Standardarbeitsanweisung

SOP_All_B735_de_AA04

Klinische Bewertung des CTR-Tests®

Ziel:

Ziel der Literaturbewertung ist die Prüfung der Sicherheit und Leistungsfähigkeit des CTR-Tests.

Geltungsbereich / Verantwortlichkeiten:

Produkt CTR-Test / Entwicklungsleitung

Version:

20220328194712

Grund der Änderung:

Regelmäßige Aktualisierung

Gesamtseitenzahl:

26

Digitale Unterschriften:

Ersteller, Prüfer und Freigebende Person müssen Dokument für Freigabe signiert haben.

Eigentum:

Dieses Dokument ist Eigentum der TherapySelect.

Inhaltsverzeichnis

1 Ergebnis....3
1.1 Zusammenfassung....3
1.2 Allgemeines....3
2 Vorgehensweise....4
2.1 Ziel der klinischen Bewertung....4
2.2 Arten der Studien....4
2.3 Ermittlung der Daten....4
2.4 Beachtete Anforderungen bei der Durchführung der klinischen Bewertung....4
2.5 Maßgeblichkeit der Literatur....5
2.6 Bewertung der Eignung der Literatur....5
2.7 Maßgeblichkeit der Daten....5
2.8 Bewertung Klinischer Daten....5
3 Kritische Auswertung der Literatur....6
3.1 Allgemeines....6
3.2 Leistungsbewertungsprüfung – Korrelation von Testergebnis mit dem klinischen Ansprechen....6
3.3 Kosten/Nutzen-Studie....8
3.4 Korrelation von Testergebnis mit progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS)....9
3.4.1 Studien zu Mammakarzinom (Breast CA)....10
3.4.2 Studien zu Eierstockkarzinom (Ovarian CA)....11
3.4.3 Studien zum Gliom (Glioma)....13
3.4.4 Studien zum Lungenkarzinom....13
3.5 Verlängerung der Überlebenszeit durch CTR-Testergebnis-dirigierte Chemotherapie....14
3.6 Bewertung von Kombinationstherapien....15
3.7 Prognosen mit dem CTR-Test....17
3.8 Einfluss von Tumorheterogenität auf das CTR-Testergebnis....18
3.9 Machbarkeitsstudien und Subgruppenanalysen mit dem CTR-Test....19
3.10 Kritische Auswertung / Schlussfolgerungen der Literatur....19
4 Neueste Publikationen....21
5 Literaturauflistung....22
5.1 Klinische Studien....22
5.2 Validierungsstudien....24
6 Erklärung der Verfasser(innen)....26

1 Ergebnis

1.1 Zusammenfassung

Aufgrund der umfassenden klinischen Bewertung kommen wir zu folgenden Schussfolgerungen:

- Das Produkt hat einen Nutzen für den Endverbraucher.
- Alle erkannten Risiken stehen im Einklang mit dem Nutzen (siehe auch Risikomanagement).
- Alle Aspekte der Sicherheit und Leistung des Produktes wurden betrachtet.
- Das Produkt entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft und dem „*State of the Art*“.
- Die zugrundeliegende Literatur ist umfassend und geeignet.

1.2 Allgemeines

Die Klinische Bewertung des **CTR-Tests** wurde auf Grundlage von Erkenntnissen aus veröffentlichter Literatur, klinischen Studien (Anwenderinformationen), Validierungsstudien und langjährigen Erfahrungen erstellt.

Definitionen:

- **Klinische Prüfung / Klinische Studien:** Eine geplante systematische Studie an Versuchspersonen, die vorgenommen wird, um die Sicherheit und/oder Leistungsfähigkeit eines bestimmten Medizinprodukts zu überprüfen
- **Klinischer Prüfplan:** Dokument, in dem Begründung, Ziele, Design und vorgesehene Analysen, Methodik, Monitoring, Durchführung und Berichtsführung der klinischen Prüfung festgelegt sind.
- **Validierungsstudien:** Studien, bei denen der CTR-Test an Patientenproben validiert wurde. Dabei wurden keine weiteren Patientendaten erhoben und mit dem Test korreliert.

Diese klinische Bewertung ist Teil der technischen Dokumentation zum Produkt. Wir erklären die klinische Bewertung für vollständig.

2 Vorgehensweise

Die klinische Bewertung wurde wie folgt geplant:

- Ermittlung der notwendigen Normen
- Ermittlung von Veröffentlichungen
- Auswertung der erhaltenen Informationen

2.1 Ziel der klinischen Bewertung

Ziel der Literaturbewertung ist die Prüfung der Sicherheit und Leistungsfähigkeit des **CTR-Tests**.

2.2 Arten der Studien

Die dem CTR-Test zugrundeliegenden Studien gliedern sich in zwei Arten:

1. Klinische Studien
2. Validierungsstudien

Es ist zu beachten, dass der Test in der englischsprachigen Literatur als *EDR Assay* („*Extreme Drug Resistance Assay*“) bezeichnet wird. Der Name *EDR* ist in den USA als Marke geschützt. Daher benutzen alle Studien aus den USA diese Bezeichnung. Nachdem die Technologie zur TherapySelect transferiert wurde, wurden notwendige Anpassungen an den europäischen Markt durchgeführt. Die Änderung des Produktnamens war eine dieser Änderungen. Der Test wurde in den CTR-Test® („Chemotherapie-Resistenz-Test) geändert und ist eine eingetragene Marke in Europa.

2.3 Ermittlung der Daten

Die erhobenen Daten stammen aus anerkannten wissenschaftlichen Publikationen. Die im eigenen Bereich erhobenen Daten (Eigenstudie und Anwenderstudien) sind in die Gesamtbewertung eingegangen.

2.4 Beachtete Anforderungen bei der Durchführung der klinischen Bewertung

Alle Datenquellen sind angegeben. Bei der Ermittlung der Daten haben wir folgende Quellen ausgewertet:

- Datenbanken (insbesondere PubMed)
- Sonstige Informationen vom Markt

2.5 Maßgeblichkeit der Literatur

Die Literatur wurde von der Geschäftsführung (Entwicklungsleitung) bewertet und für maßgeblich eingestuft oder verworfen.

2.6 Bewertung der Eignung der Literatur

Die Literatur wurde als geeignet eingestuft, da sie alle zu betrachtenden Aspekte enthält wie positive und negative Aussagen. Weiter wurden Standards auf ihre Eignung bewertet (siehe Maßgeblichkeit).

2.7 Maßgeblichkeit der Daten

Die Daten beziehen sich neben allgemeinen Anforderungen auf den speziellen Bereich unseres Medizinproduktes (CTR-Test). Alle erhobenen Daten können als maßgeblich betrachtet werden.
Die Studien beziehen sich direkt auf das Produkt. Aspekte, die sich nicht direkt auf das Produkt beziehen, wurden nur teilweise beachtet. Der Umfang der Daten ist angemessen, da alle sicherheitstechnischen Aspekte betrachtet werden konnten.

2.8 Bewertung Klinischer Daten

- Kriterien der Klinischen Daten
- Direkte Bewertung des Medizinprodukts
- Die Verfasser der Daten sind bekannte Wissenschaftler.
- Die Schlussfolgerungen sind fundiert.
- Die erhobene Literatur entspricht dem „*State of the Art*“ und der medizinischen Praxis.
- Die Quellen sind aktuelle Veröffentlichungen, aktuelle Literatur bzw. Normen und Erlasse.
- Die Entwicklung des „*State of the Art*“ wurde bei der Erstellung berücksichtigt.

3 Kritische Auswertung der Literatur

3.1 Allgemeines

- Die Auswertung der Literatur wurde von der Entwicklungsleitung durchgeführt. Aufgrund seiner Ausbildung und Markterfahrung ist er angemessen qualifiziert.
- Die Beschreibung des Medizinproduktes ist in der Technischen Dokumentation „Produktbeschreibung“ zu finden“.
- Die verfügbaren Daten wurden analysiert, um kritische als auch nicht günstige Aspekte zu bewerten.
- Das Ausmaß der Literatur bezieht sich auf alle festgelegten Aspekte.
- Alle betrachteten Aspekte wurden in der Risikoanalyse nach DIN EN 14971 erfasst, bewertet und soweit möglich minimiert. Die Zweckerfüllung des Produktnamens ist durch die technische Dokumentation bestätigt.
- Die Daten wurden gemäß ihrer Gewichtung ausgewertet. In dem Kapitel 5 Literaturauflistung wurden diese zum leichteren Auffinden chronologisch aufgeführt.
- Die Aufzählung der klinischen Daten wird als „Liste der Veröffentlichungen“ angesehen. Auf weitere Listen wird verzichtet, um die Aktualität zu gewährleisten.

