittlung der prognostischen Güte (=klinische Validität)
TRUS	Transrektale Prostatastanziobiopsie unter Ultraschall-Kontrolle
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata

2 Fragestellung / Auftrag

Der MDS wurde am 1.12.2014 vom GKV-Spitzenverband beauftragt, den Prolaris®-Test beim Prostatakarzinom zu bewerten, indem die Ergebnisse des HTA-Berichtes „**Gene Expression Analysis for Prostate Cancer Management**“ (Version von April 2014: **Volume 28/ Number 11 mit Literaturrecherche 25. Juni 2013**) der Blue Cross and Blue Shield Association (BCBS) sowie einer im September 2014 vom MDS zum Prolaris®-Test durchgeführten kursorischen Recherche zusammenfassend dargestellt werden.

Das zu diesem Zweck beauftragte Gutachten (Gutachtentyp G2) soll primär der Information der Referenten Methodenbewertung sowie der Fachabteilungen Versorgungsverträge der Krankenkassen dienen. Sekundärer Adressat ist das Referat Methodenbewertung der Abteilung Medizin des GKV-Spitzenverbandes. Die Übersicht über die Evidenzlage zum Prolaris®-Test soll sowohl als Entscheidungs- als auch als Argumentationsgrundlage für die Krankenkassen dienen.

Nach dem Erscheinen einer aktualisierten Version des HTA-Berichts¹ im Januar 2015 (**Volume 29/ Number 9 mit Literaturrecherche 30. September 2014**) bezieht sich die vorliegende Stellungnahme auf diese aktualisierte Version.

¹ http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/29/29_9.pdf

3 Zusammenfassung und Fazit

Der MDS wurde am 1.12.2014 vom GKV-Spitzenverband beauftragt, den Prolaris®-Test beim Prostatakarzinom zu bewerten, indem die Ergebnisse einer kursorischen Recherche des MDS aus dem September 2014 und die des HTA-Berichtes „Gene Expression Analysis for Prostate Cancer Management“ der Blue Cross and Blue Shield Association (BCBS) in Bezug auf den Prolaris®-Test zusammenfassend dargestellt werden.

Der BCBS HTA-Bericht ist eine systematische Übersichtsarbeit mit einer Nutzenbewertung von zwei auf der Bestimmung der Tumorgenexpression beruhenden molekulardiagnostischen Tests (Prolaris® und Oncotype DX Prostate®).

Der BCBS-Bericht untersucht den Einsatz des Prolaris®-Tests bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem oder intermediärem Risiko für die Entscheidung, ob eine Active Surveillance oder eine unmittelbare Therapie erfolgen soll. Das Gewebe für den Test wird durch eine diagnostische Biopsie gewonnen. Der so gewählte Anwendungsbereich/klinische Kontext entspricht dem auch im deutschen Versorgungskontext relevanten Anwendungsbereich des Prolaris®-Tests als Entscheidungshilfe für oder gegen eine Empfehlung für eine Active Surveillance.

Im HTA-Bericht der BCBS wird (neben anderen Fragen) die relevante Frage nach dem Nutzen (bzw. Zusatznutzen) adressiert. Aus den Methoden geht hervor, dass grundsätzlich sowohl direkte Evidenz zum Nutzen als auch indirekte Evidenz zum Nutzen (Evidenzkette, Linked Evidence) berücksichtigt wird. Im BCBS-Bericht wird für die Bewertung des Nutzens explizit ein Vergleich mit einer etablierten Entscheidungsstrategie (im Bericht „clinical criteria“ genannt) gefordert, um den „incremental value“ (Mehrwert) des Prolaris®-Tests zu bestimmen.

Die Autoren des HTA-Berichtes identifizieren für die Bewertung der analytischen Validität von Prolaris® keine bewertbare Evidenz, dagegen wird für die Bewertung der klinischen Validität (prognostischen Güte) von Prolaris® eine bewertbare Studie identifiziert. Die Qualität der vorliegenden Studie ist jedoch für den Nachweis der klinischen Validität (prognostischen Güte) nicht ausreichend. Für die Bewertung des klinischen Nutzens von Prolaris® wurde keine den Einschlusskriterien entsprechende Studie identifiziert.

Es besteht keine grundsätzliche Unsicherheit darüber, ob der Studienpool (für den positiven Nachweis des klinischen Nutzens) vollständig ist, da alle der vom Hersteller an den MDS herangetragenen als Publikation veröffentlichten Studien und alle dem GKV-SV vorliegenden Studien im HTA-Bericht der BSCB berücksichtigt werden. Zusätzlich liegen dem MDS zwei Posterveröffentlichungen vor, welche aber für die Bewertung des Nutzens im betrachteten Anwendungsbereich (Entscheidung für/gegen Active Surveillance anhand diagnostischer Biopsie) nicht relevant sind.

Zusammenfassend ist der patientenrelevante klinische Nutzen (bzw. Schaden) einer Prolaris®-gestützten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine Active Surveillance bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem oder intermediärem Risiko aufgrund fehlender geeigneter Studien nicht nachgewiesen.

4 Einleitung und Hintergründe

4.1 Hintergründe des BCBS HTA-Berichtes

Die Blue Cross Blue Shield (BCBS) Association ist die älteste Vereinigung von Krankenversicherungen der USA und gehört zu einem der größten Akteure im privaten Krankenversicherungsgeschäft der USA. Die BCBS Association ist eine nationale Vereinigung von 37 unabhängigen und lokal operierenden Einzelgesellschaften, die ursprünglich aus einer Ärzteinitiative entstanden sind. In diesem Verbund übernehmen die Blue Cross-Organisationen die Krankenhauskosten, während die Blue Shield-Organisationen ambulante Leistungen abdecken.

Die BCBS setzte als einer der ersten Kostenträger HTA-Berichte ein. Das Technology Evaluation Center (TEC) der BCBS wurde 1985 gegründet, um Sicherheit und Wirksamkeit medizinischer Technologien zu bewerten, und die BCBS Association trifft auf dieser Basis unmittelbar Entscheidungen für oder gegen eine Kostenübernahme. Der TEC wurde als einer der ersten sogenannten „Evidence Based Practice Center“ (EPC) der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ausgewählt.

Der HTA-Bericht **“Gene Expression Analysis for Prostate Cancer Management”** wurde vom Technology Evaluation Center (TEC) der BCBS erstellt. Methodisch betrachtet stellt diese Veröffentlichung einen HTA-Bericht im Sinne einer systematischen Übersichtsarbeit mit qualitativer Informationssynthese dar. Er beinhaltet die Analyse des klinischen Nutzens von zwei kommerziell erhältlichen Genexpressionstests für das Prostatakarzinom, welche (in erster Linie) für die Unterstützung der Therapieentscheidung für/gegen eine Active Surveillance eingesetzt werden.

4.2 Prostatakarzinom

4.2.1 Epidemiologie

Prostatakrebs ist die häufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern in Deutschland². Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist in Deutschland nach einem Anstieg über fast zwei Jahrzehnte seit 2003 weitgehend konstant. Eine ähnliche Entwicklung ist in den meisten anderen westlichen Industrienationen zu beobachten. Sie lässt sich wahrscheinlich auf eine zunächst stetig steigende, zuletzt aber stagnierende Nutzung des „prostataspezifischen Antigen“ (PSA)-Tests als (nicht organisierte) Screeningmethode zurückführen. Der PSA-Test ist (in gewissen Altersgruppen und in Bezug auf die Grenzwerte) umstritten, da durch ihn teilweise auch Tumoren diagnostiziert und (unter Nebenwirkungen) behandelt werden, die sonst lebenslang unerkannt geblieben wären und keine Beschwerden verursacht hätten [5]. Im Gegensatz zur Erkrankungsrate ist die altersstandardisierte Sterberate seit etwa Mitte der 1990er Jahre rückläufig.

4.2.2 Diagnostik und Stadieneinteilung nach S3-Leitlinie (2014)

Im Oktober 2014 wurde die dritte, erneut aktualisierte Fassung (Erstfassung 2009) der "Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der

²http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/kid_2013_c61_prostata.pdf?__blob=publicationFile

verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms" [13] freigegeben. Die folgenden Ausführungen fassen die dort beschriebenen Diagnose- und Therapieoptionen zusammen.

4.2.2.1 Primärdiagnostik

Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen (digitale rektale Untersuchung) oder laborchemischen Verdachtsdiagnose (PSA Bestimmung) mittels einer Stanzbiopsie. Die Stanzbiopsie soll unter transrektal-sonographischer Kontrolle (auch genannt transrektale Prostatastanzbiopsie unter Ultraschall-Kontrolle (TRUS)) und unter Antibiotikaschutz erfolgen.

Die Stanzbiopsien sollen entsprechend dem S3-Leitlinien-Kapitel 3.2 „Stanzbiopsie der Prostata“ entnommen werden (in der Regel zehn bis zwölf Gewebezylindern³, je fünf bis sechs Zylinder aus dem rechten und dem linken Prostatalappen – jeweils Apex, Mitte, Basis lateral und medial). Ggf. sollen zusätzliche Biopsien aus klinisch suspekten Arealen entnommen werden. Alle Proben sollen durch entsprechende Angaben lokalisiert werden können. Die Nadelgröße sollte, wenn möglich, 20 Gauge betragen. Die Nadel zur Entnahme der Gewebeprobe ist innen hohl. Durch einen Federmechanismus, welcher vom Untersucher ausgelöst wird, schnellt die Hohnadel ein Stück nach vorne und entnimmt einen Gewebszylinder aus der Prostata (daher der auch in der Leitlinie verwendete Begriff „Prostatastanzbiopsie“).⁴

4.2.2.2 Klassifikation und weitere Diagnostik

Die Klassifikation der Ausdehnung des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der TNM Kriterien, die Klassifikation prognostisch relevanter histologischer Parameter nach dem Gleason Score [16];[1].

