Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Trastuzumab Emtansin

Vom 2. Juli 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 16
4. Verfahrensablauf ... 16
5. Beschluss ... 18
6. Anhang ... 31

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 31

B. Bewertungsverfahren ... 42

1. Bewertungsgrundlagen ... 42
2. Bewertungsentscheidung ... 42

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 42

2.2 Nutzenbewertung ... 42

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 42

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 42

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 43

2.2.4 Therapiekosten ... 43

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 44

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 45
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 49
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 50
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung ... 51
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 52

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG ... 52

5.2 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 91
5.3 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 96
5.4 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) 103
5.5 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH 132
5.6 Stellungnahme Eisai GmbH 138
5.7 Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH 144
5.8 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH 152
5.9 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie 158
D. Anlagen 172
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 172
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 188

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Wirkstoffkombination Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) wurde am 1. Januar 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 18. Dezember 2019 hat Trastuzumab Emtansin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 10. Januar 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Trastuzumab Emtansin mit dem neuen Anwendungsgebiet (adjuvante Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen) eingereicht

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden [1] wurde in der Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin (Kadycla®) gemäß Fachinformation

Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Trastuzumab Emtansin wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen

Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

[1] Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Aromatasehemmer Anastrozol, Exemestan und Letrozol, das Antiestrogen Tamoxifen, die GnRH-Analoga Goserelin und Leuprorelin, die Zytostatika Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, 5-Fluoruracil, Methotrexat, Paclitaxel und Vincristin und die HER-2-Antikörper Pertuzumab und Trastuzumab zugelassen.

Nicht berücksichtigt wurden hierbei Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das metastasierte Mammakarzinom.

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Maßnahme prinzipiell eine Strahlentherapie in Betracht.

zu 3. Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Pertuzumab: Beschluss vom 20.12.2018

Richtlinien:
Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):
- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau (nicht verordnungsfähig)

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhaus-behandlung):
- Protonentherapie beim Mammakarzinom

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Gemäß nationalen sowie internationalen Leitlinien kann bei Patienten mit resezierbarem HER2-positiven frühen Brustkrebs sowohl ein neoadjuvanter als auch ein adjuvanter Therapieansatz verfolgt werden. Beide Ansätze werden insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens als gleichwertig angesehen. In diesem Zusammenhang wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass die Patienten präoperativ bereits eine neoadjuvante Chemotherapie abgeschlossen und zugleich mit der anti-HER2 gerichteten Therapie begonnen haben. In diesem Fall wird in den Leitlinien übereinstimmend eine postoperative Fortführung der anti-HER2 gerichteten Therapie mit Trastuzumab empfohlen. Dabei sollte Trastuzumab insgesamt über einen Zeitraum von einem Jahr appliziert werden.

Eine adjuvante Strahlentherapie ist nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Einsatz als patientenindividuelle Therapieoption bleibt davon unberührt. Es wird zudem - analog den Leitlinienempfehlungen - davon ausgegangen, dass Patien mit positivem Hormonrezeptorstatus eine zusätzliche endokrine Therapie erhalten.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin wie folgt bewertet:

Für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen, liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie KATHERINE vor. Bei der Studie KATHERINE handelt es sich um eine noch laufende, offene, kontrollierte, randomisierte Parallelgruppenstudie. In der Studie wurde Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab verglichen.

Die Studie wurde im April 2013 begonnen und umfasst insgesamt 1486 Patienten.

Laut Einschlusskriterien wurden in der Studie erwachsene Patienten mit HER2-positiven Mammakarzinom mit einer pathologisch nachgewiesenen Resterkrankung in der Brust oder den axillaren Lymphknoten untersucht, die im Resektat nach der Operation nachgewiesen wurde. Die Patienten mussten vor Studienbeginn adäquat vorbehandelt bzw. operiert worden sein. Dazu mussten sie neoadjuvant eine Taxan-basierte Chemotherapie und eine Trastuzumab-basierte HER2-gerichtete Therapie erhalten haben.

Die Studie wird weltweit in 28 Ländern durchgeführt.

Der erste Datenschnitt erfolgte nach dem Eintreten von 256 iDFS-Ereignissen (*invasive disease-free survival*; invasiv krankheitsfreies Überleben) am 25.07.2018. Dieser Datenschnitt wurde für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist in der Studie KATHERINE definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.
Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Hazard-Ratio: 0,70 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,47; 1,05]; p = 0,085). Zum vorliegenden Datenschnitt liegt eine insgesamt geringe Anzahl an Ereignissen vor: 5,7 % vs. 7,5 % Todesfälle. Weitere geplante Interimsanalysen sowie die finale Analyse zum Gesamtüberleben aus der derzeit laufenden Studie stehen noch aus.

Zur Validität des Endpunktes DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Endpunktkategorie Mortalität, Daten basierend auf Ergebnissen des Endpunkts DFS vor. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu der Beurteilung, dass die vorgelegte Validierungsstudie für das DFS nicht geeignet ist, die Validität von DFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung DFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben herangezogen.

Morbidität

Rezidive/ Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Patienten, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten, nachgewiesen im Resektat nach der Operation, haben, werden im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der adjuvanten Behandlung kurativ behandelt. Verbleibende Tumorzellen können im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten:

- invasives ipsilaterales lokales Rezidiv der Brust
- invasives ipsilaterales regionäres Rezidiv der Brust
- kontralaterales invasives Mammakarzinom
- sekundäres Primärkarzinom
- Duktales Karzinom in situ (ipsilateral oder kontralateral)
- Fernrezidiv
- Tod jedweder Ursache

Der Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate, beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt DFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).

Rezidive (Ereignisrate)

Für die Rezidivrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab (Relatives Risiko [RR]: 0,59 [95 %-KI: 0,47; 0,74]; $p < 0,001$). Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine deutliche Verbesserung im therapierelevanten Nutzen bewertet. Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnittes war bei 13,2 % der Patienten im Trastuzumab Emtansin- Arm und bei 22,5 % der Patienten im Trastuzumab-Arm ein Rezidiv aufgetreten. Der Endpunkt Rezidivrate umfasst die gleichen Einzelkomponenten und somit die gleichen Rezidivereignisse sowie Todesfälle vor Rezidivereignis als weitere Komponente wie der Endpunkt DFS.

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen deutlichen und statistisch signifikanten positiven Effekt für Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab (Hazard-Ratio: 0,53 [95 %-KI:0,41; 0,68], $p < 0,001$).

In der Betrachtung der Ergebnisse zu den Rezidiven wird ein deutlicher positiver Effekt von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab festgestellt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie KATHERINE mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für zwei verschiedene Zeitpunkte vor: Therapieende und 12-Monats-Follow-up. In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Responderanalysen zum 12-Monats-Follow-up nicht herangezogen, da ein hoher Anteil von Patienten (> 30 %) nicht in die Analyse eingegangen ist. Für das 12-Monats-Follow-up wurden daher die Auswertungen der Mittelwertdifferenz, gegenüber dem Ausgangswert basierend auf einer Analyse mit gemischten Modellen mit Messwiederholungen (MMRM) mit Kovariablen, herangezogen.
In der Behandlungsgruppe mit Trastuzumab Emtansin zeigen sich statistisch signifikante Nachteile in den Endpunkten „Appetitlosigkeit“, „Verstopfung“ und „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ zum Zeitpunkt Therapieende als auch zum Zeitpunkt des 12-Monats-Follow-up.

In den Endpunkten „Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“ und „Symptome im Armbereich“ zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Nachteile in der Behandlungsgruppe mit Trastuzumab Emtansin zum Zeitpunkt Therapieende. Zum 12-Monats-Follow-up zeigen sich für die Endpunkte „Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“ und „Schmerz“ keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr.

Zum 12-Monats-Follow-up zeigen sich signifikante Unterschiede, für den Endpunkt „Symptome im Brustbereich“ zum Nachteil und für den Endpunkt „Diarrhö“ zum Vorteil von Trastuzumab Emtansin.

Für alle statistisch signifikanten 12-Monats-Follow-up Analysen liegen die vom IQWiG berechneten Hedges'g-Werte jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches. Daher lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte zum 12-Monats-Follow-up relevant sind.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zur Symptomatik liegen zum Ende der Therapie in den genannten Endpunkten statistisch signifikante Nachteile bei der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin vor. Diese nachteiligen Effekte sind zum 12-Monats-Follow-up nur noch teilweise vorhanden. Obwohl sich zum 12-Monats-Follow-up nicht ableiten lässt, dass die zu diesem Zeitpunkt negativen Effekte relevant sind, wird dennoch für den gesamten Behandlungszeitraum von deutlichen nachteiligen Effekten für die Symptomatik ausgegangen. Insgesamt lässt sich deshalb ein deutlicher Nachteil bei der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab hinsichtlich der Symptomatik feststellen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie KATHERINE anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenz gegenüber Studienbeginn) als auch Responderanalysen für eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkten vor. Für letztere verwendet er eine Minimal Important Difference (MID) von ≥ 10 Punkten.

In der Dossierbewertung des IQWIG wurden die Auswertungen der Mittelwertdifferenz herangezogen. Die Responderanalysen wurden nicht herangezogen, da die zugrundeliegende Studie zur Herleitung der MID (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf den Gesundheitszustand herangezogen. Für das 12-Monats-Follow-up werden die Auswertungen der Mittelwertdifferenz dargestellt, da zum 12-Monats-Follow-up ein hoher Anteil von Patienten (> 30 %) nicht in die Responderanalysen eingegangen sind.

Es zeigen sich zum Therapieende keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlnungsarmen in den Responderanalysen. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Veränderung der Mittelwerte zu Ungunsten von Trastuzumab Emtansin zum 12-Monats-Follow-Up. Auf Basis des Hedges'g-Wertes lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte zum 12-Monats-Follow-up relevant sind.

<u>Lebensqualität</u>

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie mit Hilfe der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Zum Therapieende wird der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte betrachtet. Für das 12-Monats-Follow-up wurden Auswertungen der Mittelwertdifferenz mit Hilfe einer MMRM herangezogen.

Für die Endpunkte „körperliche Funktion" und „soziale Funktion" zeigen sich zum Therapieende und zum 12-Monats-Follow-up statistisch signifikante Nachteile im Trastuzumab Emtansin- Arm.

In der Auswertung zum 12-Monats-Follow-up zeigen sich für die Endpunkte „Rollenfunktion" und „Körperbild" statistisch signifikante Unterschiede. Für den Endpunkt „Rollenfunktion" fällt

der Unterschied zum Nachteil und für den Endpunkt „Körperbild“ zum Vorteil von Trastuzumab Emtansin aus.

Für den Endpunkt „globaler Gesundheitsstatus“ zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für alle statistisch signifikanten 12-Monats-Follow-up Analysen liegen die Hedges'g-Werte jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches. Daher lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte zum 12-Monats-Follow-up relevant sind.

Obwohl sich zum 12-Monats-Follow-up auf Basis der vorliegenden Ergebnisse weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Trastuzumab Emtansin ableiten lässt, wird dennoch für den Behandlungszeitraum von nachteiligen Effekten auf die Lebensqualität ausgegangen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bis zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts traten im Trastuzumab Emtansin-Arm bei 98,8 % der Patienten und im Trastuzumab-Arm bei 93,3 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Unerwünschte Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten statistisch signifikant häufiger unter Behandlung mit Trastuzumab Emtansin auf.

Therapieabbrüche aufgrund von UEs

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund von UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin.

Spezifische UEs

Eine Auswahl spezifischer UE erfolgte durch das IQWiG auf Basis der Häufigkeiten und der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Es zeigen sich im Detail bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil für Trastuzumab Emtansin bezüglich einer verminderten Thrombozytenzahl (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3), periphere sensorische Neuropathie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE), Ermüdung (PT), Fieber (PT), Übelkeit (PT), Obstipation (PT), Mundtrockenheit (PT), Stomatitis (PT), Kopfschmerz (PT), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) und Augenerkrankungen (SOC).

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist ein deutlicher Nachteil von Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab festzustellen. Dieser Nachteil zeigt sich in der Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 und in den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie im Detail bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin liegen aus der offenen, kontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie KATHERINE, Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Trastuzumab) vor.

Hinsichtlich der Mortalität lassen die vorläufigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben keine abschließende Bewertung der Effekte auf das Gesamtüberleben zu. Auf Basis der vorliegenden Daten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Die finalen Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus. Für das Gesamtüberleben ist somit ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin nicht belegt.

Für die aufgetretenen Rezidive der Erkrankung, dargestellt als Rezidivrate und DFS, zeigen sich statistisch signifikant weniger Rezidive für Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab. Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine deutliche Verbesserung im therapierelevanten Nutzen bewertet. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Zum Ende der Therapie und bei dem 12-Monats-Follow-up lagen Nachteile bei der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin im Bereich der Symptomatik vor. Zum 12-Monats-Follow-up lässt sich nicht ableiten, dass die vorliegenden negativen Effekte relevant sind. Dennoch wird für den Behandlungszeitraum insgesamt von deutlichen nachteiligen Effekten für die Symptomatik ausgegangen. Für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) ergibt sich kein nachteiliger Effekt von Trastuzumab Emtansin.

Bei der Bewertung des Einflusses von Trastuzumab Emtansin auf die Lebensqualität wird für den Behandlungszeitraum von nachteiligen Effekten ausgegangen.

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigen sich deutliche Nachteile für Trastuzumab Emtansin durch eine Zunahme an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Nachteile.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen einem deutlichen Vorteil in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten Vermeidung von Rezidiven bedeutsame negative Effekte bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen gegenüber. Unter Berücksichtigung des vorliegenden kurativen Therapieanspruches beim frühen Mammakarzinom werden die Nachteile bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen gegenüber dem Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven abgewogen.

In einer Abwägungsentscheidung wird vom G-BA im Ergebnis, für Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab in der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen, ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

<u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u>

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der offenen, kontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie KATHERINE, in der Trastuzumab Emtansin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trastuzumab verglichen wird.

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde, deswegen können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial als niedrig angesehen.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive, DFS, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als niedrig eingeschätzt.

Aufgrund des insgesamt geringen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur vorliegenden Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Die vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven basieren auf dem primären Datenschnitt zum 25.07.2018 der Studie KATHERINE, der nach dem Eintreten von 256 prädefinierten iDFS-Ereignissen durchgeführt wurde. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts betrug die mediane Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens und der aufgetretenen Rezidiven ca. 3,4 Jahre. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen beim Gesamtüberleben ist die Aussagekraft limitiert. Die finalen Daten zum Gesamtüberlebens sind in der Studie KATHERINE nach 367 Todesfällen bzw. 10 Jahren Nachbeobachtung geplant.

Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) finale Daten zum Gesamtüberleben zum 30. Juni 2024 vorzulegen.

Da die finalen Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie KATHERINE erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

Auflage der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der derzeit laufenden Studie KATHERINE vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 30.09.2024 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Trastuzumab Emtansin erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Trastuzumab Emtansin aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trastuzumab Emtansin.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Trastuzumab Emtansin wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der noch laufenden, offenen, kontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie KATHERINE vor, in der Trastuzumab Emtansin mit Trastuzumab verglichen wird.

Hinsichtlich der Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse, auf der Basis einer insgesamt geringen Anzahl an Ereignissen, zum Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Effekt. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

Trastuzumab Emtansin zeigt im Vergleich zu Trastuzumab einen deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Hinsichtlich der Symptomatik wird ein deutlicher Nachteil bei der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin festgestellt.

Es zeigen sich nachteilige Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin.

Bei den Nebenwirkungen wurde eine Zunahme an schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, an schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen unter Trastuzumab Emtansin beobachtet.

Es verbleiben Unsicherheiten bei der Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund der geringen Ereigniszahlen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse stehen einem deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven bedeutsame negative Effekte bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab festgestellt.

Der Beschluss ist bis zum 30.09.2024 befristet.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die für das Jahr 2024 erwarteten Ergebnisse aus der finalen Analyse zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie KATHERINE vorgelegt werden.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Ca. 1.980 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Dabei ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers rechnerisch und methodisch in Teilen nachvollziehbar. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich bei den vorgelegten Patientenzahlen um eine Unterschätzung handelt. Dies ist auf eine sehr geringe Stichprobe bei der Ermittlung der Anteilswerte der non-pCR-Rate zurückzuführen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungs-behörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kadcyla® (Wirkstoff: Trastuzumab Emtansin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. März 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Trastuzumab Emtansin zur Verfügung gestellt werden:

- Information für das medizinische Fachpersonal

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet. Die Anwendung von Trastuzumab Emtansin als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium ist auf 14 Zyklen begrenzt.

Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da Brustkrebs bei Männern relativ selten vorkommt. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht erwachsener Frauen: 68,7 kg)[2.]

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trastuzumab Emtansin	1 x alle 21-Tage	14	1	14
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Trastuzumab	1 x alle 21-Tage	17,4	1	17,4

Verbrauch:

[2] Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: http://www.gbe-bund.de/

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab Emtansin	3,6 mg/kg = 247,32 mg	247,32 mg	1 x 100 mg + 1 x 160 mg	14	14 x 100 mg + 14 x 160 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trastuzumab i.v.	8 mg/kg = 549,6 mg	549,6 mg	1 x 420 mg + 1 x 150 mg	1	1 x 420 mg + 1 x 150 mg
	6 mg/kg = 412,2 mg	412,2 mg	1 x 420 mg	16,4	16,4 x 420 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trastuzumab Emtansin 100 mg	1 PIK	2.038,09 €	1,77 €	113,12 €	1.923,20 €
Trastuzumab Emtansin 160 mg	1 PIK	3.226,52 €	1,77 €	180,99 €	3.043,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trastuzumab 420 mg i.v.	1 PIK	2.134,05 €	1,77 €	118,60 €	2.013,68 €
Trastuzumab 150 mg i.v.	1 PIK	776,08 €	1,77 €	42,36 €	731,95 €
Abkürzungen: PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routine-untersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In

dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die AG 35a hat in ihrer Sitzung am 4. Dezember 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie überprüft.