3.2 Leistungsbewertungsprüfung – Korrelation von Testergebnis mit dem klinischen Ansprechen

Die wichtigste klinische Studie für den CTR-Test ist die Publikation von Kern und Weisenthal (1990). In dieser Publikation wurde das Testergebnis mit dem klinischen Ansprechen korreliert und die Art der Auswertung erklärt.

Das Ziel der Arbeit von Weisenthal und Kern war die Überprüfung der Hypothese, dass Resistenzen von Chemotherapien vor der Behandlung mit hoher Präzision durch den CTR-Test durch eine *in vitro* Testung vorhergesagt werden können. Patienten wurde das Tumormaterial operativ entnommen und im Labor ein CTR-Test mit diesen durchgeführt. Damit Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten, musste eine deutliche Tumorerkrankung zurückbleiben und der Patient mit der entsprechenden Chemotherapie behandelt werden, damit die *in vivo* Ansprechrate mit dem *in vitro* Testergebnis verglichen werden konnte. Insgesamt haben 450 Patienten die klinischen und testbedingten Qualitätsanforderungen erfüllt, um in die Studie eingeschlossen zu werden.

Die Erhebung der klinischen Daten und der CTR-Testdaten waren gegenseitig verblindet. Insgesamt 29 % der eingeschlossenen Patienten haben auf die Chemotherapie *in vivo* angesprochen.

Zwei Trennlinien wurden eingezogen, um die CTR-Testergebnisse in drei Gruppen einzuteilen. Die obere Trennlinie liegt bei dem Mittelwert für die Tumorzellhemmung und die untere Trennlinie liegt eine Standardabweichung entfernt unterhalb dieses Mittelwertes. Dadurch wurden die Testergebnisse in drei Gruppen eingeteilt:

1. **Extreme Resistenz (ER) - Gruppe**
   Testergebnisse, die unterhalb der unteren Trennlinie liegen. Tumorzellen sprechen fast überhaupt nicht auf die extrem hohen Expositionen der Chemotherapien *in vitro* an. In dieser Gruppe lagen 127 Patientenproben. Bemerkenswert ist die sehr hohe Übereinstimmung mit dem klinischen Nichtansprechen in dieser Gruppe. Nur ein Patient dieser Gruppe (weniger als ein Prozent) hat auf die Chemotherapie *in vivo* angesprochen.
   Daraus folgt, dass der Test für diese Gruppe eine Spezifität von 99 % für die Identifikation von klinischen (in vivo) Nichtansprechern hat bei einer Sensitivität von 42 %.

2. **Mittlere Resistenz (MR) - Gruppe**
   Testergebnisse, die in der Mitte zwischen den beiden Trennlinien liegen, wurden als Mittlere Resistenz (MR) definiert. Tumorzellen dieser Gruppe sprechen leicht auf die extrem hohen Expositionen der Chemotherapien in vitro an. In dieser Gruppe lagen 101 Patientenproben, von denen 16 (16 %) klinisch (*in vivo)* angesprochen haben.

3. **Schwache Resistenz (SR) - Gruppe**
   Testergebnisse oberhalb der oberen Trennlinie sind als Schwache Resistenz (SR) definiert. In dieser Population waren 222 Patientenproben, von denen 115 (52 %) klinisch auf die Therapie angesprochen haben. Das ist wesentlich höher als die 29 % Ansprechrate der Gesamtpopulation.

Statistische Signifikanz
Für die statistischen Signifikanzberechnungen wurden die klinischen Ansprechraten über der oberen Trennlinie (SR Gruppe) mit den klinischen Ansprechraten unter der oberen Trennlinie verglichen (MR Gruppe zusammengenommen mit der ER Gruppe).
Für die Gesamtpopulation von 450 Patienten ergibt sich dabei ein statistisch höchst signifikanter P-Wert von 10Exp-9.

Subgruppenanalyse
Subgruppenanalysen wurden sowohl zu den verschiedenen Tumorentitäten als auch zu den verschiedenen angewendeten Chemotherapien gemacht.
Die verschiedenen Tumorentitäten, die untersucht wurden, Brustkrebs (48 Fälle), Darmkrebs (113 Fälle), großzelliges Lungenkarzinom (35 Fälle), Melanom (68 Fälle), Ovarialkarzinom (46 Fälle), Sarkom (38 Fälle), Magenkrebs (38 Fälle) und Tumoren unbekannten Ursprungs (34 Fälle) haben bis auf das Sarkom (mit einem P-Wert von nur P = 0,14) alle – als Subgruppe betrachtet – hohe statistische Signifikanz bezüglich der Unterschiede in der Resistenzvorhersage in den verschiedenen Gruppen.
Dasselbe gilt für die Subgruppenanalyse, bei der die Patientenpopulation nach der Verwendung der einzelnen Chemotherapeutika aufgespalten wurden. Die Subgruppen aller einzeln betrachteten Substanzen zeigen hohe statistische Signifikanz bezüglich der Resistenzvorhersage.

Schlussfolgerung

Die Hypothese, dass durch den Einsatz von extremen Expositionen von Substanzen eine hohe Präzision bei der Resistenzvorhersage (99 %) mit dem Chemoresistenz-Test (CTR-Test) erreicht werden kann, wurde durch diese klinische Studie bestätigt. Substanzen, die in vitro Extreme Resistenz (ER) zeigen, sollten *in vivo* vermieden werden, da sie mit einer 99 %igen Wahrscheinlichkeit nicht wirksam sein werden. Zudem sind Schwache Resistenz (SR) Substanzen gegenüber Mittlere Resistenz (MR) Substanzen zu bevorzugen.

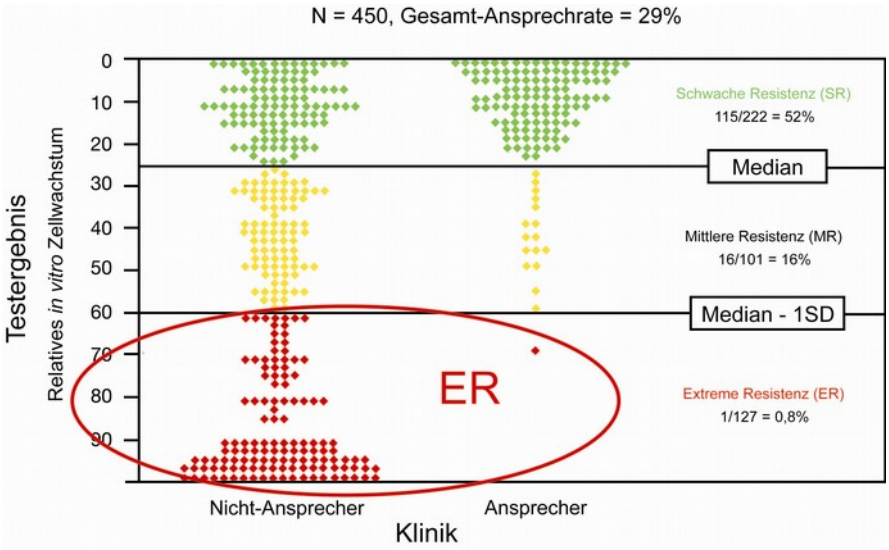


Abbildung 1: Korrelation von Testergebnis mit dem klinischen Ansprechen. Daten aus der Studie von Kern und Weisenthal (1990).

3.3 Kosten/Nutzen-Studie

Um den Kosten/Nutzen des CTR-Tests zu bewerten, wurde von Orr *et al.* (1999) eine klinische Studie zu dem Thema publiziert.

Zielsetzung
Epithelialer Eierstockkrebs ist die vierthäufigste krebsbezogene Todesursache bei Frauen. Das 5-Jahres-Überleben liegt um 25% und neue Versuche in der Behandlung dieser Erkrankung sind wirklich berechtigt. Diese Studie wurde geplant, um die Möglichkeit des Gebrauchs eines in vitro Tests auf Wirkstoffresistenz für eine gerichtete Behandlung nach der zytoreduktiven Chirurgie zu bestimmen. Es wurden Resultate nach einer medianen Verlaufskontrollzeit von 24 Monaten publiziert.