Für die prognostische Evaluation des Prostatakarzinoms sollen grundsätzlich folgende drei Parameter berücksichtigt werden:

- die **TNM-Kategorie** (entsprechend der TNM-Klassifikation der aktuellen Auflage)
- der **Gleason-Score**
- und postoperativ der R(R=Resektions)-Status des Karzinoms (**chirurgische Resektionsränder**).

4.2.2.3 TNM-Kategorisierung („Staging“)

Wie ein Prostatakarzinom behandelt wird, richtet sich nach seiner Klassifikation, d. h. der Zuordnung zu einem Krankheitsstadium. Die Klassifizierung des Prostatakarzinoms, auch Staging genannt, erfolgt nach dem sogenannten TNM-System. Das TNM-System beschreibt die Ausbreitung des Tumors nach der Tumorgöße und der örtlichen Ausbreitung (T), dem Lymphknotenbefall (N wie lateinisch Nodus = Knoten) und dem Vorhandensein von Metastasen (M). Dabei erfolgt eine weitere Differenzierung durch Zahlen: Größe und Ausdehnung des Tumors (T1 bis T4), Zahl und Lage der befallenen Lymphknoten (N0 bis N3) und das Fehlen oder Vorhandensein von Metastasen (M0 oder M1).

³ Gemäß den Ergebnissen des systematischen Reviews von *Eichler 2005* [14] steigt die Zahl positiver Befunde mit der Menge entnommener Stanzzylinder, wobei eine Zahl von zehn bis zwölf als zuverlässig angesehen wird. Dies führte zu einer gleichlautenden Empfehlung auch in anderen internationalen Leitlinien.

⁴ Von der Hohnadel-Stanzbiopsie grundsätzlich abzugrenzen ist die Feinnadel-Aspirationsbiopsie, bei der nur Zellmaterial angesaugt wird. Diese Biopsiemethode wird weder in der Leitlinie erwähnt noch ist sie gemäß Hersteller für den Prolaris®-Test geeignet.

Zur Stadieneinteilung soll laut S3-Leitlinie [13] die aktuelle UICC-Klassifikation [1] herangezogen werden. Die Stadien **T1-2N0M0** werden unter der Bezeichnung **lokal begrenztes Prostatakarzinom** zusammengefasst, der Tumor ist begrenzt auf die Prostatakapsel. Das **lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom umfasst die Stadien T3-4N0M0**, hier wächst der Tumor über die Prostatakapsel hinaus. Die Stadien N1 und/oder M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet. Eine kurative Behandlung des Prostatakarzinoms ist nur im organbegrenzten Stadium möglich.

4.2.2.4 Gleason Score („Grading“)

Für das Grading des gewöhnlichen Prostatakarzinoms hat sich weltweit das Gleason-Grading (Gleason-Score) entsprechend der Konsensuskonferenz der ISUP von 2005 durchgesetzt, das inzwischen nach einer überarbeiteten Version angewandt wird.

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation wird dabei der Tumor auf Basis von Prostata-Gewebe, das bei der Biopsie (oder auch bei der Prostatektomie) entnommen wurde, nach seiner Aggressivität eingestuft („Grading“). Das Grading dient der histologischen Einstufung des Prostatakarzinoms und beschreibt Gewebeaufbau und Gewebeeigenschaften des Tumors. Der dabei verwendete **Gleason-Score** gibt Auskunft über die Aggressivität des Tumors und ist ein wichtiger Faktor bei der Therapieentscheidung.

Zur **Beurteilung einer Stanzbiopsie** werden der vorherrschende und der am schlechtesten differenzierte Gleason-Grad zu einer Gleason-Summe (engl. **Gleason score(GS)**) zusammengefasst. Diese kann theoretisch 2 (1+1) bis 10 (5+5) betragen. Für die **Beurteilung eines Prostatektomiepräparats** werden der vorherrschende und der zweithäufigste Gleason-Grad zu einer Gleason-Summe zusammengefasst.

Ist eine interpretierende Wertung im Sinne einer Übertragung in 3 Grade (sogenannte Trichotomisierung des Gradings nach WHO (G1, G2, G3/G4)) erwünscht, soll folgende Einteilung (aktuellste Überarbeitung der 7. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC) angewandt werden: **G1 ≤ GS 6, G2 = GS 7, G3 ≥ GS 8.**

4.2.3 Risikobestimmung beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nach S3-Leitlinie (2014)

Für das **lokal begrenzte Karzinom (T1-2)** wird auf der Basis von Gleason Score, T Kategorie und PSA Wert nach D'Amico eine zusätzliche Einteilung in drei **Risikostufen** vorgenommen [12].

- **Niedriges Risiko:** PSA ≤ 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT (klinisches Tumorstadium) Kategorie 1c, 2a.
- **Intermediäres (im Folgenden: mittleres) Risiko:** PSA > 10 ng/ml - 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b.
- **Hohes Risiko:** PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 oder cT-Kategorie 2c

Je mehr Risikofaktoren vorliegen (Grading, T-Kategorie, PSA-Wert), desto ungünstiger ist die Prognose für den Patienten. Das heißt, umso wahrscheinlicher ist es, dass die Erkrankung fortschreitet, dass Metastasen auftreten und der Patient nicht mehr geheilt werden kann.

Laut der aktuellen S3-Leitlinie [13] sollen für die Abschätzung der Prognose in der Routineversorgung keine über die Pathomorphologie hinausgehenden weiterführenden Untersuchungen (Molekularbiologie, Immunhistochemie, Zytometrie) durchgeführt werden.

4.2.4 Behandlungsalternativen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom nach S3-Leitlinie (2014)

4.2.4.1 Primäre kurative Therapieoptionen (Stadienabhängige Therapie)

4.2.4.1.1 Lokal begrenztes Prostatakarzinom - niedriges Risiko

Bei diesen Patienten besteht eine hohe Heilungschance durch Operation oder Bestrahlung, aber auch die Gefahr einer Übertherapie. Therapieoptionen sind:

- Aktive Überwachung (Active Surveillance)
- Radikale Prostatektomie
- Perkutane Bestrahlung der Prostata
- LDR - Brachytherapie

4.2.4.1.2 Lokal begrenztes Prostatakarzinom - mittleres Risiko

Die Gruppe der Patienten mit intermediärem Risiko ist heterogen. Die Heilungschancen durch Operation oder Bestrahlung sind hoch, es besteht aber auch die Gefahr einer Übertherapie. Optionen sind:

- Radikale Prostatektomie
- Perkutane Bestrahlung der Prostata (ggf. in Kombination mit endokriner Therapie/HDR-Brachytherapie)
- Aktive Überwachung (Active Surveillance)

4.2.4.1.3 Lokal begrenztes Prostatakarzinom - hohes Risiko

Aufgrund des hohen Progressionsrisikos wird die unmittelbare Einleitung einer kurativen Therapie empfohlen. Optionen sind:

- Radikale Prostatektomie
- Perkutane Bestrahlung der Prostata in Kombination mit endokriner Therapie oder in Kombination mit HDR-Brachytherapie (ggf. mit endokriner Therapie)

4.2.4.1.4 Aktive Überwachung - Active Surveillance

Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, für die eine kurativ intendierte Behandlung in Frage kommt, sollen laut der aktuellen S3-Leitlinie [13] nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie und perkutane Strahlentherapie sowie Brachytherapie, sondern auch über das Konzept der Aktiven Überwachung (Active Surveillance) aufgeklärt werden. Ziel der aktiven Überwachung ist die Reduktion der Überbehandlung früher Tumorstadien ohne Senkung der Heilungsraten.

Bevor mit einem Patienten über Aktive Überwachung gesprochen wird, ist zu prüfen, ob bei ihm die Kriterien für das Konzept der Aktiven Überwachung vorliegen.

Voraussetzung für die Wahl einer Strategie der Aktiven Überwachung sollen folgende Parameter sein:

- PSA-Wert ≤ 10 ng/ml
- Gleason-Score ≤ 6
- cT1 und cT2a
- Tumor in ≤ 2 Stenzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stenzen
- ≤ 50 % Tumor pro Stanze

Die in der Leitlinien-Empfehlung genannten Einschlusskriterien für eine Active Surveillance entsprechen einem Expertenkonsens basierend auf den Arbeiten von Klotz (2005) [19];[20];[2]. Eine Priorisierung von Aktiver Überwachung wird von einigen Leitliniengruppenmitgliedern unterstützt, von der überwiegenden Mehrheit der Leitliniengruppe jedoch nicht geteilt. Die überwiegende Mehrheit der Leitliniengruppe hält den Gleason 3+4 (7a) für nicht geeignet als Routineaufnahmekriterium für Aktive Überwachung aufgrund einer potentiell höheren Malignität und einem fehlenden sicheren Differenzierungskriterium. Patienten mit einem Gleason-Score 7a (3+4), die eine aktive Überwachung wünschen, können aber in klinische Studien eingeschlossen werden.