Am 10. Januar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO ristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Januar 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Trastuzumab Emtansin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 14. April 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Mai 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Juni 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 2. Juli 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Dezember 2019	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Mai 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Juni 2020 16. Juni 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Juli 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Juli 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung (AM-RL):(AM-RL):der Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung)

Vom 2. Juli 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Juli 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. Juni 2020 (BAnz AT 20.07.2020 B4), wie folgt zu ändern:

I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin gemäß dem Beschluss vom 19. Juni 2014 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt**:

Trastuzumab Emtansin

Beschluss vom: 2. Juli 2020
In Kraft getreten am: 2. Juli 2020
BAnz AT 25.08.2020 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Dezember 2019):

Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:[3]

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen

[3] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-07) sofern nicht anders indiziert.

Studie KATHERINE: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab

Studiendesign: RCT, offen, parallel

Mortalität

Endpunkt	**Trastuzumab Emtansin**		**Trastuzumab**		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben					
	743	n. e. [n. b.; n. b.] *42 (5,7)*	743	n. e. [n. b.; n. b.] *56 (7,5)*	HR[b]: 0,70 [0,47; 1,05]; 0,085

Morbidität

Endpunkt	**Trastuzumab Emtansin**		**Trastuzumab**		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Rezidive					
Rezidive (gesamt)	743	*98 (13,2)*	743	*167 (22,5)*	RR: 0,59 [0,47; 0,74]; < 0,001 AD: 9,3%
Ereignisse, die in den kombinierten Endpunkt Rezidive eingehen					
ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv	743	*6 (0,8)*	743	*30 (4,0)*	—[c]
ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv	743	*5 (0,7)*	743	*11 (1,5)*	—[c]
Fernrezidiv	743	*75 (10,1)*	743	*108 (14,5)*	—[c]
kontralateraler invasiver Brustkrebs	743	*3 (0,4)*	743	*10 (1,3)*	—[c]
sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	743	*4 (0,5)*	743	*4 (0,5)*	—[c]

DCIS (ipsilateral oder kontralateral)	743	*3 (0,4)*	743	*1 (0,1)*	—[c]
Tod jedweder Ursache	743	*2 (0,3)*	743	*3 (0,4)*	—[c]
Krankheitsfreies Überleben (DFS)[d]					
	743	n. e. [n. b.; n. b.] *98 (13,2)*	743	n. e. [n. b.; n. b.] *167 (22,5)*	HR[b]: 0,53 [0,41; 0,68]; < 0,001 AD: 9,3%

Endpunkt	**Trastuzumab Emtansin**		**Trastuzumab**		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zum Therapieende					
Fatigue	534	211 (39,5)	536	175 (32,6)	1,21 [1,03; 1,42]; 0,020 AD: 7%
Übelkeit und Erbrechen	534	89 (16,7)	536	63 (11,8)	1,42 [1,05; 1,91]; 0,022 AD: 4,9%
Schmerz	534	177 (33,1)	536	146 (27,2)	1,22 [1,01; 1,46]; 0,036 AD: 5,9%
Dyspnoe	534	111 (20,8)	536	111 (20,7)	1,00 [0,79; 1,27]; 0,975
Schlaflosigkeit	534	140 (26,2)	536	142 (26,5)	0,99 [0,81; 1,21]; 0,919
Appetitlosigkeit	534	101 (18,9)	536	58 (10,8)	1,75 [1,30; 2,36]; < 0,001 AD: 8,1%
Verstopfung	534	159 (29,8)	536	97 (18,1)	1,65 [1,32; 2,05]; < 0,001 AD: 11,7%
Diarrhö	534	40 (7,5)	536	56 (10,5)	0,72

					[0,49; 1,05]; 0,091
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zum Therapieende					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	534	144 (27,0)	534	94 (17,6)	1,53 [1,22; 1,93]; < 0,001 AD: 9,4%
Symptome im Brustbereich	534	99 (18,5)	534	88 (16,5)	1,12 [0,87; 1,46]; 0,376
Symptome im Armbereich	534	190 (35,6)	534	150 (28,1)	1,27 [1,06; 1,51]; 0,009 AD: 7,5%
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten				

Endpunkt	**Trastuzumab Emtansin**			**Trastuzumab**			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Symptomatik *(EORTC QLQ-C30 Symptomskalen [f]) – 12-Monats-Follow-up*							
Fatigue	640	k. A.	2,48 (0,63)	612	k. A.	0,76 (0,64)	1,73 [−0,03; 3,48]; k. A.
Übelkeit und Erbrechen	640	k. A.	1,94 (0,29)	612	k. A.	1,18 (0,30)	0,75 [−0,06; 1,57]; k. A.
Schmerz	640	k. A.	1,06 (0,66)	612	k. A.	−0,09 (0,68)	1,15 [−0,71; 3,01]; k. A.
Dyspnoe	640	k. A.	3,32 (0,60)	612	k. A.	3,65 (0,62)	−0,33 [−2,03; 1,37]; k. A.
Schlaflosigkeit	640	k. A.	0,45 (0,84)	612	k. A.	1,59 (0,86)	−1,14 [−3,50; 1,22]; k. A.
Appetitlosigkeit	640	k. A.	1,93 (0,48)	612	k. A.	0,08 (0,49)	1,85 [0,50; 3,20]; k. A. Hedges'g: 0,15 [0,04; 0,26]

Verstopfung	640	k. A.	5,54 (0,62)	612	k. A.	2,89 (0,64)	2,65 [0,90; 4,39]; k. A. Hedges'g: 0,17 [0,06; 0,28]
Diarrhö	640	k. A.	−2,62 (0,40)	612	k. A.	−0,95 (0,41)	−1,67 [−2,78; −0,55]; k. A. Hedges'g:-0,17 [−0,28; −0,05]
Symptomatik *(EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen [f]) – 12-Monats-Follow-up*							
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	638	k. A.	3,39 (0,42)	610	k. A.	1,21 (0,43)	2,18 [1,01; 3,35]; k. A. Hedges'g: 0,21 [0,10; 0,32]
Symptome im Brustbereich	638	k. A.	−2,51 (0,50)	610	k. A.	−3,93 (0,52)	1,43 [0,01; 2,84]; k. A. Hedges'g: 0,11 [0,00; 0,22]
Symptome im Armbereich	638	k. A.	−1,40 (0,60)	610	k. A.	−3,19 (0,62)	1,80 [0,10; 3,50]; k. A. Hedges'g: 0,12 [0,01; 0,23]
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten						

Endpunkt	**Trastuzumab Emtansin**			**Trastuzumab**			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS [e])							
12-Monats-Follow-up	618	k. A.	0,38 (0,47)	600	k. A.	1,95 (0,48)	−1,57 [−2,89; −0,24]; k. A. Hedges'g: −0,13 [−0,25; −0,02]

Endpunkt	Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) *(Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)*					
Therapieende	526	118 (22,4)	532	97 (18,2)	1,23 [0,97; 1,56] 0,091
12-Monats-Follow-up	keine verwertbaren Daten				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zum Therapieende					
globaler Gesundheitsstatus	534	123 (23,0)	535	112 (20,9)	1,10 [0,88; 1,38]; 0,408
körperliche Funktion	534	120 (22,5)	536	91 (17,0)	1,32 [1,04; 1,69]; 0,025 AD: 5,5%
Rollenfunktion	534	141 (26,4)	536	122 (22,8)	1,16 [0,94; 1,43]; 0,167
emotionale Funktion	534	208 (39,0)	535	198 (37,0)	1,05 [0,90; 1,23]; 0,513
kognitive Funktion	534	201 (37,6)	535	190 (35,5)	1,06 [0,90; 1,24]; 0,471
soziale Funktion	534	131 (24,5)	535	102 (19,1)	1,29 [1,02; 1,62]; 0,031 AD: 5,4%

EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zum Therapieende					
Körperbild	534	91 (17,0)	534	106 (19,9)	0,86 [0,67; 1,11]; 0,237
sexuelle Aktivität	keine verwertbaren Daten				
Freude an Sex	keine verwertbaren Daten				
Zukunftsperspektive	534	106 (19,9)	534	91 (17,0)	1,16 [0,90; 1,50]; 0,237

Endpunkt	**Trastuzumab Emtansin**			**Trastuzumab**			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studien beginn MW (SE)	Ände-rung MW (SE)	N	Werte Studien-beginn MW (SE)	Ände-rung MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen [e] – 12-Monats-Follow-up							
globaler Gesundheits-status	640	k. A.	0,23 (0,51)	612	k. A.	1,63 (0,52)	−1,40 [−2,84; 0,04]; k. A.
körperliche Funktion	640	k. A.	−0,31 (0,43)	612	k. A.	1,32 (0,44)	−1,64 [−2,84; −0,44]; k. A. Hedges'g:−0,15 [−0,26; −0,04]
Rollenfunktion	640	k. A.	2,00 (0,67)	612	k. A.	4,20 (0,69)	−2,21 [−4,09; −0,33]; k. A. Hedges'g:−0,13 [−0,24; −0,02]
emotionale Funktion	640	k. A.	−1,27 (0,64)	612	k. A.	−2,07 (0,65)	0,80 [−0,99; 2,59]; k. A.
kognitive Funktion	640	k. A.	−5,67 (0,64)	612	k. A.	−5,10 (0,65)	−0,57 [−2,36; 1,22]; k. A.
soziale Funktion	640	k. A.	3,83 (0,64)	612	k. A.	6,21 (0,65)	−2,38 [−4,17; −0,59]; k. A. Hedges'g:−0,15 [−0,26; −0,04]

EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen[e] – 12-Monats-Follow-up							
Körperbild	638	k. A.	5,97 (0,71)	610	k. A.	3,60 (0,72)	2,38 [0,39; 4,36]; k. A. Hedges'g: 0,13 [0,02; 0,24]
sexuelle Aktivität	538	k. A.	3,57 (0,69)	517	k. A.	3,95 (0,71)	−0,38 [−2,32; 1,57]; k. A.
Freude an Sex	216	k. A.	1,00 (1,32)	218	k. A.	3,05 (1,41)	−2,05 [−5,84; 1,74]; k. A.
Zukunftsperspektive	638	k. A.	6,43 (0,81)	610	k. A.	6,45 (0,83)	−0,03 [−2,29; 2,24]; k. A.

Nebenwirkungen

Endpunkt	**Trastuzumab Emtansin**		**Trastuzumab**		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	740	731 (98,8)	720	672 (93,3)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	740	94 (12,7)	720	58 (8,1)	1,58 [1,16; 2,15]; 0,004 AD: 4,6%
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	740	190 (25,7)	720	111 (15,4)	1,67 [1,35; 2,06]; < 0,001 AD: 10,3%
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	740	133 (18,0)	720	15 (2,1)	8,63 [5,11; 14,57]; < 0,001 AD: 15,9%
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	740	2 (0,3)	720	7 (1,0)	0,28 [0,06; 1,33]; < 0,088 AD: 0,7%

Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	740	42 (5,7)	720	2 (0,3)	20,43 [4,96; 84,09]; < 0,001 AD: 5,4%
Ermüdung (PT, UE)	740	366 (49,5)	720	243 (33,8)	1,47 [1,29; 1,66]; < 0,001 AD: 15,7%
Fieber (PT, UE)	740	77 (10,4)	720	29 (4,0)	2,58 [1,71; 3,91]; < 0,001 AD: 6,4%
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	740	21 (2,8)	720	7 (1,0)	2,92 [1,25; 6,82]; 0,009 AD: 1,8%
Übelkeit (PT, UE)	740	308 (41,6)	720	94 (13,1)	3,19 [2,59; 3,92]; < 0,001 AD: 28,5%
Obstipation (PT, UE)	740	126 (17,0)	720	59 (8,2)	2,08 [1,55; 2,78]; < 0,001 AD: 8,8%
Erbrechen (PT, UE)	740	108 (14,6)	720	37 (5,1)	2,84 [1,98; 4,07]; < 0,001 AD: 9,5%
Mundtrockenheit (PT, UE)	740	100 (13,5)	720	9 (1,3)	10,81 [5,51; 21,22]; < 0,001 AD: 12,2%
Stomatitis (PT, UE)	740	80 (10,8)	720	27 (3,8)	2,88 [1,89; 4,41]; < 0,001 AD: 7%
Kopfschmerz (PT, UE)	740	210 (28,4)	720	122 (16,9)	1,67 [1,37; 2,04]; < 0,001 AD: 11,5%
periphere sensori-sche Neuropathie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	740	10 (1,4)	720	0 (0)	20,43 [1,2; 348,05]; 0,002 AD: 1,4%
Infektionen und pa-rasitäre Erkrankun-gen (SOC, SUE)	740	37 (5,0)	720	21 (2,9)	1,71 [1,01; 2,9]; 0,042 AD: 2,1%

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UE)	740	329 (44,5)	720	219 (30,4)	1,46 [1,27; 1,68]; < 0,001 AD: 14,1%
Augenerkrankungen (SOC, UE)	740	133 (18,0)	720	63 (8,8)	2,05 [1,55; 2,72]; < 0,001 AD: 9,2%

[a] Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
[b] Unstratifiziertes Cox-Modell, p-Wert: 2seitiger-Log-Rank Test
[c] Keine Darstellung der Effektschätzungen. Die dargestellten Ereignisse bilden den Endpunkt nicht vollständig ab.
[d] Umfasst dieselben Komponenten wie der Endpunkt Rezidiv
[e] Eine positive Änderung von Studienbeginn zum jeweiligen Messzeitpunkt bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.
[f] Eine positive Änderung von Studienbeginn zum jeweiligen Messzeitpunkt bedeutet eine Verschlechterung der Symptomatik, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertsdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = Relatives Risiko; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied, keine finalen Daten.
Morbidität	↑↑	Vorteile bei der Vermeidung von Rezidiven, Nachteile in Symptomskalen.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↓	Nachteile in Funktionsskalen.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (UE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor
n.b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen

Ca. 1.980 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungs-behörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kadcyla® (Wirkstoff: Trastuzumab Emtansin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. März 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Trastuzumab Emtansin zur Verfügung gestellt werden:

- Information für das medizinische Fachpersonal

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab Emtansin	69.537,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Trastuzumab	35.769,98 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Trastuzumab Emtansin	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	14	994 €
Trastuzumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1.235 €

II. **Inkrafttreten**

1. **Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. Juli 2020 in Kraft.**
2. **Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 30. September 2024 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Juli 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Dienstag, 25. August 2020
BAnz AT 25.08.2020 B2

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung)

Vom 2. Juli 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Juli 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Juni 2020 (BAnz AT 06.08.2020 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In der Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin gemäß dem Beschluss vom 19. Juni 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Trastuzumab Emtansin

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Dezember 2019):

Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   Erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen

   Zweckmäßige Vergleichstherapie:

   Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab:

   Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen

Studie KATHERINE: Trastuzumab Emtansin vs. Trastuzumab

Studiendesign: RCT, offen, parallel

Mortalität

	Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben					
	743	n. e. [n. b.; n. b.] *42 (5,7)*	743	n. e. [n. b.; n. b.] *56 (7,5)*	HR[b]: 0,70 [0,47; 1,05]; 0,085

Morbidität

	Trastuzumab Emtansin		Trastuzumab		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Rezidive					
Rezidive (gesamt)	743	*98 (13,2)*	743	*167 (22,5)*	RR: 0,59 [0,47; 0,74]; < 0,001 AD: 9,3 %
Ereignisse, die in den kombinierten Endpunkt Rezidive eingehen					
ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv	743	*6 (0,8)*	743	*30 (4,0)*	–[c]
ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv	743	*5 (0,7)*	743	*11 (1,5)*	–[c]
Fernrezidiv	743	*75 (10,1)*	743	*108 (14,5)*	–[c]
kontralateraler invasiver Brustkrebs	743	*3 (0,4)*	743	*10 (1,3)*	–[c]
sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	743	*4 (0,5)*	743	*4 (0,5)*	–[c]
DCIS (ipsilateral oder kontralateral)	743	*3 (0,4)*	743	*1 (0,1)*	–[c]
Tod jedweder Ursache	743	*2 (0,3)*	743	*3 (0,4)*	–[c]
Krankheitsfreies Überleben (DFS)[d]					
	743	n. e. [n. b.; n. b.] *98 (13,2)*	743	n. e. [n. b.; n. b.] *167 (22,5)*	HR[b]: 0,53 [0,41; 0,68]; < 0,001 AD: 9,3 %