Materialien und Methodik
Es wurden 66 Patientinnen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs durch eine Kombination von zytoreduktiver Chirurgie und Chemotherapie behandelt. Kriterien zum Einbezug der Patientinnen beinhalteten die histologische Bestätigung des epithelialen Eierstockkrebs', das International Federation of Gynecology and Obstectrics (FIGO) Stadium III, keine vorherige Chemo- oder Strahlentherapie, keine koexistierenden Neoplasmen und eine optimale Resterkrankung (<2 cm). Maligne Gewebe der betroffenen Ovarien von jeder Patientin wurden in vitro auf Wirkstoffresistenz getestet und die Chemotherapie individuell anhand der Testresultate ausgerichtet. Auf der Basis des Tests wurden 19 Patienten mit Platin/ Paclitaxel (TP) und 47 mit Platin/ Cyclophosphamid (CP) behandelt.

Ergebnisse
Das Drei-Jahres-Überleben (Kaplan-Meier Abschätzung) betrug 69%; das 95% Konfidenzintervall war 58% bis 80%. Es ergab sich keine Differenz beim 3-Jahres-Überleben zwischen den 19 mit TP (66%) und den 47 mit CP (74%) behandelten Patientinnen. Die Kosteneffektivität der beiden Behandlungsmöglichkeiten wurde bestimmt. Es kostete 4.615 US$, um ein 3-Jahres-Überleben für Patientinnen zu erreichen, die mit CP behandelt wurden, und 17.988 US$, um ein vergleichbares Überleben mit TP zu erreichen. Die Kosteneffektivität der testbasierten Therapie betrug 9.768 US$.

Diskussion
Auf Grund der hohen Wiederkehrrate und des schlechten Langzeitüberlebens von Frauen mit fortgeschrittenem Eierstockkrebs werden verbesserte Therapien für diese Erkrankung benötigt. Nach der chirurgischen Resektion benutzten die Autoren Ergebnisse des CTR-Tests, um die Chemotherapie für Patientinnen in dieser Studie individuell zu selektieren. Obwohl das in dieser Studie erhaltene 3-Jahres-Überleben von 69% im Vergleich zu zuvor publizierten Studien gut erscheint, müssen die Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden. Die Patientinnen wurden nicht randomisiert und Unterschiede in den prognostischen Faktoren, wie Tumorgrad, Patientinnenalter und Leistungsstatus, könnten teilweise das in dieser Studie gefundene höhere Überleben im Vergleich zu zuvor publizierten Studien erklären. Behandlungen entweder mit CP oder TP führten zu einem äquivalenten 3-Jahres-Überleben. Die Kosten um ein 3-Jahres-Überleben mit diesem Protokoll zu erreichen, inklusive des CTR-Tests, betrugen 9.768 US$.

Schlussfolgerung
Die Berücksichtigung der vermiedenen Kosten durch Eliminierung von ineffektiven Behandlungen, unnötige Toxizität und Verlust von Lebensqualität, wird wahrscheinlich die Kosteneffektivität der CTR-Test-basierten Therapie im Vergleich zur konventionellen Therapie erhöhen. Diese Studie legt dar, dass es plausibel ist, einen *in vitro* Test in den klinischen Routineabläufen einzusetzen, um ineffektive Chemotherapeutika zu eliminieren.

3.4 Korrelation von Testergebnis mit progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS)

Eine wichtige Frage, die in weiteren klinischen Studien adressiert wurde, ist die, ob die Behandlung mit ER Substanzen bzw. mit SR Substanzen Auswirkungen auf das Überleben hat.

Diese Frage wurde in folgenden Studien behandelt:

Publikation	**Studienart**	**Tumorentität**
Mehta *et al.* (2001)	retrospektiv	Breast
Holloway *et al.* (2002)	retrospektiv	Ovarian (primary)
Loizzi *et al.* (2003)	retrospektiv	Ovarian (recurrent)
Parker *et al.* (2004)	prospektiv	Glioma (recurrent)
Verleye et al (2008) nur	prospektiv	Ovarian (primary)

Abstract publiziert		
Karam *et al.* (2009)	retrospektiv	Ovarian (primary and recurrent)
Kim *et al.* (2009)	prospektiv	Ovarian (primary)
Matsuo et al (2009)	retrospektiv	Ovarian (primary), Fallopian (primary), Peritoneal (primary)
d'Amato et al (2009)	retrospektiv	Lung (NSCL, Pt-resistent)
Pant *et al.* (2010)	retrospektiv	Ovarian (primary and recurrent) I.P.

Tabelle 1: Auflistung der Publikationen, die eine Korrelation von Testergebnis mit progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) zeigen.

Nachfolgend werden die Daten für die einzelnen Tumorentitäten besprochen.

3.4.1 Studien zu Mammakarzinom (Breast CA)

Die Studie von Mehta et al (2001) ist die einzige, die sich mit der Tumorentität beschäftigt und zu dem Schluss kommt, dass sowohl das PFS und OS signifikant mit den CTR-Testergebnissen korreliert.

Zielsetzung

Bestimmung der Assoziation von CTR-Testresultaten *in vitro* mit dem klinischen Ausgang nach Chemotherapie bei Brustkarzinomen.

Patienten und Methodik

CTR-Tests wurden mit Tumorgeweben von 103 neu diagnostizierten Brustkrebsfällen durchgeführt. CTR-Bewertungen von 2 für schwache (SR), 1 für mittlere (MR) oder 0 für extreme Wirkstoffresistenz (ER) wurden für jeden Wirkstoff getestet. *In vitro* CTR-Bewertungen für 4-Hydroxycyclophosphamid (4HC) und Doxorubicin wurden summiert, wenn die Patientinnen mit AC behandelt wurden, oder es wurden bei Behandlung mit CMF die für 4HC und 5-FU summiert. Die Auswahl der Behandlung war blind gegenüber den Testresultaten.

Ergebnisse

Die mediane Progressionszeit war für Patientinnen mit einer extremen (ER) oder mittleren *in vitro* Resistenz (MR) (n = 55, 48 Monate) signifikant kürzer, als im Vergleich zu Patientinnen mit einer schwachen *in vitro* Resistenz (SR) (n = 41, 100 Monate). Patientinnen, die eine extreme (ER) bis mittlere Wirkstoffresistenz (MR) aufwiesen, zeigten auch ein schlechteres Überleben als die Gruppe schwacher Wirkstoffresistenz (SR) (49,5 Monate vs. nicht erreicht, mediane Verlaufskontrolle über 48 Monate, p = 0,011). Summierte CTR-Bewertungen, Stadium und Anzahl der Lymphknoten waren signifikant mit dem Überleben in univarianten und multivarianten Analysen assoziiert. Verglichen mit CTR-Bewertungen von vier, waren die summierten CTR-Bewertungen von null bis eins und die summierten CTR-Bewertungen von zwei bis drei um ein relatives Sterberisiko von 3,09 erhöht (95%; CI 1,05-9,06; Cox Risikoverhältnis-Modell, p = 0,040) bzw. 2,35 (95%; CI 1,07-5,15; Cox Risikoverhältnis-Modell, p = 0,033).

Schlussfolgerung

In dieser Kohorte mit Chemotherapie behandelter Brustkrebs-Patientinnen waren die summierten CTR-Bewertungen signifikant mit der Zeit der Tumorprogression und dem Gesamtüberleben assoziiert. CTR-Ergebnisse können eine Methode für die Optimierung der Behandlungsauswahl bieten.

3.4.2 Studien zu Eierstockkarzinom (Ovarian CA)

Hierzu gibt es bei weitem die größte Datenlage, die bis auf eine Studie (Karam *et al.* (2009)) homogen ist. Leichte Unterschiede liegen wahrscheinlich an den unterschiedlichen Designs der Studien, die nachfolgend zusammenfassend besprochen werden.

Daten für Ovarial CA Ersterkrankung:

Holloway *et al.* (2002), Verleye *et al.* (2008), Kim *et al.* (2009), Matsuo *et al.* (2009) und Pant (2010) kamen alle zu dem Ergebnis, dass die Testergebnisse sowohl für das PFS als auch OS korrelieren. Es gab jedoch leichte Unterschiede, die in dem Studiendesign und zum Teil geringen Fallzahlen begründet sind.