Definitionsgemäß hat die Aktive Überwachung (Active Surveillance) das Ziel, die rechtzeitige aktive Behandlung bis zu einem Zeitpunkt aufzuschieben, an dem sich Hinweise auf eine Progression ergeben oder der Patient diese wünscht. Die im Falle einer Progression angestrebte Therapie ist kurativ intendiert. Hierzu wird eine engmaschige **Verlaufskontrolle** mit festgelegten Progressionsparametern einschließlich **Kontrollbiopsie** vorgenommen. Im Rahmen der Active Surveillance sollen laut S3-Leitlinie [13] folgende **Kontrolluntersuchungen** durchgeführt werden:

- Der Tumor soll in den ersten beiden Jahren durch PSA-Bestimmung und digitale rektale Untersuchung alle drei Monate kontrolliert werden. Bleibt der PSA-Wert stabil, ist 6-monatlich zu untersuchen.
- Eine Re-Biopsie soll erfolgen, sie sollte nach 6 Monaten durchgeführt werden.

- Biopsien sollen danach in den ersten drei Jahren alle zwölf bis 18 Monate vorgenommen werden, später bei stabilem Befund alle drei Jahre.

4.2.4.2 Radikale Prostatektomie (ggf. mit Lymphadenektomie)

Die Operation wird bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom in kurativer Absicht durchgeführt, Standard ist die radikale Prostatektomie. Onkologisches Ziel ist die vollständige Entfernung der Prostata mit tumorfreien Resektionsrändern. Die perioperative Mortalität liegt unter 2%. Belastende Langzeitnebenwirkungen sind vor allem obstruktive Miktionsbeschwerden, Harninkontinenz und erektile Dysfunktion. Die Entscheidung für eine bestimmte Operationstechnik hängt vor allem von der Erfahrung des jeweiligen Zentrums, von Kontraindikationen und von den Präferenzen des Patienten ab.

Ist eine radikale Prostatektomie geplant, ergibt sich die Frage, ob eine zusätzliche pelvine Lymphadenektomie (LND) gerechtfertigt ist und in welchem Ausmaß diese durchgeführt werden soll („limited“ LND, „standard“ LND bzw. „extended“ LND). Die Lymphadenektomie erlaubt eine präzisere Beurteilung des Krankheitsstadiums durch die pathohistologische Untersuchung der entnommenen Lymphknoten und kann Grundlage für die Entscheidung über eine adjuvante Therapie sein. Es ist zurzeit nicht gesichert, dass die ausgedehnte Lymphadenektomie ohne adjuvante Maßnahme einen Überlebensvorteil für nodalpositive oder für nodalneegative Patienten bewirkt. Es existieren jedoch Hinweise, dass das progressionsfreie Überleben positiv beeinflusst wird. Bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem niedrigen Risiko (cT1c und PSA < 10 und Gleason ≤ 6) kann auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden. Bei Patienten mit höherem Risiko ist der potenzielle Erkenntnisgewinn durch die Lymphadenektomie gegen die postoperativen Komplikationen abzuwägen.

4.2.4.3 Perkutane Strahlentherapie (ggf. als Brachytherapie bzw. in Kombination mit Brachytherapie/endokriner Therapie)

Die perkutane Strahlentherapie ist eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen. Die Bestrahlung wird in kurativer Absicht durchgeführt. Sie ist eine Alternative zur radikalen Prostatektomie mit vergleichbaren onkologischen Ergebnissen. Die Bestrahlung kann auch als Kombination von perkutaner Strahlentherapie mit High Dose Rate (HDR)-Brachytherapie durchgeführt werden. Die interstitielle LDR-Monotherapie ist zudem eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil. Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine neo-und/oder adjuvante hormonablativ Therapie erhalten.

4.2.4.4 Nichtkurativ intendierte palliative Strategien (z.B. Watchful Waiting)

Nichtkurativ intendierte palliative Strategien sind Watchful Waiting und Androgendeprivation sowie weitere medikamentöse, operative und Bestrahlungsmaßnahmen zur Symptomvorbeugung und -behandlung. Unter „Watchful Waiting“ wird beim Prostatakarzinom eine langfristige Beobachtung mit verzögerter palliativer und symptomorientierter Therapie verstanden. Definitionsgemäß hat in Abgrenzung dazu die Active Surveillance bei ansonsten gesunden und für eine kurativ intendierte Therapie geeigneten Patienten das Ziel, die rechtzeitige aktive Behandlung bis zu einem Zeitpunkt aufzuschieben, an dem sich Hinweise auf eine Progression ergeben oder der Patient die aktive

Behandlung wünscht. Folgende Faktoren sind bei der Entscheidung für die Therapieoption Watchful Waiting ausschlaggebend und vom behandelnden Arzt zu beachten:

- Patientenpräferenz
- eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten
- Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko

4.3 Prolaris®-Test : Anwendungsgebiete im Kontext des BCBS-Berichtes

Eine orientierende kursorische Recherche des MDS im September 2014 hatte ergeben, dass in Bezug auf den Nutznachweis des Testes Evidenz aus den unterschiedlichen Anwendungsgebieten (Active Surveillance/Prostatektomie) und klinischen Kontexten (diagnostisch/präoperativ/postoperativ) vermischt wird.

Mögliche Einsatzgebiete beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, die auch im Rahmen der orientierenden Recherche des MDS im September 2014 identifiziert wurden (vergleiche auch⁵), sind z.B.:

- Nach der **Primärdiagnose** anhand der **Stanzbiopsie**: Entscheidung für/gegen **Active Surveillance** (durch Vorhersage des **Progressionsrisikos**)
- Im Rahmen der Active Surveillance anhand der **Stanzbiopsie** (Re-Biopsien): Entscheidung für/gegen **Weiterführung der Active Surveillance** (durch Vorhersage des **Progressionsrisikos**)
- Präoperativ anhand der **Stanzbiopsie**: Entscheidung für/gegen (ausgedehntere) **Lymphadenektomie** (durch Vorhersage des **postoperativen Rezidivrisikos**)
- Postoperativ anhand des **Prostatektomiepräparats**: Entscheidung für/gegen **adjuvante Therapie** (durch Vorhersage des **postoperativen Rezidivrisikos**)

Theoretisch ergibt sich somit aus jedem der in 4.2.4 beschriebenen Therapieoptionen bei lokal begrenztem Prostatakarzinom nach S3-Leitlinie [13] ein möglicher Anwendungsbereich des Prolaris®-Testes, für den die vorliegende Evidenz und der Nutznachweis separat zu erbringen und zu bewerten sind. Grundlegend für die Differenzierung der Anwendungsbereiche ist neben der Therapieentscheidung zudem das verwendete Gewebematerial (Biopsie vs. Prostatektomiepräparat), sowie ob die Anwendung zur Vorhersage von Rezidivrisiko, Progressionsrisiko oder Gesamtüberleben erfolgt.

4.4 Unsere Methodik der Nutzenbewertung im Kontext des BCBS-Berichtes

Für den Nachweis des klinischen Nutzens eines molekulardiagnostischen Tests sind Studien erforderlich, welche die Auswirkungen des Testes auf patientenrelevante Endpunkte untersuchen. Unter patientenrelevanten Endpunkten sind in diesem Zusammenhang dieselben zu verstehen wie bei der Bewertung therapeutischer Interventionen, d.h. Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ziel ist, dass durch Anwendung des molekulardiagnostischen Tests aus Sicht des Patienten entweder eine Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der

⁵ http://bund-der-urologen.de/dateien/pharma-news/141113_Bund%20Pharmanews.pdf

Krankheitsdauer, eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen, oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird.

Maßgeblich für unsere Methodik der Nutzenbewertung ist die Unterscheidung zwischen prognostischer und prädiktiver Wertigkeit. Prognose bezeichnet die statistische Wahrscheinlichkeit für ein (Karzinom-) Rezidiv oder einen Karzinom-bedingten Tod. Die prognostische Güte (klinische Validität) ist die Fähigkeit eines Testes, die Wahrscheinlichkeit des zukünftigen Auftretens eines klinischen Zustands/Phänotyps (in der Regel Rezidiv, Gesamtüberleben (OS), krebsspezifisches Überleben (CSS)) vorauszusagen (in der Regel bezogen auf einen definierten Zeitraum). Prädiktion bedeutet die relative Vorhersage eines Effektes aufgrund therapeutischer Intervention (z.B. primäre systemische Therapie, Operation, zielgerichtete Therapie etc.) [26]. Insgesamt entscheidend ist nicht, ob eine prognostische Information einen zukünftigen Gesundheitszustand vorhersagen kann, sondern dass diese Information auch prädiktive Bedeutung hat, also den höheren (oder geringeren) Nutzen einer Folgebehandlung vorhersagen kann [18].

Weil diagnostische/prognostische Tests in der Regel erst durch therapeutische Konsequenzen patientenrelevante Effekte entfalten können, sind daher im Regelfall wie auch bei Arzneimitteln randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) für den Nutznachweis erforderlich. Außerdem ist für die Beurteilung des Mehrwertes des molekulardiagnostischen Testes aus unserer Sicht in der Regel ein Vergleich mit dem Standardvorgehen bzw. der etablierten Vorgehensweise erforderlich (Prinzip der vergleichenden Nutzenbewertung).

Für den Nutznachweis geeignete Studiendesigns für randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) wurden bereits identifiziert und detailliert beschrieben [21]. Vereinfacht lassen sich die Designs in drei Gruppen einteilen:

- Strategiedesign
- (vergleichendes) Interaktionsdesign
- (vergleichendes) Anreicherungsdesign

Diskutiert wird die Einbeziehung prospektiv-retrospektiver Designs. Nach Simon et al. [30] ist eine prospektiv-retrospektive Studie definiert als eine Auswertung, die nach einem prospektiv entwickelten Design mit prospektiven Studienzielen und prospektivem Analyseplan anhand von archiviertem Material aus abgeschlossenen randomisierten prospektiven Studien durchgeführt wurde. Unserer Ansicht nach können solche prospektiv-retrospektiven Studien grundsätzlich den Nutzen des Biomarkers nachweisen, sofern einige wesentliche Schlüsselfaktoren, die die Zuverlässigkeit der Ergebnisse bestimmen, erfüllt sind.