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-07) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Trastuzumab Emtansin N	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n (%)	Trastuzumab N	Trastuzumab Patienten mit Ereignis n (%)	Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zum Therapieende					
Fatigue	534	211 (39,5)	536	175 (32,6)	1,21 [1,03; 1,42]; 0,020 AD: 7 %
Übelkeit und Erbrechen	534	89 (16,7)	536	63 (11,8)	1,42 [1,05; 1,91]; 0,022 AD: 4,9 %
Schmerz	534	177 (33,1)	536	146 (27,2)	1,22 [1,01; 1,46]; 0,036 AD: 5,9 %
Dyspnoe	534	111 (20,8)	536	111 (20,7)	1,00 [0,79; 1,27]; 0,975
Schlaflosigkeit	534	140 (26,2)	536	142 (26,5)	0,99 [0,81; 1,21]; 0,919
Appetitlosigkeit	534	101 (18,9)	536	58 (10,8)	1,75 [1,30; 2,36]; < 0,001 AD: 8,1 %
Verstopfung	534	159 (29,8)	536	97 (18,1)	1,65 [1,32; 2,05]; < 0,001 AD: 11,7 %
Diarrhö	534	40 (7,5)	536	56 (10,5)	0,72 [0,49; 1,05]; 0,091
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zum Therapieende					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	534	144 (27,0)	534	94 (17,6)	1,53 [1,22; 1,93]; < 0,001 AD: 9,4 %
Symptome im Brustbereich	534	99 (18,5)	534	88 (16,5)	1,12 [0,87; 1,46]; 0,376
Symptome im Armbereich	534	190 (35,6)	534	150 (28,1)	1,27 [1,06; 1,51]; 0,009 AD: 7,5 %
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten				

Endpunkt	Trastuzumab Emtansin N	Trastuzumab Emtansin Werte Studienbeginn MW (SE)	Trastuzumab Emtansin Änderung MW (SE)	Trastuzumab N	Trastuzumab Werte Studienbeginn MW (SE)	Trastuzumab Änderung MW (SE)	Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI]; p-Wert
Symptomatik *(EORTC QLQ-C30 Symptomskalen[f]) – 12-Monats-Follow-up*							
Fatigue	640	k. A.	2,48 (0,63)	612	k. A.	0,76 (0,64)	1,73 [–0,03; 3,48]; k. A.
Übelkeit und Erbrechen	640	k. A.	1,94 (0,29)	612	k. A.	1,18 (0,30)	0,75 [–0,06; 1,57]; k. A.
Schmerz	640	k. A.	1,06 (0,66)	612	k. A.	–0,09 (0,68)	1,15 [–0,71; 3,01]; k. A.
Dyspnoe	640	k. A.	3,32 (0,60)	612	k. A.	3,65 (0,62)	–0,33 [–2,03; 1,37]; k. A.
Schlaflosigkeit	640	k. A.	0,45 (0,84)	612	k. A.	1,59 (0,86)	–1,14 [–3,50; 1,22]; k. A.
Appetitlosigkeit	640	k. A.	1,93 (0,48)	612	k. A.	0,08 (0,49)	1,85 [0,50; 3,20]; k. A. Hedges'g: 0,15 [0,04; 0,26]
Verstopfung	640	k. A.	5,54 (0,62)	612	k. A.	2,89 (0,64)	2,65 [0,90; 4,39]; k. A. Hedges'g: 0,17 [0,06; 0,28]
Diarrhö	640	k. A.	–2,62 (0,40)	612	k. A.	–0,95 (0,41)	–1,67 [–2,78; –0,55]; k. A. Hedges'g: –0,17 [–0,28; –0,05]
Symptomatik *(EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen[f]) – 12-Monats-Follow-up*							
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	638	k. A.	3,39 (0,42)	610	k. A.	1,21 (0,43)	2,18 [1,01; 3,35]; k. A. Hedges'g: 0,21 [0,10; 0,32]
Symptome im Brustbereich	638	k. A.	–2,51 (0,50)	610	k. A.	–3,93 (0,52)	1,43 [0,01; 2,84]; k. A. Hedges'g: 0,11 [0,00; 0,22]

Endpunkt	Trastuzumab Emtansin N	Trastuzumab Emtansin Werte Studienbeginn MW (SE)	Trastuzumab Emtansin Änderung MW (SE)	Trastuzumab N	Trastuzumab Werte Studienbeginn MW (SE)	Trastuzumab Änderung MW (SE)	Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI]; p-Wert
Symptome im Armbereich	638	k. A.	−1,40 (0,60)	610	k. A.	−3,19 (0,62)	1,80 [0,10; 3,50]; k. A. Hedges'g: 0,12 [0,01; 0,23]
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten						
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS[c])							
12-Monats-Follow-up	618	k. A.	0,38 (0,47)	600	k. A.	1,95 (0,48)	−1,57 [−2,89; −0,24]; k. A. Hedges'g: −0,13 [−0,25; −0,02]

Endpunkt	Trastuzumab Emtansin N	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n (%)	Trastuzumab N	Trastuzumab Patienten mit Ereignis n (%)	Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) *(Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)*					
Therapieende	526	118 (22,4)	532	97 (18,2)	1,23 [0,97; 1,56]; 0,091
12-Monats-Follow-up	keine verwertbaren Daten				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Trastuzumab Emtansin N	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n (%)	Trastuzumab N	Trastuzumab Patienten mit Ereignis n (%)	Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zum Therapieende					
globaler Gesundheitsstatus	534	123 (23,0)	535	112 (20,9)	1,10 [0,88; 1,38]; 0,408
körperliche Funktion	534	120 (22,5)	536	91 (17,0)	1,32 [1,04; 1,69]; 0,025 AD: 5,5 %
Rollenfunktion	534	141 (26,4)	536	122 (22,8)	1,16 [0,94; 1,43]; 0,167
emotionale Funktion	534	208 (39,0)	535	198 (37,0)	1,05 [0,90; 1,23]; 0,513

Endpunkt	Trastuzumab Emtansin N	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n (%)	Trastuzumab N	Trastuzumab Patienten mit Ereignis n (%)	Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
kognitive Funktion	534	201 (37,6)	535	190 (35,5)	1,06 [0,90; 1,24]; 0,471
soziale Funktion	534	131 (24,5)	535	102 (19,1)	1,29 [1,02; 1,62]; 0,031 AD: 5,4 %
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen – Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zum Therapieende					
Körperbild	534	91 (17,0)	534	106 (19,9)	0,86 [0,67; 1,11]; 0,237
sexuelle Aktivität	keine verwertbaren Daten				
Freude an Sex	keine verwertbaren Daten				
Zukunftsperspektive	534	106 (19,9)	534	91 (17,0)	1,16 [0,90; 1,50]; 0,237

Endpunkt	Trastuzumab Emtansin N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung MW (SE)	Trastuzumab N	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung MW (SE)	Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI]; p-Wert
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen[e] – 12-Monats-Follow-up							
globaler Gesundheitsstatus	640	k. A.	0,23 (0,51)	612	k. A.	1,63 (0,52)	−1,40 [−2,84; 0,04]; k. A.
körperliche Funktion	640	k. A.	−0,31 (0,43)	612	k. A.	1,32 (0,44)	−1,64 [−2,84; −0,44]; k. A. Hedges'g: −0,15 [−0,26; −0,04]
Rollenfunktion	640	k. A.	2,00 (0,67)	612	k. A.	4,20 (0,69)	−2,21 [−4,09; −0,33]; k. A. Hedges'g: −0,13 [−0,24; −0,02]
emotionale Funktion	640	k. A.	−1,27 (0,64)	612	k. A.	−2,07 (0,65)	0,80 [−0,99; 2,59]; k. A.
kognitive Funktion	640	k. A.	−5,67 (0,64)	612	k. A.	−5,10 (0,65)	−0,57 [−2,36; 1,22]; k. A.

Endpunkt	Trastuzumab Emtansin N	Trastuzumab Emtansin Werte Studienbeginn MW (SE)	Trastuzumab Emtansin Änderung MW (SE)	Trastuzumab N	Trastuzumab Werte Studienbeginn MW (SE)	Trastuzumab Änderung MW (SE)	Intervention vs. Kontrolle MD [95 %-KI]; p-Wert
soziale Funktion	640	k. A.	3,83 (0,64)	612	k. A.	6,21 (0,65)	–2,38 [–4,17; –0,59]; k. A. Hedges'g: –0,15 [–0,26; –0,04]
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen[e] – 12-Monats-Follow-up							
Körperbild	638	k. A.	5,97 (0,71)	610	k. A.	3,60 (0,72)	2,38 [0,39; 4,36]; k. A. Hedges'g: 0,13 [0,02; 0,24]
sexuelle Aktivität	538	k. A.	3,57 (0,69)	517	k. A.	3,95 (0,71)	–0,38 [–2,32; 1,57]; k. A.
Freude an Sex	216	k. A.	1,00 (1,32)	218	k. A.	3,05 (1,41)	–2,05 [–5,84; 1,74]; k. A.
Zukunftsperspektive	638	k. A.	6,43 (0,81)	610	k. A.	6,45 (0,83)	–0,03 [–2,29; 2,24]; k. A.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Trastuzumab Emtansin N	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n (%)	Trastuzumab N	Trastuzumab Patienten mit Ereignis n (%)	Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	740	731 (98,8)	720	672 (93,3)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	740	94 (12,7)	720	58 (8,1)	1,58 [1,16; 2,15]; 0,004 AD: 4,6 %
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	740	190 (25,7)	720	111 (15,4)	1,67 [1,35; 2,06]; < 0,001 AD: 10,3 %
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	740	133 (18,0)	720	15 (2,1)	8,63 [5,11; 14,57]; < 0,001 AD: 15,9 %
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	740	2 (0,3)	720	7 (1,0)	0,28 [0,06; 1,33]; < 0,088 AD: 0,7 %

Endpunkt	Trastuzumab Emtansin N	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n (%)	Trastuzumab N	Trastuzumab Patienten mit Ereignis n (%)	Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	740	42 (5,7)	720	2 (0,3)	20,43 [4,96; 84,09]; < 0,001 AD: 5,4 %
Ermüdung (PT, UE)	740	366 (49,5)	720	243 (33,8)	1,47 [1,29; 1,66]; < 0,001 AD: 15,7 %
Fieber (PT, UE)	740	77 (10,4)	720	29 (4,0)	2,58 [1,71; 3,91]; < 0,001 AD: 6,4 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	740	21 (2,8)	720	7 (1,0)	2,92 [1,25; 6,82]; 0,009 AD: 1,8 %
Übelkeit (PT, UE)	740	308 (41,6)	720	94 (13,1)	3,19 [2,59; 3,92]; < 0,001 AD: 28,5 %
Obstipation (PT, UE)	740	126 (17,0)	720	59 (8,2)	2,08 [1,55; 2,78]; < 0,001 AD: 8,8 %
Erbrechen (PT, UE)	740	108 (14,6)	720	37 (5,1)	2,84 [1,98; 4,07]; < 0,001 AD: 9,5 %
Mundtrockenheit (PT, UE)	740	100 (13,5)	720	9 (1,3)	10,81 [5,51; 21,22]; < 0,001 AD: 12,2 %
Stomatitis (PT, UE)	740	80 (10,8)	720	27 (3,8)	2,88 [1,89; 4,41]; < 0,001 AD: 7 %
Kopfschmerz (PT, UE)	740	210 (28,4)	720	122 (16,9)	1,67 [1,37; 2,04]; < 0,001 AD: 11,5 %
periphere sensorische Neuropathie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	740	10 (1,4)	720	0 (0)	20,43 [1,2; 348,05]; 0,002 AD: 1,4 %
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	740	37 (5,0)	720	21 (2,9)	1,71 [1,01; 2,9]; 0,042 AD: 2,1 %

Endpunkt	Trastuzumab Emtansin N	Trastuzumab Emtansin Patienten mit Ereignis n (%)	Trastuzumab N	Trastuzumab Patienten mit Ereignis n (%)	Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, UE)	740	329 (44,5)	720	219 (30,4)	1,46 [1,27; 1,68]; < 0,001 AD: 14,1 %
Augenerkrankungen (SOC, UE)	740	133 (18,0)	720	63 (8,8)	2,05 [1,55; 2,72]; < 0,001 AD: 9,2 %

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

b Unstratifiziertes Cox-Modell, p-Wert: 2seitiger-Log-Rank Test

c Keine Darstellung der Effektschätzungen. Die dargestellten Ereignisse bilden den Endpunkt nicht vollständig ab.

d Umfasst dieselben Komponenten wie der Endpunkt Rezidiv

e Eine positive Änderung von Studienbeginn zum jeweiligen Messzeitpunkt bedeutet eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.

f Eine positive Änderung von Studienbeginn zum jeweiligen Messzeitpunkt bedeutet eine Verschlechterung der Symptomatik, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertsdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = Relatives Risiko; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied, keine finalen Daten.
Morbidität	↑↑	Vorteile bei der Vermeidung von Rezidiven, Nachteile in Symptomskalen.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↓	Nachteile in Funktionsskalen.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor

n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen

Ca. 1 980 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kadcyla® (Wirkstoff: Trastuzumab Emtansin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. März 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Trastuzumab Emtansin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Trastuzumab Emtansin zur Verfügung gestellt werden:

- Information für das medizinische Fachpersonal

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab Emtansin	69 537,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Trastuzumab	35 769,98 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Trastuzumab Emtansin	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	14	994 €
Trastuzumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235 €

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. Juli 2020 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 30. September 2024 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Juli 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Januar 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Trastuzumab Emtansin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. April 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird analog der Tragenden Gründe eingefügt

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

a) Anwendungsgebiet 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

oder

Studienergebnisse nach Endpunkten[1]:

abzuschwächen.

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Emtansin (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, HER2+, adjuvante Behandlung)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Trastuzumab Emtansin
- **Handelsname:** Kadcyla®
- **Therapeutisches Gebiet:** Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.04.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.05.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-01-15-D-498)

Modul 1
(PDF 259.11 kB)

Modul 2
(PDF 202.26 kB)

Modul 3
(PDF 1.01 MB)

Modul 4
(PDF 21.73 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 16.06 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)

Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trastuzumab Emtansin (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühs
Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2 gerichteten Therapie mit Trastuzumab

Stand der Information: Dezember 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.04.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 1018.76 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.05.2020
- Mündliche Anhörung: 26.05.2020
  Bitte melden Sie sich bis zum 18.05.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.05.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Trastuzumab Emtansin - 2020-01-15-D-498*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 26.05.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.05.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.01.2014 (Verfahren abgeschlossen)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26.05.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Trastuzumab Emtansin

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**
2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**
3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**
4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	06.05.2020
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	04.05.2020
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.05.2020
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	06.05.2020
Lilly Deutschland GmbH	04.05.2020
Eisai GmbH	05.05.2020
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	06.05.2020
MSD Sharp & Dohme GmbH	06.05.2020
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	06.05.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Roche Pharma AG	Scherer, Fr. Dr. Wecht, Fr. Knoerzer, Hr. Dr. Hell, Fr. Dr.
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	von Hoff, Fr. Dr. Lorenz, Hr. Dr.
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Rasch, Hr. Dr.
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V.	Schmidt, Hr. Prof. Hartkopf, Hr. Prof.
Lilly Deutschland GmbH	Shekarriz, Fr. Dr. Ihle, Fr.
Eisai GmbH	Schmidt, Hr. Dr. Dahlems, Fr.
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	Bilgeri, Fr. Menzler, Hr. Dr.
MSD Sharp & Dohme GmbH	Luisoni, Fr. Dr. Donnermeyer, Fr.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Lüftner, Fr. Prof. Dr. Wörmann, Hr. Prof. Dr.