Die Daten für Holloway *et al.* (2002) zeigen an 79 Fällen, dass Patientinnen, deren Tumor im Test eine ER gegen Platin-Substanzen aufwiesen, eine signifikant kürzere Zeit bis zum Wiederauftreten des Tumors (PFS) und eine geringere Überlebenszeit (OS) hatten, wenn sie mit einer Platin-haltigen Therapie behandelt worden waren (p=0.0003).

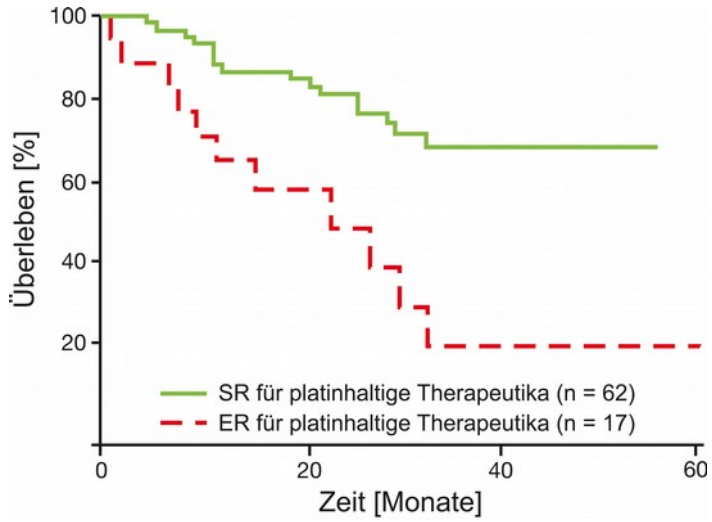


Abbildung 2: Korrelation von Testergebnis mit Gesamtüberleben (OS). Daten aus der Studie von Holloway *et al.* (2002).

Verleye *et al.* (2008) wiederholte dieses Studienkonzept prospektiv mit 246 Patientinnen. Die PFS und OS Daten sind noch nicht publiziert, aber die Daten zeigen, dass ER gegen Platin-Substanzen (*in vitro* Platinresistenz im Test) gut mit klinischem Therapieversagen der Platintherapie korreliert (p=0,008). Dadurch konnte gezeigt werden, dass extreme Wirkstoffresistenz im Test ein unabhängiger statistisch signifikanter Parameter ist, der Therapieversagen bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom vor Therapiebeginn anzeigt.

Kim *et al.* (2009) wiederholten ebenfalls dieses Studienkonzept in einer prospektiven Studie. Sie kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass ER gegen Platin-Substanzen im Test mit einem schlechteren OS als auch mit einem schlechteren Ansprechen korrelieren. Die PFS Daten ergaben keinen Unterschied. Jedoch könnte dies mit der kleineren Fallzahl von 43 Patienten zu tun haben.

Matsuo *et al.* (2009) verfolgte 173 Patientinnen nach, die sowohl mit Platin-Substanzen als auch mit Taxanen behandelt wurden, und korrelierten dies mit dem CTR-Test-Resultaten. Dabei wurden zusätzlich noch Subgruppen der Patientinnen gebildet, ob diese optimal oder suboptimal operiert wurden. Es ergab sich, dass die Behandlung mit Substanzen aus der schwachen Wirkstoffresistenz (SR) Gruppe einen Überlebensvorteil brachte, insbesondere auch dann wenn die Patienten optimal operiert wurden ($p< 0,001$).

Pant *et al.* (2010) untersuchten das PFS von 56 Patienten, die intraperitonal (I.P.) (29 Patientinnen) oder intravenös (I.V.) (27 Patientinnen) eine Behandlung mit Platin-Substanzen und Paclitaxel bekamen. Dabei zeigte sich, dass die Patientinnen, die mit ER-getesteten Substanzen behandelt wurden, jeweils schlechtere PFS hatten: 15 Monate bei ER-Substanzen im Vergleich zu 23 Monaten für Gesamtkohorte bei I.P. Bei den I.V. Patienten wurde dagegen kein PFS-Unterschied in den Subgruppen gesehen. Dies mag an den kleinen Fallzahlen oder an dem Umstand liegen, dass hier Kombinationstherapie gegeben wurden. Hierzu wird auf das nachfolgende Kapitel „Bewertung von Kombinationstherapien“ verwiesen.

Die einzige Studie, die zu dem Ergebnis kommt, dass es keine Korrelation von Testergebnis und PFS oder OS gibt, ist die Studie von Karam *et al.* (2009). In dieser Studie wurden 377 Patienten sowohl Ersterkrankung als auch Rezidiv untersucht. Diese Studie wurde sehr kritisiert, da sie methodische Fehler enthielt und es gab zwei Publikationen von Holloway (2009) und Einenkel (2009), die diese Fehler aufzeigten. Im Wesentlichen wird kritisiert, dass die Testergebnisse zwar mit dem Überleben der Patienten korreliert wurden, aber die folgenden Punkte wurden nicht untersucht bzw. wurden in der Analyse nicht mit berücksichtigt:

1. Wie die Patienten im Einzelfall tatsächlich behandelt wurden?
2. Sind die Testergebnisse überhaupt in die Behandlung eingeflossen?
3. Gab es für unterschiedliche Substanzen einen direkten Vergleich von SR und ER?
4. Wurde es berücksichtigt, in wie weit es Kombinations-Chemotherapien gab und wenn ja, wie?
5. In wie weit sind die Operationen optimal oder suboptimal gelaufen?
6. Woher stammte das untersuchte Gewebe?

Da diese Studie methodische Mängel aufweist, unter Wissenschaftlern und Medizinern heftig kritisiert wird und durch andere prospektive Studien widerlegt wird, wird sie in die klinische Bewertung nicht mit einbezogen.

<u>Daten für Ovarial CA Rezidiv:</u>
Es gibt drei Publikationen, die sich mit dem Ovarial CA Rezidiv beschäftigen. Diese sind Loizzi *et al.* (2003), Karam *et al.* (2009) und Pant *et al.* (2010). Die Kritikpunkte bezüglich der Karam *et al.* (2009) Publikation gelten auch hier, so dass diese nicht weiter besprochen wird.

Pant *et al.* (2010) unterscheidet nicht zwischen Rezidiv und Ersterkrankung, sondern teilt, die Patienten in I.P. und I.V. Gruppen ein (s. oben). Damit sind die Aussagen für das Ovarial CA im Allgemeinen gültig.

Die Loizzi *et al.* (2003) Studie ist für eine Korrelation mit dem Überleben nur bedingt verwendbar, da hier nach dem Testergebnis behandelt wurde. Jedoch sieht man hier für die Platin-sensitiven Patientinnen, dass eine konsequente Behandlung nur mit SR-

getesteten Substanzen einen Überlebensvorteil bringt. Hier lassen sich als Kontrollgruppe nur nicht getestete Patientinnen nehmen, die im Prinzip eine Mischung von SR, MR und ER Patientinnen darstellt.

3.4.3 Studien zum Gliom (Glioma)

Die Studie von Parker et al (2004) ist die einzige, die sich mit der Tumorentität beschäftigt.
Sie ist ein Teil einer prospektiven Blindstudie der Phase II bei der 48 Patienten mit wiedergekehrtem malignem Gliom, die mit Irinotecan behandelt wurden. Bei dieser Studie wurde der CTR-Test angewendet. Dies geschah unter der Verwendung von frischen Tumorbiopsien, die von den Patienten mit Rezidiv unmittelbar vor deren ersten Dosis einer Irinotecan-Therapie entnommen wurden.

Das vor der Behandlung bestimmte *in vitro*-Ansprechverhalten gegenüber SN38 (im CTR-Test benutztes, bioaktives Derivat von Irinotecan) wurde mit dem tatsächlichen Ansprechen, der Zeit der Tumorprogression (TTP) und dem Überleben nach Verabreichung von Irinotecan korreliert. Die SN38-Aktivität wurde in 19 von 29 Tumoren getestet, wobei 15 von 18 Testresultate für eine Korrelation mit dem klinischen Ausgang auswertbar waren. Die *in vitro*-Wirkstoffresistenz wurde als extrem (ER), mittel (MR) oder schwach (SR) klassifiziert. TTP und Überleben wurden durch die Kaplan-Meier-Methode und unter Verwendung der Mantel-Haenszel Version des Log-Rang-Tests und dem exakten Test nach Fisher abgeschätzt. Das *in vitro* Ansprechen des Tumors wurde zum Vergleich mit dem Ausgang in eine ER- (n = 4) und eine MR/SR-Kategorie (n = 11) aufgeteilt.