Darüber hinaus können nach unserer Einschätzung unter sehr speziellen Voraussetzungen Ergebnisse zur prognostischen Güte ausreichend sein, um auf einen Nutzen des molekulardiagnostischen Tests zu schließen: Wir gehen exemplarisch von einem molekulardiagnostischen Tests mit 2 Befundkategorien (niedriges/hohes prognostiziertes krankheitsspezifisches Mortalitätsrisiko) aus, der die Entscheidung über die Durchführung einer Active Surveillance leiten soll. Falls Ergebnisse aus Prognosestudien valide zeigen, dass z.B. das tatsächliche Mortalitätsrisiko in der Patientengruppe der Befundkategorie „niedrig“ unterhalb einer Schwelle liegt, für die bekannt ist oder Konsens darüber besteht, dass bei Patienten mit einem Mortalitätsrisiko unterhalb dieser Schwelle eine Active Surveillance durchgeführt werden sollte, dann kann nach unserer Einschätzung *unter einer weiteren Voraussetzung* auf einen Nutzen geschlossen werden:

Es müssen Erkenntnisse dazu vorliegen, welche Therapieentscheidung für die Patientengruppe (Befundkategorie „niedrig“ des molekularen Tests) auf herkömmlichem Wege („Standardvorgehen“) getroffen worden wären. Es muss sichergestellt sein, dass nicht auch auf herkömmlichem Wege bei weitgehend all diesen Patienten die Therapieentscheidung für eine (grundsätzliche) Empfehlung einer Active Surveillance getroffen worden wäre. Idealerweise liegen dazu Ergebnisse aus den Prognosestudien zur Subgruppe der Patienten, die in die Befundkategorie „niedrig“ des molekularen Tests fallen und bei denen gleichzeitig auf herkömmlichen Wege die Entscheidung gegen die Empfehlung der Active Surveillance getroffen worden wäre, vor. Unter diesen Voraussetzungen erscheint uns ein überlegener Nutzen des molekularen Testes gegenüber dem Standardvorgehen ableitbar. Allerdings bezieht sich diese Nutzensaussage dann nur auf den Einsatz des molekulardiagnostischen Tests in dieser Weise: Bei der Befundkategorie „niedrig“ kann eine Active Surveillance empfohlen werden. Für Patienten der Befundkategorie „hoch“ sind dann keine Aussagen (bzw. keine Therapieempfehlungen) möglich.

4.5 Im BCBS-Bericht analysierte Tests und betrachtete Anwendungsbereiche

Zielstellung des HTA-Berichtes war es, die vorliegende Evidenz für Genexpressionstests zum Therapiemanagement beim Prostatakarzinom, speziell Prolaris® und Oncotype DX Prostate®, zu untersuchen. Die beiden Tests werden im BCBS-Bericht im Hinblick auf ihren Nutzen im folgenden Anwendungsbereich untersucht: Bestimmung der Tumor-Aggressivität anhand von mittels Nadelbiopsie gewonnenem Gewebe. Laut BCBS ist das vom Hersteller intendierte Anwendungsgebiet des Prolaris®-Tests: Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko, welche für die Active Surveillance in Frage kommen, und Patienten mit höherem Risiko, welche von verstärktem Monitoring und zusätzlichen Therapien profitieren können.

Für die Bewertung des klinischen Nutzens wird im BCBS-Bericht der Nutzen des Testergebnisses als Entscheidungshilfe in einer Entscheidungssituation untersucht, diese Entscheidungssituation ist im BCBS-Bericht definiert als:

Entscheidung, ob eine Active Surveillance („not treat“), d.h. keine unmittelbare Behandlung und stattdessen Monitoring, oder eine unmittelbare Behandlung (radikale Prostatektomie oder Bestrahlung) („treat“) erfolgen soll.

Tabelle 1: Übersicht über die im BCBS HTA-Bericht analysierten molekulardiagnostischen Tests

Name des Tests	Zielstruktur	Zielstruktur	Testmethode	Score	Hersteller
Prolaris®	mRNA	Genexpressionsprofil (31 Zellzyklus-Gene und 15 Referenzgene)	RT-PCR	CCP (Cellcycle Progression) Score	Myriad Genetics
Oncotype DX prostate®	mRNA	Genexpressionsprofil (12 krebsspezifische Gene und 5 Referenzgene)	RT-PCR	GPS (Genomic Prostate Score)	Genomic Health

Prolaris® und Oncotype® beruhen auf derselben **molekularbiologischen Methode (Tabelle 1)**, sie sind Multigenexpressionstests, auch „in-vitro-diagnostic multivariate index assays“ (IVDMIA) genannt, und analysieren die Genexpression mehrerer Gene mittels Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). Diese Tests benötigen Boten-RNA, d.h. „messenger“-RNA (mRNA) als Analysematerial und werden mit in Formalin fixiertem und in Paraffin eingebettetem (FFPE) Gewebe als Ausgangsmaterial durchgeführt. Beide Tests untersuchen unterschiedliche Gene, es ist keine Überlappung vorhanden. Das Ergebnis wird in beiden Fällen in Form eines Scores angegeben, der mit den bekannten klinischen Risikofaktoren (PSA, Gleason Score, klinisches Tumorstadium) kombiniert wird. Dies führt ggf. zur Reklassifikation im Hinblick auf die auf bekannten klinischen Risikofaktoren beruhenden Risikokategorien.

Der BCBS-Bericht untersucht bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom den Einsatz des Prolaris®-Tests für die Entscheidung, ob eine Active Surveillance oder eine unmittelbare Therapie erfolgen soll. Der BCBS-Bericht beinhaltet keine Nutzen-Bewertung für andere mögliche Anwendungsgebiete des Prolaris®-Tests (wie z.B. den grundsätzlich denkbaren prä- und postoperativen Anwendungsbereich des Tests). In der Literaturdarstellung des BCBS-Berichts wird aber aufgrund der insgesamt spärlich vorhandenen Evidenz auch Evidenz aus diesen Anwendungsgebieten diskutiert.

5 Analyse der Methodik der Nutzen-Bewertung des BCBS-Berichtes

Im Folgenden wird die Methodik der Nutzenbewertung des BCBS-Berichtes dargestellt.

5.1 Fragestellung – „Analytical Framework“

Die Schlüssel-Fragestellung wurde wie folgt definiert:

*“What is the **incremental value** of gene expression testing **compared with clinical criteria** for discriminating men with aggressive cancer from those with indolent disease to **guide treatment decisions** that improve overall net health outcomes?”*

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage wurde die vorliegende Evidenz anhand eines “analytical Framework” (Abbildung 1) untergliedert. Das Framework umfasst die Evaluation von:

- analytischer Validität (*“measures technical performance, whether the test accurately and reproducibly detects genomic information of interest”*)
- klinischer Validität/prognostischer Güte (*“measures the strength of associations between selected genomic information and clinical status”*)
- klinischem Nutzen der Tests (*“determines whether the use of specific genomic markers to guide treatment decisions improves patient outcomes, such as survival or adverse event rate, compared with standard treatment without genomic information”*)

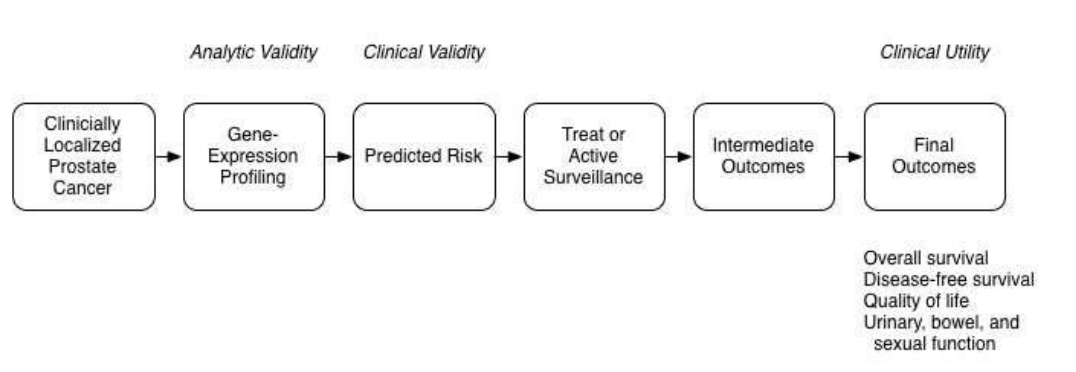


Abbildung 1: Verwendetes "Analytical Framework" im BCBS-Bericht

5.2 Literatursuche

Die Literatursuche erfolgte in der National Library of Medicine MEDLINE® Datenbank (via PubMed) am 24. Juni 2014 und wurde am 30. September 2014 aktualisiert. Es wurde nach auf Englisch publizierten Primärstudien, systematischen Übersichtsarbeiten und Editorials gesucht. Die Testentwickler wurden für zusätzliche Informationen kontaktiert.

5.3 Studienselektion (Einschluss/Ausschlusskriterien)

Die Auswahlkriterien für die Studien folgte (nicht explizit, aber prinzipiell) dem PICOTS Schema, wodurch die zu untersuchende **P**opulation, die **I**ntervention (=Indextest), der **K(C)**omparator (=Vergleichstest), sowie relevante **O**utcomes (patientenrelevante Endpunkte) festgelegt werden. Kriterien für den Zeitrahmen der eingeschlossen Studien (**T**ime) und das **S**tiudiendesign wurden nicht explizit festgelegt.