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	06.05.2020
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin/ Kadcyla®
Stellungnahme von	*Roche Pharma AG*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nicht zutreffend	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammenfassung Diese Zusammenfassung adressiert die aus Roche-Sicht wesentlichen Punkte aus dem IQWiG-Bericht zur Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin (T-DM1) in der Adjuvanz, die in der Stellungnahme detailliert diskutiert werden. 1. Gesamtbewertung von Trastuzumab Emtansin unter besonderer Berücksichtigung der kurativen Therapiesituation Für die Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die nach einer neoadjuvanten Therapie keine pCR erreicht haben und daher ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen, sieht die ESMO MCBS für die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin einen substantiellen klinischen Nutzen der höchsten Kategorie A. Das IQWiG stuft die Verbesserung der Rezidivrate als erheblich ein. Der Wirksamkeit kommt in der kurativen Situation eine sehr große Bedeutung zu, die gegenüber den passageren unerwünschten Wirkungen damit auch stärker in die Gesamtbewertung einfließen sollte. Daraus ergibt sich für Roche für die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein beträchtlicher Zusatznutzen. Der Blick in relevante aktuelle Leitlinien zeigt, dass Trastuzumab Emtansin bereits die neue adjuvante Standardtherapie für Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs, die nach neoadjuvanter Therapie keine pCR erreicht haben, darstellt.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2. Berücksichtigung der Endpunkte Krankheitsfreies Überleben (DFS), Fernrezidivfreies Intervall (DRFI), Fernrezidivrate Analog zur G-BA-Bewertung von Pertuzumab in der Adjuvanz sind die Time-to-Event-Endpunkte DFS und DRFI und ergänzend die jeweiligen Rezidivraten bei der Ableitung des Zusatznutzens der adjuvanten Trastuzumab Emtansin-Therapie zu berücksichtigen. In der Studie KATHERINE zeigen sich sowohl für DFS als auch für DRFI erhebliche Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 3. Berücksichtigung der Ergebnisse der Surrogatvalidierung und Ableitung eines Mortalitätsvorteils Die aktualisierte Surrogatvalidierung (SV2) ist eine hochwertige und valide Basis für die Beurteilung von OS in der Studie KATHERINE. Sie erfüllt die Kriterien internationaler Experten und des IQWiG an eine hohe Korrelation. Zusammen mit den Ergebnissen für DFS in der Studie KATHERINE ergibt sich ein signifikanter OS-Vorteil von erheblichem Ausmaß, der auch durch die signifikante Verbesserung des fernrezidivfreien Intervalls gestützt wird.	
S.8 Zeile 22ff; S.9 Zeile 2ff;	<u>Anmerkung:</u> **1. Gesamtbewertung von Trastuzumab Emtansin unter besonderer Berücksichtigung der kurativen Therapiesituation** Nach der Bewertung des IQWiG stellen die negativen Effekte der Therapie mit Trastuzumab Emtansin den deutlichen Effekt bei den Rezidiven nicht vollstän-	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.9 Tab. 3; S. 50 Zeile 1 ff; S.50 Zeile 23-28; S.51 Zeile 1-2; S.66 Zeile 1-10;	dig infrage, führen jedoch zur Herabstufung des Ausmaßes in der Gesamtaussage. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung des Zusatznutzens in der Gesamtschau aller Ergebnisse zu einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen Aus Sicht des IQWiG berücksichtigt der pU in seiner Bewertung des Zusatznutzens als beträchtlich nicht die Nachteile von Trastuzumab Emtansin bei Endpunkten zur Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die Feststellung des IQWiG ist unzutreffend. Roche hat in seine Bewertung selbstverständlich Beeinträchtigungen durch Nebenwirkungen und Symptomatik einbezogen. Die Bewertung des IQWiG wird aus der Sicht von Roche dem Stellenwert der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab Emtansin aus den folgenden Gründen nicht gerecht. **Patientenpopulation und therapeutischer Bedarf** Bisher bestand der Therapiestandard für alle Patienten mit frühem HER2-positivem Brustkrebs nach neoadjuvanter Behandlung mit Chemotherapie und Anti-HER2-Therapie in der Komplettierung der Therapie mit Trastuzumab auf insgesamt 1 Jahr. Gegenüber alleiniger Chemotherapie wird damit das Rezidiv- und Sterberisiko reduziert und die Chance der Patienten auf Heilung erhöht. [1-3] Dabei müssen zwei Patientengruppen unterschieden werden. Patienten mit einer pathologischen Komplettremission (pCR) haben eine bessere Prognose als die Gruppe der Patienten, die keine pCR erreicht haben, also die Patienten im neuen Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin. Patienten mit frühem HER2-positivem Brustkrebs, bei denen die systemische neoadjuvante Therapie	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht zur einer pathologischen Komplettremission geführt hat, haben ein dreifach erhöhtes Rezidivrisiko. Das Risiko an ihrer Brustkrebserkrankung zu versterben ist für diese Patienten 7,7mal höher. So leben nach 5 Jahren noch 95 % der Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs und pCR, aber nur noch 76 % der Patienten ohne pathologische Komplettremission. [4] Bis vor kurzem konnten die Therapeuten diesen Patienten nichts anbieten, um daran etwas zu ändern. Es gab für die adjuvante Therapie von Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko aufgrund des nicht Erreichens einer pCR nach neoadjuvanter Therapie keine an das erhöhte Risiko adaptierte Therapieoption. Sie erhielten die gleiche Therapie unabhängig davon, ob eine pCR erreicht wurde oder nicht. Das hat sich mit der postneoadjuvanten Therapie mit Trastuzumab Emtansin geändert. In der Behandlung von Patienten mit frühem HER2-positivem Brustkrebs ist das Erreichen bzw. Nicht-Erreichen einer pCR nun nicht mehr „nur“ ein prognostischer Marker, sondern die Determinante für eine differenzierte Therapie. [5-8] **Zielsetzung der kurativen Therapie beim frühen Brustkrebs** Bei der Indikationsstellung für eine kurative und eine palliative Therapie werden Wirksamkeit, Lebensqualität und Verträglichkeit unterschiedlich gewichtet. Diese Gewichtung lässt sich am Beispiel der Bewertungskriterien der Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) der European Society of Medical Oncology (ESMO) illustrieren. Bei der Bewertung palliativer Therapien führen schlechtere Verträglichkeit und Lebensqualität zu einer Abwertung und bessere zu einer Aufwertung der zu bewertenden neuen Therapie. Dagegen sind bei der Bewertung von Therapien mit kurativer Intention Gesamtüberleben (OS) und bei unreifen OS-Daten das krankheitsfreie Überleben (DFS) als übergeord-	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nete Bewertungskriterien ausschlaggebend. Besteht kein OS- bzw. DFS-Vorteil, gehen verbesserte Verträglichkeit oder Lebensqualität in die Bewertung ein. [9, 10] Die Patienten im neuen Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin werden mit kurativer Zielsetzung behandelt. Wichtigster Aspekt ist die Vermeidung eines Rückfalls und die dauerhafte Krankheitsfreiheit, also das Erzielen einer Heilung. Diese wird durch das Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines Rezidivs erheblich erschwert oder im Falle eines Fernrezidivs unerreichbar. Dabei sollte der Wirksamkeitsvorteil einer adjuvanten Therapie nicht durch eine langfristige, nachhaltige Toxizität aufgehoben und die Lebensqualität der Patientin durch die adjuvante Therapie nicht nachhaltig und dauerhaft beeinträchtigt werden. Für das übergeordnete Therapieziel, die Chance auf Heilung, entscheiden sich Patientinnen nach Aufklärung auch über therapiebedingte Beeinträchtigungen in Absprache mit dem Arzt für die Therapie, die das Rezidivrisiko und damit die Gefahr eines Rückfalls reduziert. Auch von Patienten wird also in der kurativen Therapiesituation der Wirksamkeit eine höhere Bedeutung zugemessen als der Toxizität. [11] In vielen Fällen gilt das bereits für geringe bis moderate Wirksamkeitsunterschiede. [12, 13] **Bewertung des Zusatznutzens** Vor diesem Hintergrund hat Roche auf Basis der Ergebnisse der Studie KATHERINE den Zusatznutzen der adjuvanten Behandlung mit Trastuzumab Emtansin bewertet.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat bestehend aus Trastuzumab und einem potenten Zytostatikum bietet sich die Möglichkeit einer höchst effektiven zielgerichteten Therapie, die spezifisch die trotz neoadjuvanter Therapie und kompletter Resektion des Tumors potentiell verbliebenen HER2-positiven Tumorzellen angreift. • Für die Patienten im Anwendungsgebiet, d.h. für Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko wird so die Chance auf ein langes krankheitsfreies Überleben und damit die Chance auf Heilung signifikant erhöht. o Die adjuvante Therapie mit T-DM1 reduziert ihr Risiko für Rezidiv oder Tod signifikant um 47 % (HR = 0,53; 95 % KI [0,41; 0,68]; p < 0,0001). o Ihr Risiko, ein Fernrezidiv zu erleiden und damit unwiderruflich in die palliative Situation überzugehen, sinkt signifikant um 40 % (HR = 0,60; 95 % KI [0,45; 0,79]; p = 0,0003). o Darüber hinaus zeigt sich bereits zu diesem frühen Zeitpunkt ein positiver Trend im beobachteten OS (HR = 0,70; 95 % KI [0,47; 1,05]; p = 0,0848). Über DFS ergibt sich basierend auf den Ergebnissen der Surrogatvalidierung ein signifikanter Vorteil für OS und eine Reduktion des Sterberisikos um 45 % (HR = 0,55; 95 % KI [0,43; 0,72]). Das Ausmaß dieser Effekte der Therapie mit Trastuzumab Emtansin ist erheblich und liegt in den Größenordnungen, die Therapien gezeigt haben, die damit die grundlegenden adjuvanten Behandlungsprinzipien begründeten. [2, 14-17]	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Trastuzumab Emtansin traten erwartungsgemäß vermehrt unerwünschte Ereignisse (UE) im Vergleich zur alleinigen Therapie mit dem HER2-Antikörper Trastuzumab auf. Darauf sind auch die beobachteten Effekte in der patientenberichteten Symptomatik zurückzuführen. Die Ergebnisse wurden ausführlich, vollständig und transparent samt einer Auswertung der spezifischen Verträglichkeit nach medizinischen Konzepten im Nutzendossier dargestellt. Dazu gehört, dass medizinisch zusammenhängende Einzelereignisse, sogenannte Preferred Terms, die teilweise auch unter unterschiedlichen Systemorganklassen zu finden sind, auf Basis systematischer prädefinierter Suchstrategien gemeinsam ausgewertet wurden. Die UE und ihre Entsprechung in der patientenberichteten Symptomatik waren in hohem Maße reversibel und entsprachen weitestgehend dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von T-DM1, sind also im Behandlungsalltag bekannt. • Die zielgerichtete Therapie mit einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat aus Trastuzumab und einem potenten Zytostatikum führte nicht zu dauerhaften Unterschieden der patientenberichteten Symptomatik, des Gesundheitszustands der Patienten, ihrer körperlichen Funktionen oder ihrer Fähigkeit zur Verrichtung alltäglicher Aktivitäten gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit Trastuzumab alleine. Nach der ESMO MCBS liegt für die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin ein substantieller klinischer Nutzen der höchsten Kategorie A vor. [9, 10]	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In die Bewertung des Zusatznutzens durch Roche gingen neben den erheblichen Wirksamkeitsvorteilen entgegen den Annahmen des IQWiG auch die - weitgehend passageren - Beeinträchtigungen von Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit ein. **Fazit**: Aus Sicht von Roche ist in der kurativen Therapiesituation der Patienten im adjuvanten Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin der nach ESMO MCBS substantielle klinische Nutzen der höchsten Kategorie A, der vom IQWiG ebenfalls als erheblich eingestuft wird, abzuwägen mit den während der Behandlung auftretenden unerwünschten therapiebedingten Effekten bei Nebenwirkungen und patientenberichteten Ergebnissen, die größtenteils vorübergehend und behandelbar sind. Anders als in der palliativen Situation kommt der Wirksamkeit in der kurativen Situation eine noch höhere Bedeutung zu, die daher gegenüber den passageren unerwünschten Wirkungen anders in die Gesamtbewertung einfließen sollte. Danach zeigt sich für nach der Einschätzung von Roche für Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie keine pCR erreicht haben und daher ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen, vor dem Hintergrund der kurativen Therapieintention unter gesamthafter Abwägung für die adjuvante Therapie mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab Emtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein beträchtlicher Zusatznutzen.	In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen einem deutlichen Vorteil in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten Vermeidung von Rezidiven bedeutsame negative Effekte bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen gegenüber. Unter Berücksichtigung des vorliegenden kurativen Therapieanspruches beim frühen Mammakarzinom werden die Nachteile bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen gegenüber dem Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven abgewogen. In einer Abwägungsentscheidung wird vom G-BA im Ergebnis, für Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab in der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen, ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Blick in relevante aktuelle Leitlinien[d] unterstreicht den Stellenwert, der dem Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin beigemessen wird. Innerhalb kurzer Zeit nach Vorliegen der Ergebnisse der Studie KATHERINE hat sich die postneoadjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin zum neuen Therapiestandard für Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs ohne pCR nach neoadjuvanter Vortherapie entwickelt. [5-8] Vorgeschlagene Änderung: Vor dem Hintergrund des kurativen Therapieziels ergibt sich aufgrund der Ergebnisse der besonders hoch zu gewichtenden rezidivbezogenen Endpunkte DFS und DRFI sowie dem Mortalitätsvorteil über die Anwendung von DFS als Surrogat für OS in der Bewertung der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab Emtansin ein beträchtlicher Zusatznutzen.	
S. 30 Zeile 9-11; S. 50 Zeile 3-6; S. 57 Zeile 28ff	Anmerkung: **2. Berücksichtigung der Endpunkte Krankheitsfreies Überleben (DFS), Fernrezidivfreies Intervall (DRFI), Fernrezidivrate** Das IQWiG basiert seine Bewertung der Morbidität neben den Symptomskalen der EORTC-Fragebögen nur auf einen rezidivbezogenen Endpunkt, den sogenannten Endpunkt „Rezidive“. Hierbei handelt es sich um die Rate aller Patienten mit einem Rezidiv, wobei das IQWiG die gleichen Ereignisse einbezieht, die Roche in der Ereigniszeitanalyse des Endpunkts krankheitsfreies Überleben (DFS) einbezogen hat.	

[d] Die Empfehlungen der postneoadjuvanten Therapie mit Trastuzumab Emtansin sind noch nicht in der Leitlinie der DGHO (Stand 01/2018) sowie in der S3-Leitlinie (Stand 02/2020 – nur redaktionelle Überarbeitung) umgesetzt.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 58 Zeile 15-23 S. 59 Zeile 14-17	Der von Roche herangezogene, wissenschaftlich anerkannte und etablierte ereignisgetriebene Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) wird vom IQWiG lediglich ergänzend dargestellt. Der von Roche zusätzlich herangezogene Endpunkt fernrezidivfreies Intervall und die Fernrezidivrate werden vom IQWiG nicht berücksichtigt. Aus Sicht von Roche stimmt dieses Vorgehen des IQWIGs nicht mit dem allgemeinen medizinischen Konsens und dem üblichen Vorgehen in der onkologischen Praxis überein. **2.1 Krankheitsfreies Überleben (DFS)** Der G-BA hat im Beratungsgespräch zu Trastuzumab Emtansin ausgeführt, dass er Rezidive beim kurativen Therapieansatz im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant ansieht. Diese sollten sowohl als Rezidivraten als auch über das krankheitsfreie Überleben DFS als Ereigniszeitanalysen abgebildet werden. [18] In Situationen, in denen eine Heilung das Therapieziel darstellt, empfiehlt die EMA explizit DFS zur Beurteilung des Effekts einer Intervention. [19] Krankheitsfreies Überleben (in der engeren Definition (iDFS) ohne und in der breiteren Definition mit duktalen In-Situ-Karzinomen als Rezidivereignis) und die Auswertung mittels Time-to-Event-Analyse ist bei adjuvanten klinischen Studien ein gebräuchlicher und allgemein akzeptierter Endpunkt. [20-24]	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für medizinische Experten und Fachgesellschaften ist DFS ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Beurteilung des klinischen Nutzens adjuvanter Therapien herangezogen wird. Signifikante DFS-Verbesserungen sind Grundlage für Empfehlungen von Wirkstoffen zur adjuvanten Therapie von frühem Brustkrebs in den Leitlinien. [25] Standardendpunkte zur Beurteilung adjuvanter Therapien sind Time-To-Event-Endpunkte. [26, 27] Das krankheitsfreie Überleben ist definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Wiederauftreten der Erkrankung oder Tod. [19] Der Endpunkt DFS umfasst das Auftreten eines Ereignisses und dessen zeitliche Dimension. Beide Komponenten sind für die Patienten relevant. In der Begründung des IQWiG für die Nichtberücksichtigung von DFS in Form einer Time-to-Event-Analyse auf Seite 58 heißt es, bei Betrachtung des DFS sei es möglich, dass bei ähnlichen Ereignisanteilen in den Studienarmen ein Vorteil der Therapie allein aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs abgeleitet werde. Es sei jedoch unklar, welche Bedeutung eine „geringfügige“ Verschiebung in der Diagnose des Rezidivs für den Krankheitsverlauf habe. Diese Betrachtungsweise ist rein methodisch und berücksichtigt die klinische Perspektive und vor allem die Patientenperspektive in keiner Weise. Der Bedeutung von DFS zur Beschreibung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie liegt genau darin, dass ein Vorteil dieser Therapie auch aus unterschiedlichen Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs abgeleitet wird. Für Patienten ist es nicht nur relevant, ob sie ein Rezidiv erleiden, sondern auch, wann dieses auftritt. Jedes verhinderte Rezidiv ist für die Patienten eine	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chance auf ein Überleben ohne neue Krebserkrankung. Ist erst einmal ein Rezidiv aufgetreten, reduziert sich die Chance auf Heilung erheblich. Aus klinischer Sicht ist es eindeutig, dass sowohl das Auftreten eines Rezidivs als auch die Zeit bis zu dessen Auftreten, also die Länge – oder im schlechtesten Fall die Kürze – des rezidivfreien Intervalls die Morbidität der Patienten bestimmen. Für die Patienten macht es einen Unterschied, ob die Krankheit nach einem halben, nach einem Jahr, nach zwei oder drei Jahren oder später zurückkehrt. Die Gründe dafür wurden im Nutzendossier ausführlich beschrieben. Das Auftreten von Rezidiven führt zu weiteren belastenden therapeutischen Maßnahmen wie z.B. Operationen, Radiotherapien und weiteren systemischen Therapien wie Chemotherapien. Je früher Rezidive eintreten, desto kürzer ist die Zeit ohne Beeinträchtigung. Je früher z.B. Lokalrezidive behandelt werden, umso besser ist ihre Prognose. [25] Je früher ein Rezidiv auftritt, desto höher ist auch das Risiko für den Patienten an Brustkrebs zu versterben. [28] Das gilt bereits für das lokoregionäre Rezidiv und umso mehr für Fernrezidive. [29, 30] Bei einem frühen Rezidiv wurde zudem ein schnellerer Übergang in das metastasierte Stadium und ein früherer Tod dokumentiert. [29, 30] Selbst in dem unwahrscheinlichen und für die Studie KATHERINE nicht zutreffenden Fall, dass es nicht weniger Rezidive gäbe und sich nur die Zeitspannen bis zum Auftreten der Rezidive unterschieden, wäre dies klinisch relevant. Inwiefern man vor diesem Hintergrund für die Patienten festsetzen kann, ob eine bestimmte Zeitspanne für die Verschiebung der Diagnose eines Rezidivs geringfügig ist oder nicht, ist kritisch zu hinterfragen. **2. 2 Fernrezidivfreies Intervall (DRFI) und Fernrezidivrate**	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der G-BA hat im Beratungsgespräch ausgeführt, dass die Einzelkomponenten bzw. Art der Rezidive hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Patientinnen diskutiert werden sollten, insbesondere im Hinblick auf den definitiven Übergang von einer kurativen zu einer palliativen Behandlungssituation. [18] Roche hat daher das fernrezidivfreie Intervall zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und die Fernrezidivrate dargestellt. Beides wurde vom IQWiG nicht zur Bewertung herangezogen, mit der Begründung, dass die Komponente Fernrezidiv als Teil des Endpunkts Rezidive in die Bewertung einginge, sofern es das erste Rezidivereignis darstelle. Die Betrachtung des IQWiG bietet daher bezüglich Fernmetastasierung nur ein medizinisch unvollständiges Bild. Die Operationalisierungen der Endpunkte fernrezidivfreies Intervall und Fernrezidivrate berücksichtigen jedes bis zum Datenschnitt aufgetretene Fernrezidiv. So kann ein Patient, der mit dem ersten Ereignis lokales Brustkrebsrezidiv in den Endpunkt DFS einging, im weiteren Verlauf ein Fernrezidiv entwickelt haben, das bei DFS nicht mitgezählt wurde. Jedes Fernrezidiv hat dann neue und weitreichendere Konsequenzen für Morbidität und Mortalität zur Folge. Bei Wiederauftreten der Erkrankung in Form von Fernmetastasen tritt der Patient unwiderruflich in die palliative Situation über und benötigt nun lebenslange Therapien. Die Lebensperspektive der Patienten ändert sich, denn eine Heilung ist nicht mehr möglich, der Tod erfolgt durch den Brustkrebs. Gerade bei Fernrezidiven ist die Zeit bis zum Auftreten sehr patientenrelevant. Je früher ein Fernrezidiv auftritt, desto früher wird die Lebensqualität durch fortwährende onkologische Interventionen dauerhaft eingeschränkt. Je früher ein	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fernrezidiv auftritt, desto früher wird der Patient versterben. Aufgrund der fundamentalen medizinischen Bedeutung eines Fernrezidivs sind deshalb bei einer Betrachtung der Fernrezidive nicht nur diejenigen Patienten zu berücksichtigen, bei denen Fernrezidive als erstes Rezidivereignis auftraten, sondern alle Patienten, bei denen ein Fernrezidiv auftritt. **2.3 Methodische Sicht auf die TTE-Endpunkte DFS und DRFI** Das IQWiG verwendet in seiner Bewertung ausdrücklich keine Time-to-Event (TTE)- Analyse für den vom IQWiG definierten Endpunkt „Rezidive“. Es fokussiert auf eine Analyse über die Rate der in DFS eingeschlossenen Ereignisse und lehnt die vorgelegte Analyse über Time-to-Event-Daten (Endpunkt DFS) als nicht bewertungsrelevant ab. Als Begründung wird angeführt, dass es möglich sei, dass „bei ähnlichen Ereignisanteilen in den Studienarmen ein Vorteil der Therapie allein aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs abgeleitet“ werde. Auch bei der Diskussion des von Roche herangezogenen Endpunkts DRFI auf Seite 59 wird bezüglich der Ereigniszeitanalyse auf diese bei der Kommentierung von DFS angeführten grundsätzlichen Vorbehalte verwiesen. Aus Sicht von Roche müssen zwei Dinge unterschieden werden. a) Time-to-Event-Analysen haben in klinischen Studien häufig gerade das Ziel bei ereignisgetriebenen Endpunkten nachzuweisen, dass ein Ereignis zeitlich verzögert eintritt.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	b) Der Hauptgrund für die Anwendung von Techniken der Time-to-Event-Analyse ist die Berücksichtigung von zensierten Daten. Statistische Standardverfahren wie z.B. einfache Raten (Binomialschätzer) sind durch Nichtberücksichtigung von Zensierungen verzerrt. Umgekehrt ist es so, dass z.B. der Kaplan-Meier Schätzer (unter Ausschluss konkurrierender Risiken) eine Approximation der unzensierten, aber aufgrund der Zensierung nicht beobachtbaren Ereignisraten darstellt. In dieser Hinsicht stellen Techniken der Time-to-Event-Analyse eine Reparametrisierung von Ereignisraten dar, die eine unverzerrte Schätzung basierend auf zensierten Daten ermöglicht. **Fazit:** Aus Sicht von Roche sind TTE-Endpunkte und ergänzend die Rezidivraten bei der Ableitung des Zusatznutzens der adjuvanten Trastuzumab Emtansin-Therapie von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs ohne pCR nach neoadjuvanter Vortherapie zu berücksichtigen. Die zur Effektschätzung verwendeten Time-to-Event Analysen sind korrekt und sowohl beim Gesamtüberleben (OS) wie auch bei ereignisgetriebenen Morbiditätsendpunkten üblich. Die Endpunkte DFS, Rezidivrate, DRFI und Fernrezidivrate der Studie KATHERINE sind von Roche medizinisch korrekt operationalisiert. Der G-BA hat für seine Bewertung des Zusatznutzens der adjuvanten Therapie mit Pertuzumab sowohl die Rate als auch die Ereigniszeitanalyse herangezogen. [31] In der Studie KATHERINE zeigen sich für • DFS (HR 0,53, 95 % KI [0,41; 0,68], p < 0,0001) • DFS-Rezidivrate (RR 0,59, 95 % KI [0,47; 0,74], p < 0,0001)	<u>Mortalität</u> <u>*Zur Validität des Endpunktes DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben:*</u> Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Endpunktkategorie Mortalität, Daten basierend auf Ergebnissen des Endpunkts DFS vor. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu der Beurteilung, dass die vorgelegte Validierungsstudie für das DFS nicht geeignet ist, die Validität von DFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung DFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben herangezogen. <u>Morbidität</u> *Rezidive/ Krankheitsfreies Überleben (DFS)* Patienten, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten, nachgewiesen im Resektat nach der Operation, haben, werden im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der adjuvanten Behandlung kurativ behandelt. Verbleibende Tumorzellen können im weiteren Verlauf ein Re-