Die Ergebnisse korrelierten signifikant sowohl mit der TTP als auch dem Überleben. Die mediane TTP für die MR/SR-Fälle betrug drei Monate versus sechs Wochen bei den ER-Fällen (Log-Rang-Test; p = 0,0288; Risikorate = 3,06). Ein medianes Überleben von 13 Wochen bei den ER-Fällen war, verglichen mit 38 Wochen bei den MR/SR-Fällen, signifikant kürzer (p = 0,029). Ferner begünstigt das 100-Tage-Überleben die MR/SR-Fälle (Fisher's-Test; p = 0,008). Bei der letzten Nachuntersuchung waren zwei von drei überlebenden Patienten mit Tumoren mit einer MR/SR gegenüber SN38. Diese prospektiven Daten unterstützen die Auffassung, dass Patienten Wirkstoffe vermeiden sollten, bei denen ihr Tumor eine ER zeigt.

3.4.4 Studien zum Lungenkarzinom

Auch für das Lungenkarzinom gibt es zurzeit nur eine Studie. Diese wurde von d'Amato et al (2009) publiziert.

Dabei wurde untersucht, ob das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom eine Subpopulation besitzt, die Platin-resistent ist und damit die Patienten eine schlechtere Überlebenszeit haben. Es wurden 189 Patienten in diese Studie eingeschlossen und es zeigte sich, dass die Patienten, die ein MR oder ER Testergebnis von Platin-Substanzen haben, eine statistisch signifikante kürzere Überlebenszeit haben (15,6 Monate gegenüber 29,8 Monate für Patienten mit SR Testergebnis von Platin-Substanzen) (p=0,047). Wenn die zweite Substanz, die bei der Chemotherapie verwendet wurde, mit einbezogen und die Gruppen in SR und MR/ER eingeteilt wurden, ergab sich wiederum ein deutlicher Überlebenszeitraum für die SR-Gruppe. Wenn die Patenten MR/ER gegenüber Platin-Substanzen und dem zweiten Medikament waren, überlebten nur 58% mehr als 3 Jahre

(Median 16,6 Monate). Bei den Patienten, die SR gegenüber Platin-Substanzen und dem zweiten Medikament waren, überlebten 78% mehr als 5 Jahre und das Median war noch nicht erreicht (p=0,0268).

3.5 Verlängerung der Überlebenszeit durch CTR-Testergebnis-dirigierte Chemotherapie

Die wichtigste Frage, ob man mit der konsequenten Anwendung des CTR-Tests das Leben der Patienten verlängern kann, wurde bis jetzt nur in einer klinischen Studie untersucht. Diese retrospektive Studie wurde von Loizzi *et al.* (2003) publiziert. Nachfolgend das Design und Ergebnisse.

Zielsetzung
Diese Studie beabsichtigte CTR-Test-dirigierte Therapie mit der Standardtherapie zu vergleichen.

Studiendesign
Fünfzig Frauen, welche mit einer Chemotherapie basierend auf den CTR-Testresultaten behandelt wurden, wurden mit 50 ausgeglichen Kontrollsubjekten, die empirisch behandelt wurden, verglichen.

Ergebnis
In der platinsensitiven Gruppe hatten Patientinnen mit einer durch den CTR-Test geleiteten Therapie eine Gesamtansprechrate von 65%, verglichen mit 35% der empirisch behandelten Patientinnen (p = 0,02). Der Median des Gesamt- und des progressionsfreien Überlebens waren 38 bzw. 15 Monate in der CTR-Test dirigierten-Gruppe gegenüber 21 und sieben Monaten in der Kontrollgruppe (p = 0,005, gesamt; p = 0,0002, progressionsfrei).

In der platinresistenten Gruppe fand sich kein verbessertes Ergebnis bei Patientinnen, die einer testgeleiteten Therapie unterzogen wurden. In multivarianten Analysen waren eine platinsensitive Erkrankung, eine durch extreme Wirkstoffresistenz geleiteten Therapie und das Frühstadium der Erkrankung unabhängige Vorhersagefaktoren für ein erhöhtes Überleben.

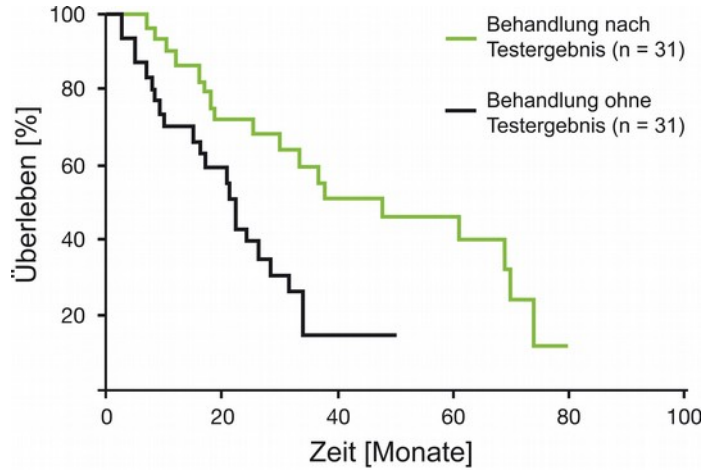


Abbildung 3: Verlängerung der Überlebenszeit durch CTR-Testergebnis-dirigierte Chemotherapie. Daten aus der Studie von Loizzi *et al.* (2003).

Schlussfolgerung
In dieser retrospektiven Analyse zeigen die Ergebnisse einen verbesserten Ausgang bei Patienten mit wiederkehrenden Eierstockkrebs, die eine platinsensitive Erkrankung haben und sich einer Chemotherapie unterziehen, die durch das CTR-Testergebnis dirigiert ist.

3.6 Bewertung von Kombinationstherapien

Die Leistungsbewertungsprüfung von Kern und Weisenthal bezog sich in erster Linie auf die Messung und Korrelation von Einzelsubstanzen mit dem klinischen Ansprechen. Da in der heutigen Versorgung die Kombination von Zytostatika bei einer Chemotherapie mehr Verwendung findet, ist die Frage wichtig, ob der CTR-Test hier ebenfalls eine Aussage treffen kann und wie dies am sinnvollsten geschieht?

Die Antworten werden durch folgende Publikationen gegeben:

Publikation	**Kombinationstherapien**	**Tumorentität**
Orr *et al.* (1999)	Cisplatin+Cyclophosphamid Carboplatin+ Cyclophospha. Cisplatin+Paclitaxel Carboplatin+Paclitaxel	Ovarian (primary)
Mehta *et al.* (2001)	Doxorubicin+Cyclophospha. 5FU+Cycloph-+Methotrexate	Breast
Holloway *et al.* (2002)	Carboplatin+Cyclophospha. Cisplatin+Paclitaxel Carboplatin+Paclitaxel Cisplatin+Cyclo+Doxorubicin Carbopl.+Cyclo+Doxorubicin	Ovarian (primary)
Loizzi *et al.* (2003)	Carboplatin+Paclitaxel Cisplatin+Paclitaxel Cisplatin+Gemcitabin Cisplatin+Cyclophosphamid	Ovarian (recurrent)
Geisler *et al.* (2007)	Carboplatin+Paclitaxel Cisplatin+Paclitaxel Carboplatin+Docetaxel	Ovarian (recurrent)
Verleye et al (2008) nur Abstract publiziert	Carboplatin+Paclitaxel Cisplatin+Paclitaxel Carboplatin+Docetaxel Cisplatin+Docetaxel	Ovarian (primary)
Kim *et al.* (2009)	Carboplatin+Paclitaxel Cisplatin+Paclitaxel Carboplatin+Docetaxel Cisplatin+Docetaxel	Ovarian (primary)
Matsuo et al (2009)	Carboplatin+Paclitaxel Cisplatin+Paclitaxel Carboplatin+Docetaxel	Ovarian (primary), Fallopian (primary), Peritoneal (primary)

	Cisplatin+Docetaxel	
d'Amato et al (2009)	Carboplatin+Paclitaxel Carboplatin+Docetaxel Cisplatin+Docetaxel Carboplatin+Etoposid Cisplatin+Etoposid Carboplatin+Gemcitabin Carbo+Irinotecan+Celecoxib	Lung (NSCL, Pt-resistent)
Joo *et al.* (2009)	Carboplatin+Paclitaxel Cisplatin+Paclitaxel Carboplatin+Docetaxel Cisplatin+Docetaxel Platin+Taxan+Gemcitabin	Ovarian (primary)
Pant *et al.* (2010)	Carboplatin+Paclitaxel Cisplatin+Paclitaxel Carboplatin+Docetaxel Cisplatin+Docetaxel	Ovarian (primary and recurrent) I.P.