5.3.1 Population

Population ist definiert als Patienten mit lokal begrenztem („localized“) Prostatakarzinom, welche durch Nadelbiopsie diagnostiziert wurden. Der Beschreibung nach entspricht diese der Prostatastanzbiopsie im deutschen Kontext. Es wird betont, dass diese Population Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko (nach D’Amico [12]) beinhaltet, welche zwischen den Optionen Active Surveillance und unmittelbarer Therapie wählen könnten. An anderer Stelle wird die „population of interest“ für das vorliegende Assessment als Männer mit lokal begrenztem Prostatakarzinom der „stage I“ oder „IIA“ (pT2N0M0 Kategorie) nach Kriterien der American Joint Committee on Cancer (AJCC) beschrieben.

5.3.2 Intervention

In Bezug auf die Intervention wird der Test als einer der beiden auf der RT-PCR-Methode beruhenden Genexpressions-Tests definiert: Prolaris® oder Oncotype DX® Prostate.

5.3.3 Comparator

Der Comparator wird im Abschnitt „Formulation of the Assessment“ als „Active Surveillance“ definiert: *„Two RTPCR gene expression profile tests were compared with active surveillance“*. Dies impliziert unserem Verständnis nach (und geht auch aus dem Fließtext hervor), dass es Ziel des BCBS-Berichtes ist, zu prüfen, ob die bisherigen klinischen Kriterien, welche derzeit Voraussetzung für eine Active Surveillance sind, mit der durch den Prolaris®-Tests zusätzlich gewonnenen Information insofern verbessert werden, dass patientenrelevante Endpunkte (siehe Outcomes) positiv beeinflusst werden.

5.3.4 Outcomes

Die „Outcomes“ werden wie folgt definiert:

- Gesamtüberleben (*Overall survival*)
- Krankheitsfreies Überleben (*Disease-free survival*)
- Lebensqualität (*Quality of life*)
- Urin-, Blasen- und Sexualfunktionen (*Urinary, bowel, and sexual function*)

5.3.5 Time

Hinsichtlich des Time Frame, d.h. der Dauer der Studien, wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

5.3.6 Study Design

Das **Study Design** wurde nicht explizit festgelegt. Es wird auf die Kriterien für die Evaluation von Biomarkern von Pepe et al. [24] verwiesen, welche auch Studiendesignaspekte (wie prospektive

Probensammlung und ggf. retrospektive verblindete Auswertung) vorgibt. Eingeschlossen wurden Studien, in denen Ergebnisse zur analytischen Validität, zur klinischen Validität (prognostischen Güte) und/oder zum klinischen Nutzen berichtet werden.

5.4 Bewertung des Verzerrungspotentials der einzelnen Studien (Risk of Bias bzw. Quality Assessment)

Das Verzerrungspotential (Risk of Bias = RoB) wurde den Angaben der Autoren folgend nach den Kriterien für die Evaluation von Biomarkern von Pepe et al. [24] beurteilt (eine Darstellung/detaillierte Bewertung findet sich aber nicht im Bericht). Pepe et al. [24] schlagen z.B. für Biomarkervalidierungsstudien die sog. „**PROBE**“ –Kriterien vor, d.h. die prospektive Sammlung von Probenmaterial und die retrospektive verblindete Evaluation.

5.5 Review-Verfahren

Das “Medical advisory review panel” der BCBS führte ein Review des HTA-Berichtes durch.

5.6 Bewertung der BCBS-Methodik

Im HTA-Bericht der BCBS wird (neben anderen Fragen) die für uns relevante **Frage nach dem Nutzen (bzw. Zusatznutzen) adressiert**. Es geht aus den Methoden hervor, dass grundsätzlich sowohl direkte Evidenz zum Nutzen als auch indirekte Evidenz zum Nutzen (Evidenzkette, Linked Evidence) berücksichtigt wird.

Die im BCBS-Bericht vorgenommene Bewertung des Prolaris®-Testes in Bezug auf seinen Nutzen für einen spezifischen Anwendungsbereich (Stanzbiopsie, Entscheidung für/gegen Active Surveillance) ist ein aus unserer Sicht **sinnvolles und angemessenes Vorgehen**. Der Beschreibung nach entspricht die im Bericht erwähnte Nadelbiopsie der Prostatastanzbiopsie im deutschen Kontext, die genaue Biopsie-Methodik muss aber für die einzelnen Studien überprüft werden.

Aus der eingeschlossenen Population wird deutlich, dass der spezifische Fokus des Berichtes zwar auf Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko, welche zwischen den Behandlungsoptionen „Active Surveillance“ und „unmittelbarer Behandlung“ wählen können, liegt, zunächst werden durch die verwendete Suchstrategie und den erweiterten Berichts-Fokus aber auch Studien eingeschlossen, welche z.B. operativ gewonnenes Gewebe untersuchen. Im Hinblick auf die überschaubare Zahl an gefundenen Studien und die diversen Anwendungsbereiche des Prolaris®-Tests ist dieses Vorgehen zwar methodisch inkonsequent aber verständlich.

Aus unserer Sicht positiv und methodisch angemessen ist, dass im BCBS-Bericht für die Bewertung des klinischen Nutzens explizit **ein Vergleich** mit einer etablierten Entscheidungsstrategie (im Bericht „clinical criteria“ genannt) gefordert wird, um den „incremental value“ (Mehrwert) des Prolaris®-Test zu bestimmen. Der „comparator“ wird unserer Ansicht nach an einer Stelle im HTA-Bericht von den BCBS-Autoren methodisch unpräzise als „Active Surveillance“ bezeichnet, gemeint ist nach unserer Einschätzung aber ein Vergleich der (ergänzend zu etablierten Entscheidungskriterien) auf Basis des Prolaris®-Tests ausgesprochenen Therapieempfehlung mit der auf Basis der etablierten Kriterien (alleine), welche derzeit Voraussetzung für eine Therapieentscheidung für eine Active Surveillance sind, ausgesprochenen Therapieempfehlung.

Aus Verweis auf Pepe et al. [24] ist zu entnehmen, dass **Wechselwirkungs-/Interaktions-Designs** bei der Studienselektion berücksichtigt wurden. Zudem wurden spezifische Anforderungen an prospektiv-retrospektive Designs angelegt, die unseren **Qualitäts-Anforderungen** entsprechen.

6 Bewertung der BCBC-Ergebnisse zum Prolaris® Test

6.1 Ergebnisse zum Prolaris®-Test

6.1.1 Studienselektion

Tabelle 2 liefert eine Übersicht über die identifizierten Studien für die einzelnen Fragestellungen im verwendeten „Analytical Framework“. Für Prolaris® erfüllte **keine Publikation** die BCBS-Vorraussetzungen für die Fragestellungen nach dem **klinischen Nutzen** und **keine Studie** konnte für die Bewertung der **analytischen Validität** herangezogen werden. Nur für die Beurteilung der **klinischen Validität (prognostische Güte)** lagen bewertbare Studienergebnisse vor.

Tabelle 2: Im Ergebnisteil des HTA-Berichtes identifizierte Studien für den Test Prolaris® (RR=Rezidivrisiko, CSS=krebsspezifisches Überleben, OS=Gesamtüberleben).

	n = identifizierte Studien	Autor	Studientyp, Einschluss	Endpunkt
Analytische Validität	1	FDA MAQC Project	(ausgeschlossen)	-
Klinische Validität (prognostische Güte)	5	Cuzick 2012	Kohorte,	CSS
		Cuzick 2011	Kohorte, (ausgeschlossen)	RR, CSS
		Cooperberg 2013	Kohorte, (ausgeschlossen)	RR
		Freedland 2013	Kohorte, (ausgeschlossen)	RR
		Bishoff 2014	Kohorte, (ausgeschlossen)	RR
Klinischer Nutzen	2	Crawford 2014	(ausgeschlossen)	Änderung der Therapieentscheidung
		Shore 2014	(ausgeschlossen)	Änderung der Therapieentscheidung

6.1.2 Analytische Validität

Es wurde keine direkte Evidenz für die analytische Validität des Prolaris®-Tests gefunden. Es wurden zunächst Daten aus dem FDA-gesponsorten „Microarray Quality Control Project (MAQC)“ berücksichtigt, in welchem die sogenannten „Taqman“ RT-PCR Plattformen, welche auch dem Prolaris®-Test zugrunde liegen, evaluiert wurden. Da in diesem Projekt aber andere Gene und Referenzgene untersucht wurden und andere DNA verwendet wurde, werden die Daten von den BCBS-Autoren als nicht übertragbar gewertet. Die Autoren stellen insbesondere die Vergleichbarkeit zu einer aus Biopsien gewonnenen DNA in Frage.

Abschließend ziehen die Autoren die Schlussfolgerung, dass für die Bewertung der analytischen Validität von Prolaris® keine bewertbare Evidenz vorliegt.

6.1.3 Klinische Validität (Prognostische Güte)

Es wurden von den BCBS-Autoren insgesamt 5 Studien identifiziert, eine bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Entscheidung für/gegen Active Surveillance anhand diagnostischer Biopsie“, welches relevant für den BCBS HTA-Berichtes ist.

Die Studie von Cuzick et al. (2012) [10] wird eingeschlossen, da sie das Risiko für Tod aufgrund von Prostatakrebs (CSS=krebsspezifisches Überleben) innerhalb von 10 Jahren nach Erstdiagnose und den CCP-Score anhand von Biopsiegewebe in Bezug auf seinen Mehrwert zu klinischen Risikofaktoren untersucht. Die BCBS-Autoren betonen aber, dass die Daten nicht für den Nachweis des **klinischen Nutzens** genügen. Zudem bewerten sie auch die vorliegende Evidenz für den Nachweis der **klinischen Validität** als unzureichend.