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• DRFI (HR 0,60, 95 % KI [0,45; 0,79], p = 0,0003) • Fernrezidivrate (RR 0,64, 95 % KI [0,49;0,84], p = 0,0012) signifikante Vorteile für die Therapie mit Trastuzumab Emtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Trastuzumab. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus Sicht von Roche sollten zur Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin der Endpunkt DFS **und** der Endpunkt DRFI, beide ausgewertet als Ereigniszeitanalyse und als Rate berücksichtigt werden, da sie unterschiedliche medizinische Fragestellungen adressieren.	zidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant. Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten: - invasives ipsilaterales lokales Rezidiv der Brust - invasives ipsilaterales regionäres Rezidiv der Brust - kontralaterales invasives Mammakarzinom - sekundäres Primärkarzinom - Duktales Karzinom in situ (ipsilateral oder kontralateral) - Fernrezidiv - Tod jedweder Ursache Der Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate, beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt DFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse). *Rezidive (Ereignisrate)* Für die Rezidivrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab (Relatives Risiko [RR]: 0,59 [95 %-KI: 0,47; 0,74]; p < 0,001). Das Ausmaß dieses Ef-

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		fektes wird als eine deutliche Verbesserung im therapierelevanten Nutzen bewertet. Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnittes war bei 13,2 % der Patienten im Trastuzumab Emtansin- Arm und bei 22,5 % der Patienten im Trastuzumab-Arm ein Rezidiv aufgetreten. Der Endpunkt Rezidivrate umfasst die gleichen Einzelkomponenten und somit die gleichen Rezidivereignisse sowie Todesfälle vor Rezidivereignis als weitere Komponente wie der Endpunkt DFS. *Krankheitsfreies Überleben (DFS)* Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen deutlichen und statistisch signifikanten positiven Effekt für Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab (Hazard-Ratio: 0,53 [95 %-KI:0,41; 0,68], p < 0,001). In der Betrachtung der Ergebnisse zu den Rezidiven wird ein deutlicher positiver Effekt von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab festgestellt.
S.29, Zeile 11-17 S. 58, Zeile 22-24	<u>Anmerkung</u> **3. Berücksichtigung der Ergebnisse der Surrogatvalidierung und Ableitung eines Mortalitätsvorteils** Das IQWiG hält die von Saad et al 2019 in Lancet Oncology veröffentlichte Surrogatvalidierung sowie die von Roche auf Studienebene durchgeführte Aktualisierung dieser Studie für nicht geeignet, die Validität von DFS als Surrogat für	<u>*Zur Validität des Endpunktes DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben:*</u> Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Endpunktkategorie Mortalität, Daten basierend auf Ergebnissen des Endpunkts DFS vor. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu der Beurteilung, dass die vorgelegte Validierungsstudie für das DFS nicht geeignet ist, die Validität von DFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 65, Zeile 21-22 S. 67, Zeile 29-32 S. 69, Zeile 28-29 S. 69, Zeile 30 – S. 72, Zeile 35	den Endpunkt Gesamtüberleben für die adjuvante Therapie von T-DM1 abzuleiten. Zusammenfassend sei die Validierungsstudie insbesondere aufgrund der nicht geeigneten Einschlusskriterien und des darauf beruhenden nicht vollständigen Studienpools nicht geeignet, Aussagen zur Validität von DFS als Surrogatendpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben abzuleiten und würde daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Das IQWiG führt eine Reihe von Gründen an. Sensitivitätsanalysen würden fehlen. Der Studienpool sei unvollständig bzw. seine Eignung fraglich. So sei das Einschlusskriterium der Validierungsstudie „verkürzte Dauer oder geringere Dosierung“ fraglich, die KATHERINE-Studie entspräche nicht den Einschlusskriterien und sei fälschlicherweise von Saad in den Studienpool eingeschlossen worden. Die KATHERINE-Studie sei zudem vom pU bei der aktualisierten Modellierung nicht berücksichtigt worden. Die in der Surrogatvalidierung eingeschlossene Patientenpopulation entspreche nicht der Fragestellung, da Patienten mit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose inoperablen Tumoren eingeschlossen worden seien. Es sei auch fraglich, inwiefern der neoadjuvante und adjuvante Ansatz einer Chemotherapie bei den Patienten im Anwendungsgebiet gleichwertig sei. Bei der NOAH-Studie sei auch unklar, ob sich der pU bei der Betrachtung auf Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs beziehe. Schließlich sei die Informationsbeschaffung aus Saad et al. nicht geeignet. Roche hält die im Dossier dargestellte Surrogatvalidierung (SV2) für eine hochwertige und valide Basis, nach der DFS als Surrogatendpunkt für die Beurteilung von OS in der Studie KATHERINE herangezogen werden kann.	wird in der Nutzenbewertung DFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben herangezogen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3.1 Medizinische Einordnung **DFS ist ein Surrogat für OS aus klinischer Sicht** Bei der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs ist eine belastbare Aussage zum Gesamtüberleben (OS) aufgrund der heute erreichten niedrigen Mortalitätsraten erst nach sehr langer Zeit möglich. Es bedarf daher langer Nachbeobachtungszeiten, um mit einer ausreichend großen Anzahl von OS-Ereignissen eine Aussage zum Gesamtüberleben treffen zu können. Medizinische Experten sehen auch aufgrund ihrer klinischen Erfahrungen das krankheitsfreie Überleben (disease-free survival, DFS) längst als Surrogat für OS an. Dies zeigt sich exemplarisch an den Bewertungskriterien der ESMO MCBS. [9, 10] Das macht gerade für die adjuvante Therapie von HER2-positivem Brustkrebs Sinn, sind doch etwa 70 % der Rezidive Fernrezidive, deren Auftreten den unumkehrbaren Übergang von der kurativen in die palliative Situation markieren. [32-34] **Validierungsstudie von Saad et al.** Inzwischen gibt es für die adjuvante, gegen HER2-gerichtete Therapie von Patienten mit HER2-positivem, frühem Brustkrebs eine formale Validierungsstudie für DFS als Surrogatendpunkt für OS. [35] Diese unabhängige, hochrangig in der internationalen Peer-reviewed Zeitschrift Lancet Oncology veröffentlichte Studie (SV1) wurde von der Arbeitsgruppe um Tomasz Burzykowski und Marc Buyse durchgeführt, zwei international anerkannten Experten auf dem Gebiet der Surrogatvalidierung, auf deren Arbeiten sich auch das IQWiG in seinem Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ vom 21.11.2011	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	maßgeblich stützt. [36] Saad, Burzykowski und Buyse arbeiteten für die Validierungsstudie mit individuellen Daten von mehr als 21.000 Patienten mit den maßgeblichen internationalen Brustkrebs-Studiengruppen zusammen, was sich auch an der hochrangig besetzten Autorenliste ablesen lässt. [35] G-BA und IQWiG kamen 2018 zu der Beurteilung, „dass die vorgelegte Validierungsstudie geeignet ist, die Validität von DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die eine adjuvante Therapie mit anti-HER2-Antikörpern erhalten, zu untersuchen.“ [31] Das IQWiG sprach in einer Pressemitteilung sogar von einer beispielhaften Surrogatvalidierung. [37] Unterschiedliche Beurteilungen von Roche und IQWiG gab es bei der Einstufung der vorliegenden Korrelation, die nach den Kriterien des IQWiG als mittlere und nach der Einstufung internationaler Experten als hohe Korrelation zu werten war. [31, 38-40] **KATHERINE entspricht Einschlusskriterien der Validierungsstudie** Der vom IQWiG angeführte wichtige Kritikpunkt der für das Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin nicht geeigneten Einschlusskriterien ist für Roche nicht nachvollziehbar. Tatsächlich wird in der Studie KATHERINE mit der experimentellen Therapie mit Trastuzumab Emtansin eine Therapie mit einer geringeren Dosierung mit der Antikörperkomponente Trastuzumab untersucht. Die Dosierung von Trastuzumab Emtansin beträgt 3,6 mg/kg alle drei Wochen, während Trastuzumab in der üblichen Dosierung von 6 mg/kg alle drei Wochen ver-	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	abreicht wird. [33] Die Studie KATHERINE entspricht daher den Einschlusskriterien der Validierungsstudie und wurde folgerichtig und korrekt von Saad et al. in den Studienpool aufgenommen. [35] **Patientenpopulation** Auch finden sich die in der Studie KATHERINE eingeschlossenen Patienten im Patientenpool der Validierungsstudie wieder. Das IQWiG verweist darauf, dass 25 % der Patienten in der Studie KATHERINE zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen nicht operablen Tumor gehabt hätten. Zunächst sind die Patienten im Anwendungsgebiet wie die Patienten in den für die Validierungsstudie SV1 und ihre Aktualisierung SV2 herangezogenen Studien Patienten mit frühem HER2-positivem Brustkrebs, bei denen der Tumor in der Brust komplett chirurgisch reseziert wurde. Bei den Patienten, deren Brustkrebs nach Studienprotokoll in KATHERINE als inoperabel bezeichnet wurde, handelte es sich um Patienten, die nach TNM-System einen T4-Tumor (T4 NX M0) hatten oder die bei jeder Tumorgröße einen Nodalstatus von N2 oder 3 (Tx N2-3 M0) hatten. Somit handelt es sich um Patienten im Stadium IIIA (T0, T1mic, T1 oder T2 N2), IIIB (T4 N0-2) oder IIIC (alle T N3). [41] Diese Patienten im Stadium III sind bei Primärdiagnose nicht grundsätzlich inoperabel und waren auch in allen in der von Saad et al. publizierten Validierungsstudie sowie in den in der Aktualisierung (SV2) zusätzlich berücksichtigten Studien eingeschlossen, was man z.B. am relevanten Anteil der Patienten mit ≥ 4 positiven Lymphknoten (≥ N2) ersehen kann. [42-51] Roche hat aus Konsistenzgründen im Dossier die im Studienprotokoll gewählte Bezeichnung inoperabel benutzt. Die Bezeichnung lokal fortgeschrittener Brustkrebs wäre gleichwohl angemessener gewesen.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gleichwertigkeit von neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie Bezüglich der Gleichwertigkeit der neoadjuvanten und adjuvanten Chemotherapie beim frühen Brustkrebs sei auf die S3-Leitlinie verwiesen, die hierzu für Brustkrebs insgesamt ausführt: „Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig." (Empfehlungsgrad 0, Level of evidence 1a, starker Konsens). [25] Die Frage, inwiefern der neoadjuvante und adjuvante Einsatz bei Patienten mit Resterkrankung gleichwertig ist, ist nicht unklar, wie in der IQWiG-Bewertung ausgeführt. Die Resterkrankung ist das Behandlungsergebnis nach neoadjuvanter Chemotherapie und nach kompletter Tumorresektion. Eine neoadjuvante Therapie steht nicht mehr zur Wahl. Bei Patienten mit invasiver Resterkrankung stellt sich vielmehr die Frage nach der adäquaten adjuvanten Therapie. **3.2 Methodisches Vorgehen** Aus methodischen Gründen ist es für Roche folgerichtig, dass die Aussage zur Surrogatfunktion von DFS auf einer möglichst vollständigen Datenbasis erfolgt. Daher wurde eine Aktualisierung des Models von Saad auf der Basis aller Studien aus dem bereits von den Autoren identifizierten Studienpool vorgenommen, für die zwischenzeitlich Ergebnisse publiziert worden waren. Weitere Studien mit verfügbaren Ergebnissen zu DFS und OS über die herangezogenen Studien hinaus, konnten auch in einer aktualisierten Studienrecherche nicht identifiziert werden. [52] Da das aktualisierte Modell auf die Studie KATHERINE angewendet	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden sollte, war es für Roche darüber hinaus sachgerecht, dass die Daten dieser Studie nicht in das Modell einflossen. Für das aktuelle Verfahren wurde eine Annahme sowie Erweiterungen und Veränderungen des bestehenden Modells vorgenommen: (1) Annahme: Verwendbarkeit der SV1 (Saad et al.) (2) (a) Modellierung mit publizierter Surrogatvalidierung (SV1) und Remodellierung der SV1 anhand der aggregierten Daten (3) (b) Sensitivitätsanalyse: Prüfung der Übertragbarkeit der SV1 für die adjuvante Therapie von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs ohne pCR nach neoadjuvanter Therapie. (4) Ergänzung der Ergebnisse, um die aggregierten Daten weiterer 4 bereits von Saad et al. identifizierter, jedoch aufgrund damaliger fehlender Datenverfügbarkeit von Saad et al. nicht einbezogener randomisierter Studien. Im Ergebnis ergibt sich ein Update der Validierungsstudie (im Folgenden SV2). (5) Schätzung von OS anhand der DFS-Ergebnisse aus KATHERINE und der Assoziation aus SV2. Die einzelnen Schritte sind im Dossier Modul 4, Kap. 4.5.4 sehr ausführlich erläutert, deshalb wird im Folgenden auf die Ergebnisse referenziert.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ad (1) Verwendbarkeit der SV1 Roche nimmt die Studie von Saad et al. (SV1) im vorliegenden Dossier als Grundlage, um über DFS als validierten Surrogatmarker für OS Aussagen zum Effekt von Trastuzumab Emtansin im neuen adjvuanten Anwendungsgebiet in der Kategorie Mortalität zu treffen. G-BA und IQWiG sahen diese Validierungsstudie im Verfahren zu Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) als geeignet an, die Validität von DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die eine adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern erhalten, zu untersuchen. [31] Eine ergänzende Recherche in Studienregistern und bibliographischen Datenbanken vom 23-24. April 2020 mit Limitierung zum Erfassungsdatum für alle Updates bestätigt, dass für keine weiteren Studien als die im aktualisierten Modell bereits berücksichtigten Daten zu DFS und OS vorliegen. [52] Zu einem weiteren aus Roche Sicht nicht berechtigten Kritikpunkt an der Suchstrategie siehe auch weitere Kommentare zur Stellungnahme. Aufgrund dessen kann Roche die Kritik des IQWiG an der SV1 nicht nachvollziehen und hält die Verwendung der SV1 auch in diesem Verfahren für eine geeignete Basis. Auf dieser Basis erfolgt dann eine Ergänzung mit den weiteren, inzwischen verfügbaren, Studien. **Ad (2) (a) Modellierung mit publizierter Surrogatvalidierung (SV1) und Remodellierung der SV1 anhand der aggregierten Daten**	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
Für die Modellierung wurden die DFS-Ergebnisse von KATHERINE direkt in die Regressionsgleichung eingesetzt, die bei Saad et al. publiziert wurde (Tab. 1, linke Spalte). [35]