Tabelle 2: Auflistung der Publikationen, die die Vorhersagekraft von Kombinationstherapien betrachtet haben.

Alle oben angegebenen Studien haben die Wirkung von Chemotherapien bewertet, in denen Medikamente (Chemotherapeutika) kombiniert wurden. Alle Studien haben dabei die Wirkung der einzelnen Substanzen individuell vermessen. Dahinter steht die Hypothese: „Die wirksamste Kombinationstherapie setzt sich aus wirksamen Einzelsubstanzen zusammen.“ Im Prinzip ist auch die Messung von Kombinationen möglich, mit der man dann synergistische Effekte ermitteln kann. Hierfür fehlen jedoch noch klinische Daten. Diese werden erstmalig in der klinischen Studie „Predictor-Study“ gesammelt (siehe Kapitel 4 Neueste Publikationen). Hier werden neben der Wirkung der Einzelsubstanzen auch die gemeinsame Wirkung untersucht. Die Ergebnisse werden voraussichtlich in 2015 publiziert.

Doch auch die Messung von Einzelsubstanzen führt bereits zum erwünschten Ergebnis und scheint die Hypothese „Die wirksamste Kombinationstherapie setzt sich aus wirksamen Einzelsubstanzen zusammen.“ zu bestätigen. Ob dies ein allgemeingültiges Prinzip ist oder sich jeweils nur auf bestimmte Kombinationen beschränkt, lässt sich noch nicht abschließend bewerten. Synergistische Effekte würden sich jedenfalls nicht mit der Messung von Einzelsubstanzen ermitteln lassen.

Auf der Basis der oben genannten Publikationen lässt sich schlussfolgern, dass es möglich ist, auch für Kombinationstherapie den CTR-Test zu verwenden. Der heutige Stand der Technik ist, dass hierfür die Wirksamkeit der Einzelsubstanzen bestimmt wird. Dabei führt die Verwendung von mindestens nicht ER am besten SR-getesteten Substanzen zu besseren PFS und OS (siehe auch Kapitel 3.4 Korrelation von Testergebnis mit progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS)).

3.7 Prognosen mit dem CTR-Test

Die Frage, ob neben der Prädiktion auch Prognosen mit dem CTR-Test möglich sind, würde es ermöglichen, den Test auch für die Prognose der Tumorerkrankung einzusetzen. Die Frage lässt sich noch nicht abschließend beantworten.

Es scheint plausibel, dass bei einem Patienten, der auf alle Medikamente SR getestet wurde, von einer Chemotherapie maximal profitieren würde. Auf der anderen Seite würde man annehmen, dass ein Patient, der auf alle Medikamente ER getestet wurde, von einer Chemotherapie nicht profitieren wird. Da die Chemotherapie eine der drei großen Behandlungsoptionen in der Onkologie (neben Strahlenbehandlung und Operation) ist, würde ein Wegfallen der Option die Behandlungsoptionen reduzieren und dies würde unweigerlich zu einer schlechteren Prognose führen. Leider wurden diese Szenarien bis jetzt nicht explizit untersucht.

Ein Indiz, dass eine Prognose zum Teil möglich ist, zeigt die Publikation von Holloway *et al.* (2002). Diese belegt, dass wenn man eine Platinresistenz im CTR-Test hat und man trotzdem nach dem Standard (sprich mit Platin) behandelt wird, so hat dies Auswirkungen auf die Überlebenszeit. Hierzu muss angefügt werden, dass die Patientinnen beim Ovarialkarzinom generell in zwei Klassen eingeteilt werden. Die Patienten mit Platinresistenz zeigen innerhalb von 6 Monaten nach der Chemotherapie mit Platin ein Rezidiv und die platinsensiblen Patientinnen haben erst zu einem späteren Zeit ein Rezidiv. Diese beiden Gruppen haben unterschiedlich lange Überlebenszeiten (siehe hierzu auch Loizzi *et al.* (2003)). In anderen Worten würde das für eine Platinresistenz im CTR-Test bedeuten, dass diese Patientin eine schlechtere Prognose hat.

Es gibt eine Publikation, die sich mit dem Thema intensiver beschäftigt hat (Matsuo et al (2010)).
Nachfolgend die englische Zusammenfassung der Veröffentlichung:

Objective:
The objective of this study was to evaluate the clinical significance of the extent of extreme drug resistance (EDR) in in vitro drug resistance assays in advanced epithelial ovarian, fallopian, and primary peritoneal cancers.

Methods:
A retrospective study was conducted using the database for in vitro drug resistance assay (EDR Assay, Oncotech, Inc.) results for advanced stage ovarian cancer samples obtained at primary surgery between 1995 and 2009. In vitro drug resistance assay results were evaluated for thirteen drugs according to the following two groups: platinum and taxane (primary treatment group) vs remaining agents (secondary treatment group). Dual-resistance was then defined as at least one EDR in the primary and secondary treatment groups. Chemotherapy response and survival outcome were correlated with assay results.

Results:
There were 253 cases identified. Dual-resistance (n=53, 20.9%) was not associated with chemotherapy response (p=0.62) or survival outcomes (PFS, p=0.52; OS, p=0.11). Only one (0.4%) case exhibited complete EDR to all tested drugs, and 74 (29.4%) cases showed no EDR. There was no statistical correlation between total number of drugs in the EDR range and chemotherapy response (p=0.55), progression-free survival (PFS) (p=0.18), and overall survival (OS) (p=0.87). Proportion of EDR, defined as the ratio of the number of EDR drugs divided by all drugs for an individual patient, was also not related to chemotherapy response (p=0.37), PFS (p=0.13), or OS (p=0.13).

Conclusions:

Presence of extreme drug resistance to multiple agents in the in vitro drug resistance assays was not associated with survival outcomes in advanced stage epithelial ovarian, fallopian, and primary peritoneal cancers.

In dieser Studie wurde versucht, mit Hilfe von einer Zweifachresistenz-Bestimmung eine generelle Prognose für den Krankheitsverlauf zu ermöglichen. Die Einteilung ermöglichte jedoch keine Prognose. Das bedeutet, dass Patientinnen, die eine Zweifachresistenz nach dieser Studie haben, keine schlechtere Prognose haben, als die anderen Patienten. Für die Therapie bedeutet das, dass die Patienten trotz ER-Substanzen noch sensibel auf andere Substanzen reagieren können und damit eine bessere Therapie möglich ist.

Weitere Studien oder Metaanalysen sind notwendig, um diese Frage besser beantworten zu können.

3.8 Einfluss von Tumorheterogenität auf das CTR-Testergebnis

Das Thema, wie sich die Resistenzmuster bei Patienten im Laufe der Zeit oder bei verschiedenen Tumorentnahmestellen unterscheiden, wurde in drei Validierungsstudien untersucht: Tewari *et al.* (2005), Kern (1998) und McAlpine *et al.* (2008).

In der Studie von Tewari et al (2005) wurden Ovarfälle untersucht. Dabei hatte man Patienten mit unterschiedlichen Tumorentnahmestellen und Patienten mit Tumormaterial vor und nach der Chemotherapie untersucht. Die Aussage ist, dass sich die Resistenzmuster nicht groß unterscheiden und die Schlussfolgerung war, dass man die CTR-Testergebnisse auf für spätere Therapieauswahlen nutzen kann.