In der Studie von Cuzick [9] wurden 349 Patienten aus 6 Tumorregistern in Großbritannien eingeschlossen. Die Studie untersuchte ob ein kombinierter Risikoscore (basierend auf dem CCP-Score und klinischen Risikofaktoren, u.A. PSA und Gleason Score) gegenüber den klinischen Risikofaktoren alleine über eine verbesserte prognostische Güte (Vorhersage von 10-Jahres-CSS) verfügt. Die RNA wurde aus Gewebeproben/Tumorzellen isoliert, welche von archivierten Biopsieproben mittels Mikro-Dissektion isoliert wurden. Die Patienten wurden wie folgt ausgewählt: aus 6 Registern wurden 776 Patienten ausgewählt, die mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mittels Nadelbiopsie zwischen 1990 und 1996 diagnostiziert und danach konservativ⁶ behandelt wurden. Patienten, die in Folge einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden, oder innerhalb von 6 Monaten Metastasen bildeten, wurden ausgeschlossen. Die Originalbiopsieproben wurden im Rahmen der Studie erneut nach der aktuellen Gleason-Klassifikation bewertet. Von den 776 Patienten verfügten 349 erstens über die erforderlichen vollständigen Baseline- und Follow-Up-Informationen und es gelang zweitens anhand des Materials einen CCP Score zu berechnen.

In der Studie von Cuzick [10] wird die Assoziation des CCP-Scores mit dem krebsspezifischen Überleben (10-Jahres Zeitraum) anhand von Hazard Ratios aus univariaten und multivariaten Cox proportional Hazards Modellen und anhand von Kaplan-Meier Analysen dargestellt. In diese Modelle ging der CCP-Score als stetige Größe ein, eine Kategorisierung des CCP-Scores in hoch/niedrig (Im Sinne von: Empfehlung für/gegen Active Surveillance) erfolgte nicht.

Die Studie beinhaltet die retrospektive Identifizierung der Patienten von Tumorregistern, was nicht den vom BCBS angelegten Kriterien nach Pepe et al. [24] (PRoBE-Kriterien) für die Evaluation von Biomarkern entspricht. Die BCBS-Autoren betonen (wie auch Cuzick et al. [10] selbst), dass aufgrund der geringen Todesraten größere Studien für den Nachweis der klinischen Validität notwendig sind. Zudem bewerten die Autoren der BCBS die in Cuzick et al. [10] verwendeten Hazard Ratios als nicht ausreichend und fordern für den Nachweis der prognostischen Güte/klinischen Validität als Minimum sogenannte „Reclassification tables“. Die Autoren betonen außerdem, dass die Population in Cuzick et al. [10] auch Patienten mit höherem Risiko beinhaltet, welche nach den aktuellen Empfehlungen nicht für eine Active Surveillance in Frage kämen. Zudem betonen die Autoren des BCBS (und auch Cuzick et al. [10] selbst), dass die Biopsiemethodik und die Auswahl/Dissektion der analysierten Gewebestücke aus dem eingebetteten Biopsiematerial nicht dem heutigen Standardvorgehen entspricht. Für die derzeit üblichen 10 bis 12 Biopsieproben ist aus Sicht der Autoren ein standardisierter Prozess

⁶ Es geht weder aus der Originalpublikation von Cuzick (2012) [10] noch aus dem BCBS-Bericht hervor, wie die „konservative“ Behandlung konkret durchgeführt wurde und inwieweit diese der (heute durchgeführten) Active Surveillance entspricht.

erforderlich, in dem auf Basis von mehreren Biopsieproben ein Genexpressionsprofil bestimmt wird, um die Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit des Testes abzusichern.

Die anderen 4 gefundenen und im Ergebnisteil des BCBS-Berichtes kurz dargestellten Studien werden als nicht passend für das Anwendungsgebiet „Entscheidung für/gegen Active Surveillance anhand diagnostischer Biopsie“ beurteilt. Die Studie von Cuzick et al. (2011) [11] enthält 2 Datensätze, die aber beide nicht dem im BCBS-Bericht untersuchten Anwendungsbiet/klinischen Kontext entsprechen. Ein Datensatz sagt zwar das krebsspezifische Überleben (CSS) unter Active Surveillance voraus, aber hier wurde das Gewebe mittels transurethraler Resektion der Prostata (TURP) gewonnen, in dem anderen Datensatz dieser Studie wurde das postoperative biochemische Rezidiv vorhergesagt und das analysierte Gewebe stammt aus dem Prostatektomiepräparat. In der Studie von Cooperberg [7] soll der Prolaris®-Test ebenfalls das Risiko für ein Rezidiv (als biochemisches Rezidiv definiert) nach einer erfolgten Prostatektomie vorhersagen, das analysierte Gewebe stammt auch hier aus dem Prostatektomiepräparat. Freedland [15] analysierten zwar Gewebe aus der diagnostischen Biopsie, sagen aber das Risiko für ein Rezidiv (als biochemisches Rezidiv definiert) vorher, die Behandlung erfolgte aber mittels externer kurativer Strahlentherapie (external beam radiation therapy, EBRT). Bishoff [3] analysierten ebenfalls zwar Gewebe aus einer diagnostischen Biopsie, aber die Patienten der Studie wurden in Folge einer radikalen Prostatektomie unterzogen und der Test soll das postoperative Risiko für ein Rezidiv (als biochemisches Rezidiv definiert) vorhersagen. Die BCBS-Autoren erwähnen, dass diese Publikation Evidenz dafür liefern könnte, dass der Prolaris®-Test Patienten mit höherem Risiko identifizieren kann, für die eine Prostatektomie alleine nicht ausreichend ist. Die Autoren des BCBS-Berichtes merken abschließend an, dass auch Cooperberg [7] und Cuzick 2012/2011 [10];[11] zustimmen, dass der primäre Anwendungsbereich des Prolaris®-Test die Identifikation von „niedrig-Risiko“-Patienten ist, welche für eine Active Surveillance geeignet sind und mittels Biopsie diagnostiziert werden können.

Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass für die Bewertung der klinischen Validität von Prolaris® eine bewertbare Studie vorliegt, diese aber für den Nachweis der klinischen Validität (prognostischen Güte) nicht ausreichend ist.

6.1.4 Klinischer Nutzen

Für die Bewertung des klinischen Nutzens wurden zunächst 2 Studien [8];[27] für Prolaris® identifiziert, diese Studien sind Studien zur Beeinflussung von klinischen Entscheidungen durch das Testergebnis (Decision Impact Studien). Die Autoren bewerten die Evidenz aus diesen sogenannten Decision Impact Studien als grundsätzlich unzureichend für den Nachweis des klinischen Nutzens und analysieren diese Studien nicht im Detail.

Die Autoren ziehen die Schlussfolgerung, dass für die Bewertung des klinischen Nutzens von Prolaris® keine bewertbare Studie vorliegt. Es wurde keine ausreichende Evidenz für den klinischen Nutzen der Anwendung des Prolaris®-Tests gefunden.

6.1.5 Diskussion und Ausblick der Autoren des BCBS Berichtes

Es wurde keine Studie zum Nutzen bzw. Zusatznutzen gefunden. Auch eine Evidenzkette („linked evidence“) konnte nicht gebildet werden.

Die Autoren unterstreichen die grundsätzliche Notwendigkeit der Entwicklung von Biomarkern zur Vorhersage des Progressionsrisikos (oder Indolenz) beim Prostatakarzinom.

Die Autoren äußern drei grundsätzliche Zweifel an den bisher verfügbaren Genexpressionstests für die Risikoabschätzung beim Prostatakarzinom: Erstens beruht die Auswahl der Gene in den Tests nur auf pathophysiologischen Annahmen und es liegen im Gegensatz zu z.B. Brustkrebs beim Prostatakarzinom keine Daten über eine Phänotyp-Genotyp-Beziehung vor. Zweitens bemängeln sie die hohe Fehleranfälligkeit der den Tests zugrundeliegenden Messmethodik und fordern eine Qualitätskontrolle. Die unsicheren Variablen, welche aus ihrer Sicht das Testergebnis grundsätzlich beeinflussen können, sind die

- Größe und Qualität des Biopsates
- Fixierungszeit und -methode
- Lagerungszeit und „aging effect“ der Proben
- Mikrodissektion und Auswahl der Proben
- RNA Extraktionsmethode und -qualität
- cDNA Reaktion

Drittens haben die Autoren grundsätzlich Bedenken gegenüber der Aussagekraft der sog. „core-extended“ Biopsie und ihrer Eignung zur Repräsentation der Tumorbiologie.

In Bezug auf grundsätzlich und zukünftig erforderliche Studien zum Nachweis des klinischen Nutzens sagen die Autoren, dass eine prospektive randomisierte Studie wegen des erforderlichen Zeitraums von mindestens 10 Jahren wahrscheinlich nicht durchgeführt werden wird. Stattdessen könnten aber archivierte Proben von prospektiven, randomisierten Studien in Übereinstimmung mit den Kriterien für Biomarkerstudien von Pepe [24] und Simon [30] durchgeführt werden. Als Studien mit einer entsprechend relevanten Patientenpopulation werden z.B. der PIVOT- und der ERSPC-Trial genannt.

6.2 Bewertung des BCBS-Berichtes in Bezug auf Prolaris®

Die Schlüssel-Fragestellung des BCBS-Berichtes entspricht der im deutschen Versorgungskontext relevanten Fragestellung nach dem Zusatznutzen des Prolaris®-Tests beim Prostatakarzinom.