Die Remodellierung beinhaltet folgende Schritte:

I. Berechnung der Assoziation von DFS und OS ausschließlich auf Basis aggregierter Daten der in der SV1 verwendeten Studien.

II. Vergleich der Ergebnisse von SV1 mit den Ergebnissen der Berechnung anhand der aggregierten Daten. Die Studie KATHERINE wird hierfür als Testfall benutzt. Die in dieser Studie beobachtete Hazard Ratio beträgt für DFS 0,53 (95 % KI [0,41; 0,68]).

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Validierungsmodelle von Saad et al. (SV1) und der Remodellierung anhand aggregierter Daten

<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Patientenindividuelle Daten (SV1)</th><th colspan="2">Aggregierte Daten Re-Modellierung</th></tr>
<tr><td>R2</td><td colspan="2">0,84 (95% KI [0,67; 1,00])</td><td colspan="2">0,85 (95% KI [0,66; 1,00])</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Vorhersage für Studie KATHERINE</td><td>Gewicht</td><td>Vorhersage OS (95% Prädiktionsintervall)</td><td>Gewicht</td><td>Vorhersage OS (95% Prädiktionsintervall)</td></tr>
<tr><td>98</td><td>0,56 [0,39; 0,81]</td><td>98</td><td>0,56 [0,41; 0,77]</td></tr>
<tr><td>338</td><td>0,56 [0,41; 0,76]</td><td>338</td><td>0,56 [0,46; 0,68]</td></tr>
<tr><td>620</td><td>0,56 [0,42; 0,74]</td><td>620</td><td>0,56 [0,48; 0,66]</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Der Punktschätzer für DFS wird in die jeweiligen Regressionsgleichungen eingesetzt. Die Werte für den Intercept und die Steigung sowie die zugehörige Varianz-Kovarianzmatrix und die Residualvarianz gehen in die Vorhersage ein. Für die Vorhersage wird die Anzahl der Todesfälle in der KATHERINE-Studie verwendet (N = 98). Für die erwarteten DFS-Ereignisse nach 5 bzw. 10 Jahren wurde ein proportional gleicher Anstieg an Ereignissen angenommen wie für den AC-TH-Arm der Studie BCIRG 006. [53, 54] Für die Relation von DFS-Ereignissen zu OS-Ereignissen wurde 2/3 angenommen.

Insgesamt sieht man bei den Ergebnissen und der Enge des Zusammenhangs der Regressionen keine Unterschiede der beiden Modelle. Somit kann die Remodellierung für die weitergehenden Schritte verwandt werden.

Ad (2) (b) Sensitivitätsanalyse: **Übertragbarkeit der SV1 für die adjuvante Therapie von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs ohne pCR nach neoadjuvanter Therapie**

Die SV1 hat nicht gesondert Ergebnisse für die Anti-HER2-Antikörpertherapie der Gruppe von Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs ohne pCR nach neoadjuvanter Therapie ausgewiesen.

Mittels der NOAH-Studie kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der SV1 auf die im aktuellen Verfahren vorliegende Situation überprüft werden. In der NOAH-Studie werden die Patienten nach neoadjuvanter Therapie mit Chemotherapie und Trastuzumab gefolgt von der Komplettierung der Trastuzumab-Therapie auf insgesamt 1 Jahr gegenüber dem Vorgehen ohne Anti-HER2-Antikörpertherapie behandelt. [1, 55]

Patienten, die in der NOAH-Studie keine pCR erreichen, entsprechen den Patienten im Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin. Sie wurden daher herangezogen, um zu prüfen, inwiefern die zuvor beschriebene Validierungsstudie (SV1) von Saad et al. eine Vorhersage von OS auf Basis von DFS als Surrogatmarker erlaubt. Diese Prüfung erfolgte in Analogie zum Vorgehen von Saad et

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	al. die Vorhersagekraft ihres Modells zu überprüfen. [35] In die Analyse gingen ausschließlich Daten von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs mit ein. [56] Tabelle 2: **Übersicht** der Ergebnisse für die **Endpunkte krankheitsfreies Überleben (DFS) und Gesamtüberleben (OS)** ab dem Zeitpunkt der OP für die **non-pCR-Teilpopulation** aus der randomisierten, kontrollierten Studie NOAH (MO16432G), Datenschnitt 14. Juli 2012	

Endpunkt	**Trastuzumab+Chemo vs. Chemo Hazard Ratio [95 % KI]**
Krankheitsfreies Überleben (DFS)[a], aus der Studie NOAH zum Datenschnitt 14. Juli 2012 (unstratifiziertes Cox Modell)	0,77 [0,45; 1,34]
Gesamtüberleben (OS), abgeleitet über die Surrogatfunktion[b]	0,79 [0,39; 1,61]
Gesamtüberleben (OS), aus der Studie NOAH zum Datenschnitt 14. Juli 2012 (unstratifiziertes Cox Modell)	0,77 [0,37; 1.59]
a: Zeit von OP bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer Progression oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt b: $\ln(HR_{OS}) = -0{,}005 + 0{,}910\ln(HR_{DFS})$ (nach Saad et al. 2019) DFS = Krankheitsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben; T-DM1 = Trastuzumab Emtansin	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ergebnisse der OS-Prognose mittels DFS zu einem frühen Zeitpunkt bestätigen die tatsächlich beobachteten Werte für OS zu einem späteren Zeitpunkt (siehe Tab. 2). Die SV1 kann aus Sicht von Roche somit auf die aktuelle Situation übertragen werden. Die Studie NOAH ist ausreichend ähnlich, so dass der Einwand des IQWiG, die Patientenpopulation wäre nicht geeignet, aus Sicht von Roche nicht zutrifft. **Ad (3) Ergänzung der Remodellierung durch die aggregierten Daten zusätzlicher Studien mit zwischenzeitlicher Datenverfügbarkeit (SV2)** Die potentiell geeigneten Studien bei Saad et al. wurden, soweit sie bereits belastbare OS-Daten hatten, verwendet. Seit der SV1 berichteten weitere Studien aus dieser Studienliste Daten für DFS und OS. Die remodellierte Surrogatvalidierung wurde deshalb in einem weiteren Schritt aktualisiert, um die aggregierten Daten aller Studien mit bis Dezember 2019 verfügbaren Ergebnissen einzubeziehen: (a) Die aggregierten Daten der bereits von Saad et al. einbezogenen 8 Studien. Dieser Studienpool wurde auch im Verfahren zu Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) als geeignet angesehen. [31] (b) Alle Studien, die in der SV1 als geeignet identifiziert worden waren und für die inzwischen verfügbaren Daten vorliegen: Studien PHARE, SHORT-HER, SOLD und PERSEPHONE.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unter Berücksichtigung der jeweiligen Anzahl an Todesfällen als Gewicht ergibt sich folgende lineare Regressionsgleichung ($\ln(HR_{OS}) = 0{,}013 + 0{,}951\ln(HR_{DFS})$) und folgendes Ergebnis für das Assoziationsmaß R^2 (0,91 (95% KI [0,82; 1,00])). Nach dem mit bis zum Dezember 2019 vollpubliziert verfügbaren Studiendaten ergänzten Validierungsmodell SV2 ergibt sich für DFS und OS eine hohe Korrelation. Der Punktschätzer für R^2 liegt mit 0,91 deutlich über der international etablierten Grenze von 0,75. [39] Die Untergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls liegt mit 0,82 deutlich über dem vom IQWiG vorgeschlagenen Schwellenwert von 0,72. [36] Damit kann DFS als Surrogatendpunkt für OS verwendet werden. **Ad (4)** Vorhersage des Gesamtüberlebens in der Studie KATHERINE Basierend auf den Ergebnissen der SV2 ergibt sich für das OS in KATHERINE eine Hazard Ratio (Prädiktionsintervall) von 0,55 [0,43; 0,72]**.** Im Ergebnis ist dies ein berechnungsbedingt sehr weites Prädiktionsintervall, das dem Vorgehen von Burzykowski & Buyse entspricht. [40] Basierend auf der angenommenen Entwicklung von DFS-Ereignissen wurden von Roche weitere Prädiktionsintervalle berechnet. Bei gleichbleibendem Punktschätzer werden die Konfidenzintervalle immer kürzer, d.h. der Effekt wird immer deutlicher. Da die DFS-Ereignisse mit zunehmender Beobachtungszeit unaus-	

weichlich zunehmen, alle anderen Berechnungsgrundlagen sich jedoch nicht ändern, handelt es sich um keine Annahme, sondern ist eine Folge der Tatsache, dass die DFS-Ereignisse weiter zunehmen.

Da die SV2 der Vorhersage von OS für KATHERINE dient, ist für Roche der Einwand des IQWiG, dass KATHERINE in die Erstellung des Regressionsmodells einzuschließen sei, nicht nachvollziehbar.

Der Effekt für OS entspricht mit einer statistisch signifikanten Reduktion um 45 % nahezu einer Halbierung der Versterbewahrscheinlichkeit durch Trastuzumab Emtansin.

Tabelle 3: Prädiktion des Ergebnisses für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) für die Zulassungspopulation der Studie KATHERINE auf Basis der Ergebnisse der Surrogatvalidierung SV2 unter Verwendung des Ergebnisses für den Endpunkt DFS aus der Studie KATHERINE, Datenschnitt 25. Juli 2018

Endpunkt	**T-DM1 vs. Trastuzumab Hazard Ratio [95 % KI]**
Krankheitsfreies Überleben (DFS)[a], aus der Studie KATHERINE zum Datenschnitt 25. Juli 2018 (unstratifiziertes Cox Modell)	0,53 [0,41; 0,68]
Gesamtüberleben (OS), abgeleitet aus DFS über die Surrogatfunktion SV2	0,55[b] [0,43; 0,72]

a: Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod jedweder Ursache je nachdem, was zuerst auftritt

b: Surrogatvalidierung mit aggregierten Daten. SV2 Regressionsgleichung: $\ln(HR_{OS}) = -0,013 + 0,951\ln(HR_{DFS})$

DFS = Krankheitsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; OS = Gesamtüberleben; T-DM1 = Trastuzumab Emtansin

Zur Validität des Endpunktes DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben:

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Berechnung des Prädiktionsintervalls ist für OS lege artis und entspricht selbst unter Berücksichtigung aller Unsicherheit einem erheblichen Zusatznutzen für die Therapie mit Trastuzumab Emtansin. **Fazit:** Für Roche ist die SV2 eine hochwertige und valide Basis für die Beurteilung von OS in der Studie KATHERINE. Sie erfüllt die Kriterien der internationalen Experten und auch die sehr konservativen Anforderungen des IQWiG an eine hohe Korrelation. DFS kann daher auf Basis einer vollständigeren Datenbasis als Surrogatendpunkt für OS herangezogen werden. Die Ergebnisse für DFS in KATHERINE erlauben zusammen mit den Ergebnissen der erweiterten Surrogatvalidierung eine Bewertung des Zusatznutzens der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab Emtansin in der Kategorie Mortalität. Danach ergibt sich ein signifikanter OS-Vorteil von erheblichem Ausmaß, der auch durch die signifikante Verbesserung des fernrezidivfreien Intervalls gestützt wird. Dies entspricht auch nach IQWiG Kriterien einem erheblichen Zusatznutzen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für Roche ist die SV2 eine belastbare Basis, die eine Bewertung der Kategorie Mortalität zulässt. Die Ergebnisse für DFS in der Studie KATHERINE erlauben zusammen mit den Ergebnissen der erweiterten Surrogatvalidierung eine Bewertung des Zusatznutzens der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab Emtansin in der Kategorie Mortalität. Danach ergibt sich ein signifikanter OS-Vorteil von erheblichem Ausmaß.	Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Endpunktkategorie Mortalität, Daten basierend auf Ergebnissen des Endpunkts DFS vor. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu der Beurteilung, dass die vorgelegte Validierungsstudie für das DFS nicht geeignet ist, die Validität von DFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung DFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben herangezogen.

Literaturverzeichnis

1. Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Manikhas, A., Lluch, A. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010; 375(9712): 377-84.

2. Moja, L., Tagliabue, L., Balduzzi, S., Parmelli, E., Pistotti, V. et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012; 4: Cd006243.

3. Gianni, L., Eiermann, W., Semiglazov, V., Lluch, A., Tjulandin, S. et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet Oncol. 2014; 15(6): 640-7.

4. Spring, L. M., Fell, G., Arfe, A., Sharma, C., Greenup, R. A. et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. Clin. Cancer Res. 2020.

5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Version 2020.1 [online]. Stand: 02.03.2020. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf [Zugriff: 28.04.2020]. 2020.

6. Burstein, H. J., Curigliano, G., Loibl, S., Dubsky, P., Gnant, M. et al. Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer The St Gallen International Consensus Guidelines for the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Ann. Oncol. 2019.

7. Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2019.

8. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer, Version 1.2020 - Reproduced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.1.2020. © 2020 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. [online]. Stand: 01.2020. URL: https://www.nccn.org [Zugriff: 28.04.2020]. 2020.

9. Cherny, N. I., Dafni, U., Bogaerts, J., Latino, N. J., Pentheroudakis, G. et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann. Oncol. 2017; 28(10): 2340-2366.

10. Cherny, N. I., Sullivan, R., Dafni, U., Kerst, J. M., Sobrero, A. et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann. Oncol. 2015; 26(8): 1547-1573.

11. Thill, M., Pisa, G., Isbary, G. Targets for Neoadjuvant Therapy - The Preferences of Patients with Early Breast Cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2016; 76(5): 551-556.

12. Hamelinck, V. C., Bastiaannet, E., Pieterse, A. H., Jannink, I., van de Velde, C. J. et al. Patients' preferences for surgical and adjuvant systemic treatment in early breast cancer: a systematic review. Cancer Treat. Rev. 2014; 40(8): 1005-18.

13. Simes, R. J., Coates, A. S. Patient preferences for adjuvant chemotherapy of early breast cancer: how much benefit is needed? J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 2001(30): 146-52.

14. Möbus, V., Hell, S., Schmidt, M. Assessing the Clinical Benefit of Systemic Adjuvant Therapies for Early Breast Cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2017; 77(10): 1079-1087.

15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998; 351(9114): 1451-67.

16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365(9472): 1687-717.

17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet 2015; 386(10001): 1341-1352.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-232 Trastuzumab Emtansin zur adjuvanten Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs nach einer präoperativen systemischen Behandlung. Stand: 29.03.2019. 2019.

19. European Medicines Agency (EMA). Guidelines on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Stand: 09.2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf [Zugriff: 28.04.2020]. 2017.

20. National Cancer Institute (NCI), Cancer, Leukemia Group B., Eastern Cooperative Oncology Group, Canadian Cancer Trials Group et al. ClinicalTrials.gov: Doxorubicin Hydrochloride, Cyclophosphamide, and Pacltaxel With or Without Trastuzumab in Treating Women With HER2-

Positive Node-Positive or High-Risk Node-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 06.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005970 [Zugriff: 28.04.2020]. 2019.

21. NSABP Foundation Inc., National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: Doxorubicin and Cyclophosphamide Plus Paclitaxel With or Without Trastuzumab in Treating Women With Node-Positive Breast Cancer That Overexpresses HER2 [online]. Stand: 01.2019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004067 [Zugriff: 28.04.2020]. 2019.