In der Studie von Kern (1998) wurden Patienten mit Mamma und Ovar untersucht. Ovarpatienten mit verschiedenen Entnahmestellen zeigten für Cisplatin 4% und für Paclitaxel 13% Extremunterschied (eine Probe ER und eine Probe SR). Für Ovarpatienten mit Tumorproben vor und nach Therapie zeigten für Cisplatin 19% Extremunterschied.
Mammapatienten mit verschiedenen Entnahmestellen zeigten für Doxorubicin 13% Extremunterschied. Für Mammapatienten mit Tumorproben vor und nach Therapie zeigten für Doxorubicin 24% Extremunterschied. Die Schlussfolgerung in der Studie ist, dass sowohl die Sensitivierung als auch Resistenzbildung gegenüber Chemotherapeutika passieren kann. Hierzu werden in der Veröffentlichung auch die zwei Modelle genannt und beschrieben. Es scheint die Tumorheterogenität an verschiedenen Stellen im Körper nicht so groß zu sein wie die Tumorheterogenität über die Zeit gesehen.

In der Studie von McAlpine *et al.* (2008) wurden ebenfalls Ovar CA Proben untersucht. Es wurden 2 bis 3 Proben pro Patient gesammelt und zwar für Ersterkrankung (18 Fälle) und für Rezidive (20 Fälle). Diese wurden auf 9 Medikamente untersucht. Dabei zeigte sich, dass ein Extremunterschied in 4,1 % der Ersterkrankung und 11,3% bei Rezidiven auftrat und generell Unterschiede in Resistenzklassen bei 18,6% der Ersterkrankung und bei 26,1% der Rezidiven. Die Schlussfolgerung war, dass es Unterschiede bei den Messungen gibt und diese mit Tumorheterogenität erklärt werden können.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Tumorheterogenität einen Einfluss auf die Testergebnisse zu haben scheint, die über die Zeit möglicher Weise größer wird, so

dass idealerweise der CTR-Test immer zum aktuellen Zeitpunkt der Chemotherapie durchgeführt werden sollte. Ggf. könnte man durch die Testung von unterschiedlichen Tumorproben pro Patient die Aussagekraft des CTR-Tests erhöhen.

3.9 Machbarkeitsstudien und Subgruppenanalysen mit dem CTR-Test

Es gibt eine Reihe von Publikationen, die sich mit der Machbarkeit einer Testdurchführung für den CTR-Test in unterschiedlichen Tumorentitäten oder deren Unterschiede in Subgruppen beschäftigen. Die wesentlichen Aussagen sind, dass die Machbarkeit bewiesen wurde und dass zusätzlich die verschiedenen Resistenzmuster für die einzelnen unterschiedlichen Chemotherapeutika analysiert wurden. Diese Arbeiten ermöglichen die gezieltere Auswahl an neuen Medikamenten für die Tumorentitäten und ermöglichen so die Durchführung weiterführender Studien. Anschließend sind die relevanten Publikationen aufgelistet.

Publikation	**Art der Studie**	**Tumorentität**
Kern und Weisenthal (1990)	Subgruppenanalyse	Breast, colon, NSCL, melanoma, ovarian, sarcoma, stomach, unknown primary site
Ellis *et al.* (2002)	Machbarkeit	Breast (primary)
Haroun *et al.* (2002)	Machbarkeit	Brain (primary)
Cloven *et al.* (2004)	Subgruppenanalyse	Ovarian (subtypes)
d'Amato *et al.* (2006)	Machbarkeit	Lung (NSCLC)
Santillan *et al.* (2007)	Subgruppenanalyse	Ovarian (subtypes)
Lyons *et al.* (2009)	Machbarkeit	Carcinoid
Mujoomdar *et al.* (2010)	Machbarkeit	Malignant pleural mesothelioma (primary)
Mechetner et al (2011)	Machbarkeit	Colorectal (primary and metastatic)

Tabelle 3: Auflistung von Machbarkeitsstudie oder Publikationen mit Subgruppenanalysen.

3.10 Kritische Auswertung / Schlussfolgerungen der Literatur

Die Analyse der verfügbaren klinischen Daten zeigt, dass der **CTR-Test** in der Lage ist, unwirksame Medikamente vor Beginn einer Chemotherapie zu identifizieren. Die Aussagewahrscheinlichkeit liegt bei über 95% (bei Kern und Weisenthal, 1990 sogar bei 99,2%).

Ebenso konnte gezeigt werden, dass das Testergebnis mit dem progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben korreliert.

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung nach dem Testergebnis die Überlebenszeit verlängert. D.h., man kann mit diesem Test laut der Studie von Loizzi *et al.* (2003) tatsächlich das Leben der Patienten verlängern. Jedoch ist dies eine retrospektive Studie gewesen, weshalb TherapySelect in den Werbeaussagen, sich auf die Vermeidung von unwirksamen Therapeutika beschränkt.

Das einzig relevante Risiko, das von dem **CTR-Test** zu bewerten ist, ergibt sich aus der Tatsache, dass jedes Diagnostikum eine Aussagewahrscheinlichkeit hat, d.h., die ermittelten Resistenzkategorien können im Einzelfall beim Patienten abweichen. Der Nutzen für den Patienten ist aber größer als das Risiko.

Aufgrund der umfassenden klinischen Bewertung kommen wir zu folgender Schlussfolgerung:

- Das Produkt hat einen Nutzen für den Endverbraucher.
- Alle erkannten Risiken stehen im Einklang mit dem Nutzen (siehe auch Risikomanagement).
- Alle Aspekte der Sicherheit und Leistung des Produktes wurden betrachtet.
- Das Produkt entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft und dem „*State of the Art*“.
- Die zugrundeliegende Literatur ist umfassend und geeignet.

4 Neueste Publikationen

Die neuesten Publikationen wurden 2017 veröffentlicht.

Bei der ersten Publikation handelt es sich um eine Validierungsstudie, die das Konzept der Wirksamkeitstestung von Medikamentenkombinationen beschreibt. Ein Patent basierend auf dieser Publikation wurde angemeldet.

> Der Titel dieser Veröffentlichung ist “New in vitro system to predict chemotherapeutic efficacy of drug combinations in fresh tumor samples” und wurde in PEERJ veröffentlicht (Link: peerj.com/articles/3030.pdf).

Bei der zweiten Publikation handelt es sich um eine beobachtende Studie im Ovarialkarzinom und untersuchte die Korrelation zwischen CTR-Test Ergebnis und klinischem Ansprechen.

> Der Titel dieser Veröffentlichung ist “Prediction of clinical response to drugs in ovarian cancer using the chemotherapy resistance test (CTR-test)” and wurde im Journal of Ovarian Research veröffentlicht (Link: rdcu.be/xNyM).

5 Literaturauflistung

Die dem CTR-Test zugrundeliegenden Leistungsbewertungsprüfungen in Form von klinischen Studien sind nachfolgend aufgelistet. Dabei ist zu beachten, dass der Test in der englischsprachigen Literatur als EDR-Test (extreme drug resistance assay) bezeichnet wird.

5.1 Klinische Studien

Die folgenden klinischen Studien belegen die Vorhersagekraft des Tests und dessen Nutzen für den Patienten.

1. Highly specific prediction of antineoplastic drug resistance with an in vitro assay using suprapharmacologic drug exposures. Kern DH, Weisenthal LM
J Natl Cancer Inst. 1990 Apr 4;82(7):582-8.

2. Cost-effective treatment of women with advanced ovarian cancer by cytoreductive surgery and chemotherapy directed by an in vitro assay for drug resistance. Orr JW Jr, Orr P, Kern DH
Cancer J Sci Am. 1999 May-Jun;5(3):174-8.

3. Breast cancer survival and in vitro tumor response in the extreme drug resistance assay. Mehta RS, Bornstein R, Yu IR, Parker RJ, McLaren CE, Nguyen KP, Li KT, Fruehauf JP
Breast Cancer Res Treat. 2001 Apr;66(3):225-37.

4. Association between in vitro platinum resistance in the EDR assay and clinical outcomes for ovarian cancer patients. Holloway RW, Mehta RS, Finkler NJ, Li KT, McLaren CE, Parker RJ, Fruehauf JP
Gynecol Oncol. 2002 Oct;87(1):8-16.

5. Survival outcomes in patients with recurrent ovarian cancer who were treated with chemoresistance assay-guided chemotherapy. Loizzi V, Chan JK, Osann K, Cappuccini F, DiSaia PJ, Berman ML
Am J Obstet Gynecol. 2003 Nov;189(5):1301-7.

6. A prospective blinded study of the predictive value of an extreme drug resistance assay in patients receiving CPT-11 for recurrent glioma. Parker RJ, Fruehauf JP, Mehta R, Filka E, Cloughesy T
J Neurooncol. 2004 Feb;66(3):365-75.