Methodisch ist aus unserer Sicht die vom BCBS vorgenommene Fokussierung auf *einen* Anwendungsbereich sinnvoll. Der gewählte Anwendungsbereich/klinische Kontext entspricht dem auch im deutschen Versorgungskontext primär relevanten Anwendungsbereich des Prolaris®-Tests als Entscheidungshilfe für oder gegen eine Empfehlung für eine Active Surveillance beruhend auf der Analyse von Gewebe, welches durch eine diagnostische Biopsie (Stanzbiopsie) gewonnen wird.

Es besteht keine grundsätzliche Unsicherheit darüber, ob der Studienpool (für den positiven Nachweis des klinischen Nutzens⁷) und für den Nachweis der klinischen Validität (prognostischen Güte) vollständig ist, da alle vom Hersteller an den MDS herangetragenen als Publikation veröffentlichten Studien und alle dem GKV-SV vorliegenden Studien im HTA-Bericht der BCBS berücksichtigt wurden (Tabelle 3). Zusätzlich liegen dem MDS zwei Posterveröffentlichungen vor (vom Hersteller an den MDS übermittelt), welche aber für die Bewertung des klinischen Nutzens im relevanten Anwendungsbereich (Entscheidung für/gegen Active Surveillance anhand diagnostischer Biopsie) nicht relevant sind. Das Poster von Cuzick et al. 2014 [9] bezieht sich ausschließlich auf die prognostische Güte im „Watchful

⁷ Dass Studien vorliegen, welche den klinischen Nutzen von Prolaris® widerlegen bzw. den klinischen Schaden von Prolaris® nachweisen, ist nach unserer Einschätzung grundsätzlich möglich, aber aufgrund der nach unserer Einschätzung qualitativ guten Literaturrecherche des BCBS unwahrscheinlich.

waiting“-Anwendungsbereich und das Poster von Cooperberg et al. 2014 [6] auf die Vorhersage des Rezidivrisikos nach radikaler Prostatektomie.

Tabelle 3: Dem MDS vorliegende Studien zu Prolaris® (aus Herstellerunterlagen) und Berücksichtigung im HTA-Bericht der BCBS (Prognose von Rezidivrisiko (RR), Gesamtüberleben (OS) und/oder krebspezifischem Überleben (CSS), Transurethrale Resektion der Prostata (TURP), External-Beam-Radiotherapie (EBRT))

Publikation	Typ	Inhalt	Quelle des Tumorgewebe	Therapie	Vorhersage von	Endpunkt	im BCBS HTA-Bericht	vorliegende Herstellerunterlagen (MDS)	vorliegende Herstellerunterlagen (GKV-SV)
Cuzick 2012	Publikation	Prognostische Güte	Biopsie	Konservative Behandlung	CSS, OS	-	x	x	x
Cuzick 2011	Publikation	Prognostische Güte	TURP	Konservative Behandlung	CSS	-	x	x	x
	Publikation	Prognostische Güte	Radikale Prostatektomie	Radikale Prostatektomie	RR	-	x	x	x
Cooperberg 2013	Publikation	Prognostische Güte	Radikale Prostatektomie	Radikale Prostatektomie	RR	-	x	x	x
Freedland 2013	Publikation	Prognostische Güte	Biopsie	EBRT	RR	-	x	x	x
Bishoff 2014	Publikation	Prognostische Güte	Biopsie	Radikale Prostatektomie	RR und Metastasenbildung	-	x	x	x
Crawford 2014	Publikation	Decision Impact	Biopsie	mehrere	-	Änderung Therapieentscheidung	x	x	x
Shore 2014	Publikation	Decision Impact	Biopsie	mehrere	-	Änderung Therapieentscheidung	x	x	-
Cooperberg 2014	Poster	Prognostische Güte	Biopsie, Radikale Prostatektomie	Radikale Prostatektomie	RR	-	-	x	-
Cuzick 2014	Poster	Prognostische Güte	Biopsie	Watchful Waiting	CSS	-	-	x	-

Aus unserer Sicht positiv und methodisch angemessen ist, dass im BCBS-Bericht für die Bestimmung des klinischen Nutzens ein Vergleich mit einer etablierten Entscheidungsstrategie (klinische Kriterien) gefordert wird. Diese Forderung nach einer vergleichenden Nutzenbewertung führt aber nicht dazu, dass Studien, welche von Herstellerseite für den Nachweis des klinischen Nutzens von Prolaris® herangezogen wurden, von der Analyse ausgeschlossen werden.

Wir teilen zudem die Einschätzung der BCBS-Autoren, dass die für Prolaris® vorliegenden Studien ([27];[8]) zur Beeinflussung therapeutischer Entscheidungen durch das Testergebnis (Decision Impact) für den Nachweis des klinischen Nutzens nicht geeignet sind. **Abschließend teilen wir die Bewertung**

der BCBS-Autoren, dass keine Studien für die direkte (und positive) Bewertung des klinischen Nutzens des Prolaris®-Test vorliegen.

In Bezug auf die Bewertung der **klinischen Validität/prognostischen Güte** des Prolaris®-Tests teilen wir die Bewertung der BCBS-Autoren, dass für den relevanten Anwendungsbereich (Entscheidungshilfe für oder gegen eine für eine Active Surveillance) eine Studie vorliegt.

Die Autoren des BCBS-Berichtes bewerten die vorliegenden Daten von Cuzick et al. (2012) [10] in Form von Hazard-Ratios als alleinige Messgröße als nicht ausreichend für die Bewertung der klinischen Validität (prognostische Güte). Sie fordern als ein Minimum Daten in Hinblick auf die Reklassifikation.

In ihrem TEC Assessment vom Oktober 2014 [4] zu Genexpressionstests beim Mammakarzinom (Entscheidung für/gegen adjuvante Chemotherapie) gehen die BCBS-Autoren ausführlicher auf ihre methodischen Anforderungen in Bezug auf die Bewertung der klinischen Validität ein. Aus ihrer Sicht ist für die Beurteilung von neuen Prognose-Biomarkern oder -Tests eine Beurteilung der Diskrimination und der Genauigkeit notwendig [31];[23];[17]. Die Analyse mittels Hazard Ratios oder Odd Ratios beweist ihrer Ansicht nach zwar die grundsätzliche Assoziation von Testergebnis und (vorhergesagtem) Endpunkt, weist aber nicht die verbesserte Diskriminationsfähigkeit des Testes in Bezug auf individuelle Patienten gegenüber dem derzeitigen Standard nach. Die BCBS-Autoren verweisen auf die Veröffentlichungen von Simon (2006) [29] und Pepe (2004) [25]. Reklassifikationsansätze wie „Net reclassification improvement“ berücksichtigen aus ihrer Sicht demgegenüber, wie genau der Test Patienten gegenüber dem bisherigen Vorgehen in bestimmte Risikogruppen klassifiziert. Der Vorteil dieses Ansatzes ist aus Sicht der BCBS-Autoren, dass er berücksichtigt, dass die Konsequenzen für falsch positiv und falsch negativ klassifizierte Patienten unterschiedlich sein können (Verweis auf [22]).

Wir teilen die Einschätzung der Autoren, dass Unsicherheit bezüglich der Eignung verschiedener Messgrößen und Ansätze zur Beurteilung der prognostischen Güte besteht. Aus unserer Sicht muss die Eignung verschiedener Messgrößen für die Bewertung der klinische Validität in Zukunft näher untersucht werden.

Die BCBS-Autoren kritisieren weitere Punkte an der Studie von Cuzick (2012) [10]. Eine Verzerrung der Studienergebnisse ist aus ihrer Sicht grundsätzlich möglich, da die Patienten retrospektiv von Tumorregistern identifiziert wurden, was nicht den von den BCBS-Autoren angelegten PROBE-Kriterien [24] entspricht. Zudem bemängeln die Autoren, dass die Population nicht mit der Population übereinstimmt, welche nach heutigen Kriterien einer Active Surveillance zugeführt werden sollte. Darüber hinaus schlussfolgern die Autoren, dass aufgrund der geringen Todesraten in der Cuzick-Studie (2012) [10] weitere und größere Studien erforderlich sind. Unklarheit besteht zudem aus Sicht der Autoren darüber, ob die Art der Gewebeprobengewinnung auf das heutige Standardvorgehen übertragbar ist. Wir teilen die Bedenken der BCBS-Autoren, zudem besteht nach unserer Einschätzung Unsicherheit darüber, in wie weit die in der Cuzick-Studie (2012) [10] nicht detailliert beschriebene „konservative Behandlung“ der Active Surveillance entspricht bzw. in wie weit die Ergebnisse auf die in Deutschland derzeit durchgeführte Form der Active Surveillance anwendbar sind.

Insgesamt betrachtet teilen wir die Kritikpunkte und Bedenken der BCBS-Autoren bezüglich der Cuzick-Studie (2012) [10] und die Schlussfolgerung, dass die Daten für den Nachweis der prognostischen Güte nicht ausreichend sind.

Nach unserer Einschätzung können unter sehr speziellen Voraussetzungen Ergebnisse zur prognostischen Güte ausreichend sein, um auf einen Nutzen des molekulardiagnostischen Tests zu

schließen. In der Publikation von Cuzick et al. (2012) [10] wird erwähnt, dass der CCP-Score des Prolaris®-Tests nicht in der Lage ist, eine klinisch signifikante Gruppe zu identifizieren, welche über ein 10-Jahres-Risiko für Tod (durch Prostatakrebs) von unter 5% verfügt. Dies lässt darauf schließen, dass 5% eine klinisch akzeptierte Schwelle sein könnte, ab der eine Active Surveillance aus klinischer Sicht empfohlen werden kann. Falls in Zukunft neue Studien diese Schwelle adressieren, sollte mit Klinikern diskutiert werden, ob die Schwelle grundsätzlich und in ihrer Höhe im deutschen Versorgungskontext anwendbar ist. Zudem muss der Vergleich der Reklassifikation/Diskordanz in Bezug auf die auf dem Prolaris®-Testergebnis beruhende Therapieempfehlung im Vergleich zu der auf Basis der bisherigen Prognosestrategie ausgesprochenen Therapieempfehlung erfolgen.