22. Sanofi, Cancer International Research Group (CIRG). ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without Trastuzumab in Treating Women With Breast Cancer [online]. Stand: 11.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021255 [Zugriff: 28.04.2020]. 2016.

23. Hoffmann-La Roche, Breast International Group, European Organisation for Research, Treatment of Cancer EORTC, NCIC Clinical Trials Group et al. ClinicalTrials.gov: Herceptin (Trastuzumab) in Treating Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER) 2-Positive Primary Breast Cancer [online]. Stand: 04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045032 [Zugriff: 28.04.2020]. 2017.

24. International Breast Cancer Study Group, Breast International Group. ClinicalTrials.gov: Letrozole in Preventing Cancer in Postmenopausal Women Who Have Received 4-6 Years of Hormone Therapy for Hormone Receptor-Positive, Lymph Node-Positive, Early-Stage Breast Cancer [online]. Stand: 03.2020. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00553410 [Zugriff: 28.04.2020]. 2020.

25. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.3. AWMF-Register-Nummer: 032. 045OL [online]. Stand: 02.2020. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf [Zugriff: 28.04.2020]. 2020.

26. Gourgou-Bourgade, S., Cameron, D., Poortmans, P., Asselain, B., Azria, D. et al. Guidelines for time-to-event end point definitions in breast cancer trials: results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials). Ann. Oncol. 2015; 26(5): 873-879.

27. Hudis, C. A., Barlow, W. E., Costantino, J. P., Gray, R. J., Pritchard, K. I. et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. J. Clin. Oncol. 2007; 25(15): 2127-32.

28. Melvin, J. C., Purushotham, A. D., Garmo, H., Pinder, S. E., Fentiman, I. S. et al. Progression of breast cancer following locoregional ipsilateral recurrence: importance of interval time. Br. J. Cancer 2016; 114(1): 88-95.

29. Chairat, R., Puttisri, A., Pamarapa, A., Wongrach, N., Tawichasri, C. et al. Recurrence and death from breast cancer after complete treatments: an experience from hospitals in Northern Thailand. J. Med. Assoc. Thai. 2014; 97(9): 932-8.

30. Rondeau, V., Mathoulin-Pélissier, S., Tanneau, L., Sasco, A. J., Macgrogan, G. et al. Separate and combined analysis of successive dependent outcomes after breast-conservation surgery: recurrence, metastases, second cancer and death. BMC Cancer 2010; 10: 697.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) [online]. Stand: 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf [Zugriff: 28.04.2020]. 2018.

32. Cameron, D., Piccart-Gebhart, M. J., Gelber, R. D., Procter, M., Goldhirsch, A. et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet 2017; 389(10075): 1195-1205.

33. von Minckwitz, G., Huang, C. S., Mano, M. S., Loibl, S., Mamounas, E. P. et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2019; 380(7): 617-628.

34. von Minckwitz, G., Procter, M., de Azambuja, E., Zardavas, D., Benyunes, M. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2017; 377(2): 122-131.

35. Saad, E. D., Squifflet, P., Burzykowski, T., Quinaux, E., Delaloge, S. et al. Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2019; 20(3): 361-370.

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report A10-05. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Version 1.1 [online]. Stand: 21.11.2011. URL: https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a10-05-aussagekraft-von-surrogatparametern-in-der-onkologie-rapid-report.1325.html [Zugriff: 28.04.2020]. 2011.

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pertuzumab bei frühem Brustkrebs: Trotz beispielhafter Surrogatvalidierung kein Zusatznutzen belegt [online]. Stand: 01.10.2018. URL: https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2018/pertuzumab-bei-fruehem-brustkrebs-trotz-beispielhafter-surrogatvalidierung-kein-zusatznutzen-belegt.10270.html [Zugriff: 04.05.2020]. 2018.

38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 669 Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Stand: 27.09.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-D-363.pdf [Zugriff: 28.04.2020]. 2018.

39. Lassere, M. N. The Biomarker-Surrogacy Evaluation Schema: a review of the biomarker-surrogate literature and a proposal for a criterion-based, quantitative, multidimensional hierarchical levels of evidence schema for evaluating the status of biomarkers as surrogate endpoints. Stat. Methods Med. Res. 2008; 17(3): 303-40.

40. Burzykowski, T., Molenberghs, G., Buyse, M. The Evaluation of Surrogate Endpoints. Springer. New York. 2005.

41. Giuliano, A. E., Connolly, J. L., Edge, S. B., Mittendorf, E. A., Rugo, H. S. et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J. Clin. 2017; 67(4): 290-303.

42. Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., Suman, V. J., Geyer, C. E. et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2005; 353(16): 1673-1684.

43. Piccart-Gebhart, M. J., Procter, M., Leyland-Jones, B., Goldhirsch, A., Untch, M. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N. Engl. J. Med. 2005; 353(16): 1659-1672.

44. Mavroudis, D., Saloustros, E., Malamos, N., Kakolyris, S., Boukovinas, I. et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Ann. Oncol. 2015; 26(7): 1333-40.

45. Piccart-Gebhart, M., Holmes, E., Baselga, J., de Azambuja, E., Dueck, A. C. et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. J. Clin. Oncol. 2016; 34(10): 1034-42.

46. Spielmann, M., Roche, H., Delozier, T., Canon, J. L., Romieu, G. et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. J. Clin. Oncol. 2009; 27(36): 6129-34.

47. Schneider, B. P., O'Neill, A., Shen, F., Sledge, G. W., Thor, A. D. et al. Pilot trial of paclitaxel-trastuzumab adjuvant therapy for early stage breast cancer: a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2198). Br. J. Cancer 2015; 113(12): 1651-7.

48. Pivot, X., Romieu, G., Debled, M., Pierga, J. Y., Kerbrat, P. et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. Lancet 2019; 393(10191): 2591-2598.

49. Conte, P., Frassoldati, A., Bisagni, G., Brandes, A. A., Donadio, M. et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER studydouble dagger. Ann. Oncol. 2018; 29(12): 2328-2333.

50. Earl, H. M., Hiller, L., Vallier, A. L., Loi, S., McAdam, K. et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2019; 393(10191): 2599-2612.

51. Joensuu, H., Fraser, J., Wildiers, H., Huovinen, R., Auvinen, P. et al. Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The SOLD Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2018; 4(9): 1199-1206.

52. HealthEcon AG. DFS validation: short report of the systematic search in clinical trial registries and bibliographic databases. Stand: 05.2020. 2020.

53. Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Giermek, J., Martin, M. et al. Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. Cancer Res. 2016; 76(4 Supplement): S5-04.

54. Slamon, D., Eiermann, W., Robert, N., Pienkowski, T., Martin, M. et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2011; 365(14): 1273-1283.

55. Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y. H., Roman, L., Tseng, L. M. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet 2012; 13(1): 25-32.

56. Roche. Ergebnisse der Endpunkte DFS und OS der NOAH (MO16432G) für die non-pCR Teilpopulation mit HER2-positivem Brustkrebs berechnet ab dem Zeitpunkt der OP. Stand: 05.2020. 2020.

5.2 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	4.Mai.2020
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Abbvie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 826) von Kadcyla® (Trastuzumab Emtansin) für erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen, durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). AbbVie erforscht unterschiedliche Wirkstoffe in dem Anwendungsgebiet des Mammakarzinoms. Daher betrifft die Dossierbewertung von Trastuzumab Emtansin auch AbbVie. In seiner Nutzenbewertung ergibt sich laut IQWiG ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab. Insgesamt sieht das IQWiG in den Morbiditäts-Endpunkten einen positiven Effekt gegenüber den negativen Effekten in den Bereichen gesundheitsbezogene Lebensqualität, Folgekomplikationen und Nebenwirkungen unterschiedlichen Ausmaßes (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt). AbbVie möchte zur vorliegenden Nutzenbewertung zu dem folgenden Thema Stellung nehmen: • Patientenrelevanz des Endpunkts krankheitsfreies Überleben (DFS) AbbVie stimmt dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) zu, dass das krankheitsfreie Überleben (DFS, disease free survival) ein eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt ist, und betont folgende Punkte:	<u>Mortalität</u> *<u>Zur Validität des Endpunktes DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben:</u>* Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Endpunktkategorie Mortalität, Daten basierend auf Ergebnissen des Endpunkts DFS vor. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu der Beurteilung, dass die vorgelegte Validierungsstudie für das DFS nicht geeignet ist, die Validität von DFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden

Stellungnehmer: Abbvie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Onkologie umfasst sehr unterschiedliche Erkrankungen und Erkrankungsverläufe. Eine Bewertung von Endpunkten sollte daher immer indikationsspezifisch vorgenommen werden. In der kurativen Therapiesituation, wie dies bei dem frühen Mammakarzinom der Fall ist, stellt die die Verhinderung von Rezidiven ein sehr wichtiges Therapieziel dar. Dies schließt das Ziel mit ein, den Eintritt in eine palliative und damit nicht-kurative Behandlungssituation so lange wie möglich zu vermeiden. Neben der Verhinderung von Rezidiven ist damit auch deren Hinauszögerung von großer Relevanz für die an frühem Brustkrebs erkrankten Patienten, da mit Auftreten eines Rezidivs ein schwerwiegendes Ereignis vorliegt, das den Misserfolg des kurativen Therapieansatzes bedeutet. Der Eintritt in die palliative Behandlungsphase stellt für die Patienten vor allem aufgrund fehlender Aussicht auf Heilung, aggressiverer Therapien und zunehmender Symptombelastung eine schwere Belastung dar. Vor diesem Hintergrund ist nicht nur das Auftreten des Rezidivs an sich, sondern auch der Zeitpunkt des Auftretens relevant. Das IQWIG zieht zwar den positiven Effekt bestehend aus einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin in der Endpunktkategorie Morbidität beim Endpunkt Rezidive heran, aber geht nur ergänzend auf die Ergebnisse zum DFS ein. Aus Sicht des IQWiG ist die Bedeutung einer zeitlichen Verschiebung der Rezidivdiagnose für den weiteren Krankheitsverlaufs des Patienten unklar. Aus Sicht von AbbVie stellen sowohl der Endpunkt Rezidive (als Ereignisrate) als auch DFS relevante Endpunkt dar. Während der Endpunkt Rezidive (als Ereignisrate) den Anteil der Patienten mit einem Rezidiv oder Tod betrachtet, ermöglicht der Endpunkt DFS die Berücksichtigung des Zeitpunks des Rezidivereignisses und der Todesfälle. Durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivereignisses wird	Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung DFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben herangezogen. <u>Morbidität</u> *Rezidive/ Krankheitsfreies Überleben (DFS)* Patienten, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten, nachgewiesen im Resektat nach der Operation, haben, werden im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der adjuvanten Behandlung kurativ behandelt. Verbleibende Tumorzellen können im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant. Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten: - invasives ipsilaterales lokales Rezidiv der Brust - invasives ipsilaterales regionäres Rezidiv der Brust - kontralaterales invasives Mammakarzinom - sekundäres Primärkarzinom - Duktales Karzinom in situ (ipsilateral oder kontralateral) - Fernrezidiv - Tod jedweder Ursache Der Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate, beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entspre-

Stellungnehmer: Abbvie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den Patienten die Chance gewährt, ihr Leben ohne schwere Komplikationen/Beeinträchtigungen zu führen. Die Patientenrelevanz des DFS wurde auch in anderen Verfahren zum frühen Mammakarzinom bestätigt. So wurde beispielsweise im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Pertuzumab (adjuvante Behandlung von Brustkrebs) der Zeitpunkt des Rezidiveintritts sowohl von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) als auch von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bestätigt [1]. Auch der G-BA berücksichtigte in seinem Beschluss den Endpunkt DFS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt [2]. Das gleiche trifft zu für die europäische Zulassungsagentur EMA, welche den Endpunkt DFS in ihrer Leitlinie (EMA/CHMP/205/95 Rev.5) [3] definiert. Die im Vorfeld mit der Zulassungsbehörde festgelegten Endpunkte sollten auch im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. In der kurativen Therapiesituation beim Mammakarzinom aber auch in anderen onkologischen Erkrankungen stellen aus Sicht von AbbVie sowohl die Ereignisraten als auch die Zeit bis zum Ereignis, wie Rezidiv, patientenrelevante Endpunkte dar. Für die Patienten mit Mammakarzinom im Frühstadium ist zusammenfassend festzuhalten, dass aus Sicht von AbbVie eine signifikante Verlängerung des DFS patientenrelevant ist.	chenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt DFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse). *Rezidive (Ereignisrate)* Für die Rezidivrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab (Relatives Risiko [RR]: 0,59 [95 %-KI: 0,47; 0,74]; p < 0,001). Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine deutliche Verbesserung im therapierelevanten Nutzen bewertet. Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnittes war bei 13,2 % der Patienten im Trastuzumab Emtansin- Arm und bei 22,5 % der Patienten im Trastuzumab-Arm ein Rezidiv aufgetreten. Der Endpunkt Rezidivrate umfasst die gleichen Einzelkomponenten und somit die gleichen Rezidivereignisse sowie Todesfälle vor Rezidivereignis als weitere Komponente wie der Endpunkt DFS. *Krankheitsfreies Überleben (DFS)* Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen deutlichen und statistisch signifikanten positiven Effekt für Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab (Hazard-Ratio: 0,53 [95 %-KI:0,41; 0,68], p < 0,001). In der Betrachtung der Ergebnisse zu den Rezidiven wird ein deutlicher positiver Effekt von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab festgestellt.

Literaturverzeichnis

1. (G-BA), G.B. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) - Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung*. 2018 21.04.2020]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-376/2018-11-05_Wortprotokoll_Pertuzumab_nAWG_D-363.pdf.

2. (G-BA), G.B. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwen-dungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung)*. 2018 21.04.2020]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf.

3. EMA. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man EMA/CHMP/205/95 Rev.5 2017*. 2017 23.04.2020]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.

5.3 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.05.2020
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 5. April 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) von Roche Pharma AG veröffentlicht. Trastuzumab Emtansin im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA die Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2 gerichteten Therapie mit Trastuzumab fest. In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Der Zusatznutzen ergibt sich aus deutlichen positiven Effekten bei der Vermeidung von Rezidiven. Diese zeigen sich auch für den vom IQWiG nur ergänzend dargestellten Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ (DFS). Auf der anderen Seite liegen negative Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen, die sich allerdings laut IQWiG nur während der Behandlungsphase und nicht nach dem Abschluss der Therapie zeigen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser ergibt sich u.a. aus dem Vorteil beim Gesamtüberleben unter Heranziehung des Surrogatendpunkts DFS. Dieser Vorteil wird jedoch in der Nutzenbewertung nicht anerkannt, da das IQWiG die vorgelegte Validierungsstudie als nicht geeignet einstuft.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ (DFS) ist in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen Kritisch festzustellen ist, dass das IQWiG die großen positiven Effekte (HR: 0,53 [0,41; 0,68], p-Wert < 0,001) im Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben " (DFS) in seiner Bewertung nur ergänzend dargestellt, jedoch nicht eingeschlossen hat. Das IQWiG begründet zunächst, dass Rezidive patientenrelevante Ereignisse sind, da das Auftreten das Scheitern des Heilungsversuchs durch den kurativen Therapieansatz bedeutet. Bei der Betrachtung des zeitadjustierten Endpunktes „Krankheitsfreies Überleben“ sei es jedoch möglich, dass ein Vorteil der Therapie allein aufgrund unterschiedlicher Zeitspannen bis zum Auftreten eines Rezidivs bestünde. Laut IQWiG sei es dabei unklar, welche Bedeutung die Verschiebung eines Rezidivs habe. Aus diesem Grund stuft das IQWiG nur den Endpunkt "Rezidive" als grundsätzlich geeignet ein und lehnt DFS ab. Das Vorgehen des IQWiG ist nach Auffassung des vfa nicht sachgerecht. Der Endpunkt DFS ist nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Alle Komponenten des kombinierten Endpunkts DFS sind patientenrelevant, welches auch der Einschätzung des IQWiG entspricht. Aus Sicht des vfa ist für den Fall, dass Ereignisse als patientenrelevant eingestuft werden, auch zwingend die Zeit bis zu den entsprechenden Ereignissen als patientenrelevant anzusehen. Eine nachfolgende Bewertung der klinischen Relevanz möglicher Unterschiede bleibt davon unberührt. Nach Auffassung des vfa resultiert die Ablehnung des Endpunkts durch das IQWiG aus einer höchst fragwürdigen Vermengung der Bewertungen von Patientenrelevanz und klinischer Relevanz des Endpunkts und ist deshalb nicht sachgerecht. Zugleich ist es bei der Analyse onkologischer Studien in der Nutzenbewertung seit Jahren ein etablierter Standard, die Ergebnisse als zeitadjustierte Analysen zu berichten und zu akzeptieren. Es ist	<u>Mortalität</u> <u>*Zur Validität des Endpunktes DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben:*</u> Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Endpunktkategorie Mortalität, Daten basierend auf Ergebnissen des Endpunkts DFS vor. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu der Beurteilung, dass die vorgelegte Validierungsstudie für das DFS nicht geeignet ist, die Validität von DFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung DFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben herangezogen. <u>Morbidität</u> *Rezidive/ Krankheitsfreies Überleben (DFS)* Patienten, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten, nachgewiesen im Resektat nach der Operation, haben, werden im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der adjuvanten Behandlung kurativ behandelt. Verbleibende Tumorzellen können im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant. Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten: - invasives ipsilaterales lokales Rezidiv der Brust - invasives ipsilaterales regionäres Rezidiv der Brust - kontralaterales invasives Mammakarzinom - sekundäres Primärkarzinom