7. Differences of chemoresistance assay between invasive micropapillary / low-grade serous ovarian carcinoma and high-grade serous ovarian carcinoma. Santillan A, Kim YW, Zahurak ML, Gardner GJ, Giuntoli RL, Shih IM, Bristow RE
Int J Genecol Cancer 2007. 2007 May-Jun;17(3):601-6.

8. Extreme drug resistance is common after prior exposure to paclitaxel. Geisler JP, Linnemeier GC, Thomas AJ, Manahan KJ
Gynecologic Oncology. 2007;106:538-540.

9. *In vitro* extreme drug resistance assay to taxanes and platinum compounds for the prediction of clinical outcomes in epithelial ovarian cancer: a prospective cohort study. Kim HS, Kim TJ, Chung HH, Kim JW, Kim BG, Park NH, Song YS, Bae DS, Kang SB
Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2009 Nov;135(11):1513-20.

10. Low drug resistance to both platinum and taxane chemotherapy on an *in vitro* drug resistance assay predicts improved survival in patients with advanced epithelial ovarian, fallopian, and peritoneal cancer. Matsuo K, Bond VK, Eno ML, Im DD, Rosenshein NB
International Journal of Cancer. 2009 Dec 1;125(11):2721-7.

11. Chemotherapy time interval and development of platinum and taxane resistance in ovarian, fallopian, and peritoneal carcinoma. Matsuo K, Eno ML, Im DD, Rosenshein NB
Archives Gynecology and Obstetrics. 2010 Feb;281(2):325-8.

12. Survival among patients with platinum resistant, locally advanced non-small cell lung cancer treated with platinum-based therapy. d'Amato TA, Pettiford BL, Schuchert MJ, Parker RJ, Ricketts WA, Luketich JD, Landreneau RJ
Annals of Surgical Oncology. 2009 Oct;16(10):2848-55.

13. Efficacy of taxane and platinum-based chemotherapy guided by extreme drug resistance assay in patients with epithelial ovarian cancer. Joo WD, Lee JY, Kim JH, Yoo HJ, Roh HJ, Park J-Y, Kim D-Y, Kim Y-M, Kim Y-T, Nam J-H
J Gynecol Oncol**.** 2009 June;20(2):96-100.

14. Clinical relevance of extent of extreme drug resistance in epithelial ovarian carcinoma. Matsuo K, Eno ML, Im DD, Rosenshein NB, Sood AK.
Gynecol Oncol. 2010 Jan;116(1):61-5. Epub 2009 Oct 17.

15. Prediction of Chemotherapy Response With Platinum and Taxane in the Advanced Stage of Ovarian and Uterine Carcinosarcoma: A Clinical Implication of In vitro Drug Resistance Assay. Matsuo K, Bond VK, Im DD, Rosenshein NB.
Am J Clin Oncol. 2010 Aug;33(4):358-63.

16. Correlation of extreme drug resistant assay results and progression-free survival following intraperitoneal chemotherapy for advanced ovarian cancer. Pant AC, Diaz-Montes T, Tanner E, Ahmad S, Giuntoli RL, Holloway RW, Bristow RE.
J Chemother. 2010 Aug;22(4):270-4.

17. Extreme drug resistance for carboplatin predicts resistance to first line therapy in advanced stage ovarian cancer: results from the EORTC-GCG/NCIC-CTG neoadjuvant trial. Verleye L, Coens C, Amant F, van der Burg MEL, Johnson N, Verheijen R, Casado A, Reed NS, Parker RJ, Vergote I
Communication at the 12th Biennial meeting International Gynecologic Cancer Society IGCS, Bangkok, Thailand, October 25-28, 2008 (abs.).

18. Extreme drug resistance assay results do not influence survival in women with epithelial ovarian cancer.
Karam AK, Chiang JW, Fung E, Nossov V, Karlan BY.

Gynecol Oncol. 2009 Aug;114(2):246-52. Epub 2009 Jun 4.

19. Should the extreme drug resistance assay fade into oblivion?
Einenkel J, Wuttke P, Horn K.
Gynecol Oncol. 2010 Jan;116(1):148-9; author reply 149-50.
Commentary on Karam, A.K., Chiang, J.W., Fung, E., Nossov, V. and Karlan, B.Y. Extreme drug resistance assay results do not influence survival in women with epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2009;114:246-252.

20. Extreme drug resistance assay does not influence survival in women with epithelial ovarian cancer.
Holloway RW.
Gynecol Oncol. 2010 Jan;116(1):147-8; author reply 149-50.

21. Prediction of clinical response to drugs in ovarian cancer using the chemotherapy resistance test (CTR-test). Kischkel FC, Meyer C, Eich J, Nassir M, Mentze M, Braicu I, Kopp-Schneider A, Sehouli J.
J Ovarian Res. 2017 Oct 27;10(1):72.

5.2 Validierungsstudien

Nachfolgend finden sich Studien, bei denen der Test an Patientenproben validiert wurde.

1. Heterogeneity of drug resistance in human breast and ovarian cancers. Kern DH
Cancer J Sci Am. 1998 Jan-Feb;4(1):41-5.

2. Factors associated with success of the extreme drug resistance assay in primary breast cancer specimens. Ellis RJ, Fabian CJ, Kimler BF, Tawfik O, Mayo MS, Decelis CR, Jewell WR, Connor C, Modrell C, Praeger M, McGinness M, Mehta R, Fruehauf JP
Breast Cancer Res Treat. 2002 Jan;71(2):95-102.

3. Extreme drug resistance in primary brain tumors: in vitro analysis of 64 resection specimens. Haroun RI, Clatterbuck RE, Gibbons MC, Burger PC, Parker R, Fruehauf JP, Brem H
J Neurooncol. 2002 Jun;58(2):115-23.

4. In vitro chemoresistance and biomarker profiles are unique for histologic subtypes of epithelial ovarian cancer. Cloven NG, Kyshtoobayeva A, Burger RA, Yu IR, Fruehauf JP
Gynecol Oncol. 2004 Jan;92(1):160-6.

5. Conservation of in vitro drug resistance patterns in epithelial ovarian carcinoma. Tewari KS, Mehta RS, Burger RA, Yu IR, Kyshtoobayeva AS, Monk BJ, Manetta A, Berman ML, Disaia PJ, Fruehauf JP
Gynecol Oncol. 2005 Sep;98(3):360-8.

6. Prevalence of *in vitro* extreme chemotherapy resistance in resected non-small cell lung cancer. d'Amato TA, Landreneau RJ, McKenna RJ, Santos, RS, Parker RJ
Annals of Thoracic Surgery, 2006, 81: 440-447.

7. Tumor heterogeneity in ovarian cancer as demonstrated by in vitro chemoresistance assays. McAlpine JN, Eisenkop SM, Spirtos NM.
Gynecol Oncol. 2008 Sep;110(3):360-4.

8. *In vitro* chemoresistance testing in well-differentiated carcinoid tumors. Lyons JM 3rd, Abergel J, Thomson JL, Anthony CT, Wang YZ, Anthony LB, Boudreaux JP, Strauchen J, Idrees M, Warner RR, Woltering EA
Ann Surg Oncol. 2009 Mar;16(3):649-55.

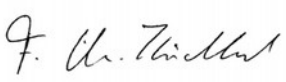
9. Prevalence of in vitro chemotherapeutic drug resistance in primary malignant pleural mesothelioma: result in a cohort of 203 resection specimens. Mujoomdar AA, Tilleman TR, Richards WG, Bueno R, Sugarbaker DJ
J Thorac Cardiovasc Surg. 2010 Aug;140(2):352-5.

10. In vitro drug responses in primary and metastatic colorectal cancers. Mechetner E, Brünner N, Parker RJ.
Scand J Gastroenterol. 2011 Jan;46(1):70-8.

11. New in vitro system to predict chemotherapeutic efficacy of drug combinations in fresh tumor samples. Kischkel FC, Eich J, Meyer CI, Weidemüller P, Krapfl J, Yassin-Kelepir R, Job L, Fraefel M, Braicu I, Kopp-Schneider A, Sehouli J, De Wilde RL.
PeerJ. 2017 Mar 2;5:e3030.

6 Erklärung der Verfasser(innen)

Die Angaben sind vollständig und entsprechen dem Erstellungsdatum.



____Heidelberg, 28.03.2022_____ _____
Ort und Datum Unterschrift Geschäftsführer