Wir teilen die **grundsätzlichen Bedenken der BCBS-Autoren** gegenüber Biopsie und Qualitätskontrolle und Standardisierung der dem Test zugrundeliegenden Gewebeproben.

7 Fazit

7.1 Fazit zur Methodik des BCBS-Berichtes

Der von der BCBS geforderte Vergleich mit einer etablierten Entscheidungsstrategie bestätigt unsere Methodik der vergleichenden Nutzenbewertung. Außerdem bestätigt die Methodik des BCBS-Berichtes unsere Forderung, dass für die Bewertung eines molekulardiagnostischen Tests der jeweilige Test separat in jedem seiner möglichen Anwendungsgebiete (z.B. Prognose des Progressionsrisikos/Gesamtüberlebens, Prognose des Rezidivrisikos) und der Therapieentscheidungssituation (für/gegen Active Surveillance, für/gegen Weiterführung der Active Surveillance, für/gegen Durchführung einer adjuvanten Therapie nach radikaler Prostatektomie) im Hinblick auf seinen patientenrelevanten Nutzen evaluiert werden muss. Dabei zeigen der BCBS-Bericht und die vorliegende Evidenz deutlich, dass zudem der jeweilige klinische Kontext (diagnostisch/präoperativ/postoperativ) und der Ursprung des analysierten Gewebes (Biopsie vs. Resektat aus Prostatektomie) berücksichtigt werden muss.

7.2 Fazit zu Prolaris

Für den Einsatz des Prolaris®-Tests bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem oder intermediärem Risiko im Anwendungsbereich „Entscheidung für/gegen Active Surveillance anhand diagnostischer Biopsie“ liegen Daten zur prognostischen Güte und zur Beeinflussung der therapeutischen Entscheidungen durch das Testergebnis vor. Diese aber für den Nachweis des klinischen Nutzens nicht ausreichend.

Die vorliegenden Daten zur prognostischen Güte sind zudem nicht ausreichend für den Nachweis der vorhandenen prognostischen Güte des Prolaris®-Tests und den Nachweis seiner überlegenen prognostischen Güte gegenüber der etablierten klinischen Prognose- bzw. Entscheidungsstrategie.

8 Literaturverzeichnis

1. TNM Classification of malignant tumours. 7th Edition. Sobin, L.H., Gospodarowicz, M.K., Wittekind, C. (Hrsg.), Hoboken: Wiley-Blackwell. 2009
2. Bastian, P.J., Carter, B.H., Bjartell, A., Seitz, M., Stanislaus, P., Montorsi, F., Stief, C.G., Schroder, F. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol*, 2009; 55 (6): 1321-1330
3. Bishoff, J.T., Freedland, S.J., Gerber, L., Tennstedt, P., Reid, J., Welbourn, W., Graefen, M., Sangale, Z., Tikishvili, E., Park, J., Younus, A., Gutin, A., Lanchbury, J.S., Sauter, G., Brawer, M., Stone, S., Schlomm, T. Prognostic utility of the cell cycle progression score generated from biopsy in men treated with prostatectomy. *J Urol*, 2014; 192 (2): 409-414
4. BlueCross BlueShield Association. Gene expression profiling in women with lymph node-negative breast cancer to select adjuvant chemotherapy. *Technol Eval Cent Assess Program*, 2014; 29 (3)
5. Bott, S.R., Birtle, A.J., Taylor, C.J., Kirby, R.S. Prostate cancer management: (1) an update on localised disease. *Postgrad Med J*, 2003; 79 (936): 575-580
6. Cooperberg, M.R., Freedland, S.J., Schlomm, T., Reid, J.E., Stone, S., Brawer, M.K. MP79-19. Predicting radical prostatectomy outcome among men who upgrade from clinical gleason 6 to pathologic gleason 7. 2015; American Urological Association Annual Meeting May 20, 2014, Orlando, FL
7. Cooperberg, M.R., Simko, J.P., Cowan, J.E., Reid, J.E., Djalilvand, A., Bhatnagar, S., Gutin, A., Lanchbury, J.S., Swanson, G.P., Stone, S., Carroll, P.R. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *J Clin Oncol*, 2013; 31 (11): 1428-1434
8. Crawford, E.D., Scholz, M.C., Kar, A.J., Fegan, J.E., Haregewoin, A., Kaldate, R.R., Brawer, M.K. Cell cycle progression score and treatment decisions in prostate cancer: results from an ongoing registry. *Curr Med Res Opin*, 2014; 30 (6): 1025-1031
9. Cuzick, J. Combined Analysis of an RNA cell cycle progression (CCP) score for predicting prostate cancer death in two conservatively managed needle biopsy cohorts. *Ann Oncol*, 2014; 25 (Suppl 4): iv268
10. Cuzick, J., Berney, D.M., Fisher, G., Mesher, D., Moller, H., Reid, J.E., Perry, M., Park, J., Younus, A., Gutin, A., Foster, C.S., Scardino, P., Lanchbury, J.S., Stone, S. Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer*, 2012; 106 (6): 1095-1099
11. Cuzick, J., Swanson, G.P., Fisher, G., Brothman, A.R., Berney, D.M., Reid, J.E., Mesher, D., Speights, V.O., Stankiewicz, E., Foster, C.S., Moller, H., Scardino, P., Warren, J.D., Park, J., Younus, A., Flake, D.D., Wagner, S., Gutin, A., Lanchbury, J.S., Stone, S. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol*, 2011; 12 (3): 245-255
12. D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G.A., Tomaszewski, J.E., Renshaw, A.A., Kaplan, I., Beard, C.J., Wein, A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Am Med Assoc*, 1998; 280 (11): 969-974
13. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur

- Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 3.1.2014; AWMF Registernummer 043/022OL
14. Eichler, K., Hempel, S., Wilby, J., Myers, L., Bachmann, L.M., Kleijnen, J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*, 2006; 175 (5): 1605-1612
 15. Freedland, S.J., Gerber, L., Reid, J., Welbourn, W., Tikishvili, E., Park, J., Younus, A., Gutin, A., Sangale, Z., Lanchbury, J.S., Salama, J.K., Stone, S. Prognostic utility of cell cycle progression score in men with prostate cancer after primary external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013; 86 (5): 848-853
 16. Gospadarowicz, M.K. Urologische Tumoren: Prostata. In: TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Edition. Wittekind, C., Meyer, H.J. (Hrsg.), Weinheim: Wiley-VCH. 2010; 229-233
 17. Hlatky, M.A., Greenland, P., Arnett, D.K., Ballantyne, C.M., Criqui, M.H., Elkind, M.S., Go, A.S., Harrell, F.E., Jr., Hong, Y., Howard, B.V., Howard, V.J., Hsue, P.Y., Kramer, C.M., McConnell, J.P., Normand, S.L., O'Donnell, C.J., Smith, S.C., Jr., Wilson, P.W. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2009; 119 (17): 2408-2416
 18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. 2014; Version 4.2 vom 18.06.2014
 19. Klotz, L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol*, 2005; 23 (32): 8165-8169
 20. Klotz, L., Zhang, L., Lam, A., Nam, R., Mamedov, A., Loblaw, A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2010; 28 (1): 126-131
 21. Lijmer, J.G., Bossuyt, P.M. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol*, 2009; 62 (4): 364-373
 22. Pencina, M.J., D'Agostino, R.B., Sr., D'Agostino, R.B., Jr., Vasan, R.S. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*, 2008; 27 (2): 157-172
 23. Pencina, M.J., D'Agostino, R.B., Pencina, K.M., Janssens, A.C., Greenland, P. Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models. *Am J Epidemiol*, 2012; 176 (6): 473-481
 24. Pepe, M.S., Feng, Z., Janes, H., Bossuyt, P.M., Potter, J.D. Pivotal evaluation of the accuracy of a biomarker used for classification or prediction: standards for study design. *J Natl Cancer Inst*, 2008; 100 (20): 1432-1438
 25. Pepe, M.S., Janes, H., Longton, G., Leisenring, W., Newcomb, P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol*, 2004; 159 (9): 882-890
 26. Sargent, D.J., Conley, B.A., Allegra, C., Collette, L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol*, 2005; 23 (9): 2020-2027
 27. Shore, N., Concepcion, R., Saltzstein, D., Lucia, M.S., van, B.A., Welbourn, W., Lewine, N., Gustavsen, G., Pothier, K., Brawer, M.K. Clinical utility of a biopsy-based cell cycle gene expression assay in localized prostate cancer. *Curr Med Res Opin*, 2014; 30 (4): 547-553
 28. Simon, R. Roadmap for developing and validating therapeutically relevant genomic classifiers. *J Clin Oncol*, 2005; 23 (29): 7332-7341

29. Simon, R. Development and evaluation of therapeutically relevant predictive classifiers using gene expression profiling. J Natl Cancer Inst, 2006; 98 (17): 1169-1171
30. Simon, R.M., Paik, S., Hayes, D.F. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. J Natl Cancer Inst, 2009; 101 (21): 1446-1452
31. Steyerberg, E.W., Pencina, M.J., Lingsma, H.F., Kattan, M.W., Vickers, A.J., Van, C.B. Assessing the incremental value of diagnostic and prognostic markers: a review and illustration. Eur J Clin Invest, 2012; 42 (2): 216-228