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
somit nicht sachgerecht, dass das IQWiG die relevanten Informationen aus der zeitadjustierten Analyse beim DFS ausgeschlossen hat. Insbesondere ist darauf hinzuweisen, dass zeitadjustierte Analysen zu ereignisgetriebenen Endpunkten wie DFS vom G-BA als unimittelbar patientenrelevant eingestuft und der Nutzenbewertung mehrfach berücksichtigt wurden (z.B. Beschluss zu Pertuzumab vom 29.12.2018 oder zu Pembrolizumab vom 19.09.2020). Die zeitadjustierten Analysen mit DFS ermöglichen (im Gegensatz zu den Rezidivraten) laut G-BA auch eine Berücksichtigung der Zeitpunkte der Rezidivereignisse und der Todesfälle. Der Ausschluss der Daten zum Endpunkt DFS steht somit im Widerspruch zur bestehen Verfahrenspraxis des G-BA. Die Relevanz des Endpunktes DFS lässt auch zudem auch durch die Erkenntnisse aus den Stellungnahmeverfahren und den darin vorgebrachten Voten der medizinischen Fachgesellschaften ableiten. Insgesamt ist festzustellen, dass der Ausschluss des Endpunktes DFS nicht sachgerecht ist. Die Ergebnisse dieses Endpunktes sollten vom G-BA in seiner Bewertung eingeschlossen werden.	- Duktales Karzinom in situ (ipsilateral oder kontralateral) - Fernrezidiv - Tod jedweder Ursache Der Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate, beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt DFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse). *Rezidive (Ereignisrate)* Für die Rezidivrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab (Relatives Risiko [RR]: 0,59 [95 %-KI: 0,47; 0,74]; p < 0,001). Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine deutliche Verbesserung im therapierelevanten Nutzen bewertet. Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnittes war bei 13,2 % der Patienten im Trastuzumab Emtansin- Arm und bei 22,5 % der Patienten im Trastuzumab-Arm ein Rezidiv aufgetreten. Der Endpunkt Rezidivrate umfasst die gleichen Einzelkomponenten und somit die gleichen Rezidivereignisse sowie Todesfälle vor Rezidivereignis als weitere Komponente wie der Endpunkt DFS. *Krankheitsfreies Überleben (DFS)* Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen deutlichen und statistisch signifikanten positiven Effekt für Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab (Hazard-Ratio: 0,53 [95 %-KI:0,41; 0,68], p < 0,001). In der Betrachtung der Ergebnisse zu den Rezidiven wird ein deutlicher positiver Effekt von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab festgestellt.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Überkonservative IQWiG-Anforderungen lassen eine Surrogatvalidierung praktisch nicht zu Der Hersteller leitet in seinem Dossier einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben ab. Dieser Zusatznutzen ergibt sich anhand der deutlichen Vorteile beim Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ (DFS), wofür der Hersteller eine umfassende Analyse zur Surrogatvalidierung für den Endpunkt Gesamtüberleben vorlegt. Das IQWiG stuft die Analyse des Herstellers dennoch als ungeeignet ein. Das Vorgehen des IQWiG bestätigt abermals, dass die vom IQWiG vorgeschlagene und angewandte Methodik (Rapid Report, Auftrag A10-05; Version 1.1) überkonservative und unrealistische Anforderungen setzt, die praktisch nicht erreichbar sind. Die vom IQWiG gesetzten Anforderungen an die Surrogatvalidierung sind dabei so hoch, dass seit ihrer Veröffentlichung im Rapid Report im Jahr 2010 eine Surrogatvalidierung noch nie gelungen ist.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

Datum	30. April 2020
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin (T-DM1) / Kadcyla®
Stellungnahme von	*Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) geben wir zur Dossierbewertung A20-07 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab: Die systemische Standardtherapie einer Patientin mit einem frühen, humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-positiven Mammakarzinom, beinhaltet seit mehr als einer Dekade die Kombination einer Chemotherapie mit Trastuzumab, einem monoklonalen Antikörper gegen HER2 [1–3]. Die Hinzunahme von Trastuzumab verbessert in dieser kurativen Situation sowohl das erkrankungsfreie Überleben (DFS) wie auch das Gesamtüberleben signifikant und in einem klinisch relevanten Ausmaß [4]. Die Chemotherapie kann entweder anthrazyklinhaltig [5] oder anthrazyklinfrei appliziert werden [6]. Die Effektivität beider Therapiestrategien ist vergleichbar, allerdings ist das Risiko einer therapiebedingten kardialen Schädigung geringer und die gesundheitsbezogene Lebensqualität höher (QoL), wenn anthrazyklinfrei behandelt wird [6, 7]. Eine signifikante Verbesserung der Effektivität bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom konnte durch Hinzunahme von Pertuzumab, einem monoklonalen Antiköper, der die Dimerisierung von HER2 mit HER3 und anderen Mitgliedern der HER-Familie und damit die Signaltransduktion blockiert, sowohl beim metastasierten Mammakarzinom als auch in der adjuvanten und neoadjuvanten Therapie beim frühen Mammakarzinom erzielt werden [8–11]. Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom, bei denen es nach adäquater neoadjuvanter Chemotherapie kombiniert mit einer anti-HER2 Therapie nicht zu einer pathologischen Komplettremission (pCR) gekommen ist, haben ein deutlich erhöhtes Rückfallrisiko verglichen mit Patientinnen, deren HER2-positives Karzinom mit einer pCR auf eine neoadjuvante Kombinationstherapie reagiert haben [12, 13]. In der prospektiven randomisierten KATHERINE-Studie wurden HER2-positive Patientinnen ohne pCR zwischen einer Fortführung der bisherigen anti-HER2 Therapie und dem Wechsel auf ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) randomisiert, welches aus	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dem humanisierten monoklonalen Antikörper Trastuzumab besteht, der kovalent an das zytotoxische Emtansin (DM1) gebunden ist. [14]. Das Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens von T-DM1 in der postoperativen oder adjuvanten bzw. postneoadjuvanten Situation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit einem frühen HER2-positiven Brustkrebs, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/ oder den Lymphknoten aufweisen. So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die in der Nutzenbewertung dargelegte Interpretation der Ergebnisse durch das IQWiG:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>Anmerkung:
Zweckmäßige Vergleichstherapie
Die zweckmäßige Vergleichstherapie einer Fortführung einer präoperativen anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab wurde bereits vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vorgegeben.
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin
<table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]</th></tr><tr><td>erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen</td><td>Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab[b]</td></tr><tr><td colspan="2">a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Patientinnen und Patienten müssen präoperativ eine neoadjuvante Chemotherapie abgeschlossen und eine anti-HER2-gerichtete Therapie mit Trastuzumab begonnen haben. Trastuzumab sollte insgesamt 1 Jahr verabreicht werden. Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus sollen eine zusätzliche endokrine Therapie erhalten. Eine adjuvante Strahlentherapie ist als patientenindividuelle Maßnahme möglich.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</td></tr></table>Die postoperative Fortführung einer präoperativ begonnenen anti-HER2-gerichteten Therapie wird in nationalen und internationalen Empfehlungen bestätigt [1, 3, 15].
Vorgeschlagene Änderung:
keine</td><td>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: **Studienpool und Studiencharakteristika** *Für die Nutzenbewertung zieht das IQWiG die prospektive randomisierte Studie KATHERINE heran.* **Ergebnisse** ***Studienpool und Studiencharakteristika*** Für die Nutzenbewertung wird die Studie KATHERINE eingeschlossen. Bei der Studie KATHERINE handelt es sich um eine offene, randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Trastuzumab Emtansin mit Trastuzumab in der adjuvanten Anwendung. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit einer pathologisch nachgewiesenen Resterkrankung in der Brust oder den axillaren Lymphknoten, eingeschlossen. Geeignete Patientinnen und Patienten mussten vor Studienbeginn adäquat vorbehandelt bzw. operiert worden sein. Hierzu mussten die Patientinnen und Patienten neoadjuvant eine taxanbasierte Chemotherapie und eine trastuzumabbasierte HER2-gerichtete Therapie erhalten haben. Nach der vollständig verabreichten Chemotherapie musste eine Komplettresektion des Tumors erfolgen und eine invasive Resterkrankung im Brustresektat und / oder in den Lymphknoten pathologisch nachgewiesen sein. Insgesamt wurden 1486 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Trastuzumab Emtansin (N = 743) oder Trastuzumab (N = 743) zugeteilt.	Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie KATHERINE vor. Bei der Studie KATHERINE handelt es sich um eine noch laufende, offene, kontrollierte, randomisierte Parallelgruppenstudie. In der Studie wurde Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab verglichen. Die Studie wurde im April 2013 begonnen und umfasst insgesamt 1486 Patienten. Laut Einschlusskriterien wurden in der Studie erwachsene Patienten mit HER2-positiven Mammakarzinom mit einer pathologisch nachgewiesenen Resterkrankung in der Brust oder den axillaren Lymphknoten untersucht, die im Resektat nach der Operation nachgewiesen wurde. Die Patienten mussten vor Studienbeginn adäquat vorbehandelt bzw. operiert worden sein. Dazu mussten sie neoadjuvant eine Taxan-basierte Chemotherapie und eine Trastuzumab-basierte HER2-gerichtete Therapie erhalten haben.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Behandlung mit Trastuzumab Emtansin und Trastuzumab erfolgte gemäß Fachinformationen. Endokrine Therapien, für Patientinnen und Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus, und Strahlentherapie der Brust und betroffenen Lymphknoten waren erlaubt. Primärer Endpunkt der Studie war invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Rezidive, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Bei Patientinnen mit einem HER2-positiven frühen Mammakarzinom, die unter einer neoadjuvanten Chemotherapie und einer anti-HER2 Therapie keine pathologische komplette Remission (pCR) erreicht hatten, untersuchten von Minckwitz et al. in der KATHERINE-Studie (n=1.486), ob eine postoperative Therapie über 14 Zyklen mit T-DM1 statt Trastuzumab das Überleben verbessert [14]. T-DM1 verbesserte das invasive erkrankungsfreie Überleben (iDFS) nach 3 Jahren statistisch signifikant und klinisch relevant im Vergleich zu der zugelassenen Standardtherapie Trastuzumab von 77% auf 88,3% (Hazard Ratio [HR] 0,5; 95% Konfidenzintervall [95% CI] 0,39 – 0,64; p<0,001). Diese Verbesserung zeigte sich in allen untersuchten Subgruppen. Das Auftreten von Fernmetastasen wurde durch T-DM1 von 15,9% auf 10,5% reduziert (HR 0,6; 95% CI 0,45-0,79). Das Nebenwirkungsspektrum war konsistent mit bisherigen Erfahrungen mit diesen beiden Substanzen. Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 (25,7% vs. 15,4%%) waren unter T-DM1 höher. Am häufigsten fand sich eine Thrombozytopenie (5,7% vs. 0,3%) gefolgt von arterieller Hypertension (2,0% vs. 1,2%) und peripherer sensorischer Neuropathie (1,4% vs. 0). Schwere unerwünschte Ereignisse waren ebenfalls gesteigert (12,7% vs. 8,1%). 133 Patientinnen (17,9%) beendeten die Therapie mit T-DM1 vorzeitig. Allerdings war im Falle eines Abbruchs der Wechsel auf die bisherige Standardtherapie mit Trastuzumab erlaubt. Insgesamt wechselten 71 Patientinnen zu Trastuzumab. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die zu einem Abbruch von T-DM1 führten, waren Thrombozytopenien (4,2%), Bilirubinerhöhung (2,6%) und periphere sensorische Neuropathien (1,5%).	Die Studie wird weltweit in 28 Ländern durchgeführt. Der erste Datenschnitt erfolgte nach dem Eintreten von 256 iDFS-Ereignissen (*invasive disease-free survival*; invasiv krankheitsfreies Überleben) am 25.07.2018. Dieser Datenschnitt wurde für die Nutzenbewertung herangezogen.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: **keine**	
	Anmerkung: *Das IQWiG sieht ein niedriges endpunktübergreifendes Verzerrungspotential sowie ein niedriges Verzerrungspotential für die Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive und schwere sowie schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (UEs), stuft allerdings das endpunktspezifische Verzerrungspotential für Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, nicht schwere / schwerwiegende UEs oder Abbruch wegen UEs hoch ein.* ***Verzerrungspotenzial*** Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KATHERINE als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und für schwerwiegende / schwere spezifische UEs ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse der Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), nicht schwerwiegenden / nicht schweren spezifischen UEs und Abbruch wegen UEs ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Das vom IQWiG gesehene hohe endpunktspezifische Verzerrungspotential für Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, nicht schwere/ schwerwiegende UEs oder Abbruch wegen UEs kann nicht nachvollzogen werden.	Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde, deswegen können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial als niedrig angesehen. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben, Rezidive, DFS, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als niedrig eingeschätzt. Aufgrund des insgesamt geringen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: **Kein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotential für Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, nicht schwere/ schwerwiegende UEs oder Abbruch wegen UEs nachvollziehbar.**	
	Anmerkung: Mortalität *Das IQWiG sieht keinen Unterschied für das Gesamtüberleben und lehnt das DFS als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben in dieser Patientenpopulation ab.* ***Mortalität*** Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt. Der pU stellt die Ergebnisse des Endpunkts krankheitsfreien Überleben (DFS) als valides Surrogat für das Gesamtüberleben dar. Die vorgelegte Validierungsstudie ist jedoch nicht geeignet, die Validität von DFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung DFS nicht als valides Surrogat für Gesamtüberleben betrachtet. In der KATHERINE-Studie wurde bei kurzer medianer Nachbeobachtungszeit kein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt) durch die T-DM1 gezeigt [14], auch wenn mit einer HR von 0,70 (95% CI 0,47 – 1,05; p=0,085) bereits schon früh ein Trend zu sehen	<u>*Zur Validität des Endpunktes DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben:*</u> Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Endpunktkategorie Mortalität, Daten basierend auf Ergebnissen des Endpunkts DFS vor. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu der Beurteilung, dass die vorgelegte Validierungsstudie für das DFS nicht geeignet ist, die Validität von DFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung DFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben herangezogen.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ist. Speziell bei Malignomen wie dem Mammakarzinom, die oft ein langes Überleben nach Erstdiagnose haben, ist ein signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben bei kurzer medianer Nachbeobachtungszeit noch nicht feststellbar. Auch bei der Herceptin Adjuvant (HERA)-Studie wurde eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch den Einsatz von Trastuzumab bei Patientinnen mit einem HER2 positiven frühen Mammakarzinom nicht bei der ersten Auswertung [16], sondern erst im weiteren Verlauf nachgewiesen [17]. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss außerdem berücksichtigt werden, dass in der HERA-Studie und anderen Erstgenerationsstudien Trastuzumab mit Beobachtung verglichen wurde und nicht, wie in der KATHERINE-Studie, T-DM1 mit der aktiven bisherigen Standardtherapie Trastuzumab in einer absolut innovativen Therapiesituation, der postnoadjuvanten Erhaltungstherapie, die prospektiv randomisiert nur im Fall der non pCR geprüft wurde. Es handelt sich somit um eine Therapieoptimierungsstudie. So zeigte auch der Vergleich einer Chemotherapie zu keiner Chemotherapie einen deutlicheren und früheren Effekt auf das Überleben, als der Vergleich einer taxanfreien zu einer taxanhaltigen Therapie [18]. In einem systematischen Review und Metaanalyse mit 21.480 Patientinnen mit HER2-positiven Karzinomen aus 8 randomisierten Studien wiesen Saad et al. nach, dass das erkrankungsfreie Überleben (DFS) ein Surrogat für das Gesamtüberleben (OS) ist [19]. In der Analyse zeigte sich ein enger Zusammenhang zwischen DFS und OS (Spearman Korrelationskoeffizient [r_s] 0,90; 95% CI 0,89-0,90). Der Zusammenhang auf Studienebene wurde mit einem linearen Regressionsmodell berechnet. In dieses lineare Regressionsmodell fanden die einzelnen Studien gewichtet mit der Anzahl der Todesfälle in der jeweiligen Studie Eingang. Hier konnte das DFS als Surrogat für das OS mit einem hohen Korrelationsmaß bestätigt werden (R^2 0,75; 95% CI 0,50–1,00). Die Autoren schlossen daraus, dass diese Ergebnisse nahelegen, das DFS als Surrogat für das OS in Studien beim frühen HER-2-positiven Mammakarzinom zu verwenden. Insgesamt ist das DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben weithin akzeptiert und findet sich auch explizit bei der Beurteilung des klinischen Nutzens einer Therapie durch die *European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale* (ESMO-MCBS) [20].	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Darüber hinaus macht die klinische Praxis in der Behandlung von Mammakarzinompatientinnen unmissverständlich klar, dass das DFS ein Surrogat für das Gesamtüberleben ist. Beim HER2-positiven Mammakarzinom sind mehr als 2/3 aller Rezidive Fernmetastasen [16]. Es ist eine sehr bedauerliche aber leider unumstößliche Tatsache, dass nahezu alle Patientinnen, die nach der Primärdiagnose Fernmetastasen entwickeln, trotz effektiveren palliativen Therapieoptionen an ihrem Tumorleiden versterben. Umgekehrt ist es so, dass Patientinnen, die kein Rezidiv und insbesondere keine Fernmetastasierung erleiden, nicht am Mammakarzinom versterben. Insofern ist in dieser glücklicherweise kurativen Therapiesituation die Verhinderung eines Rezidivs für die Patientin von größter Bedeutung. In diesem Kontext sehen wir es als bedauerlich und wenig sachdienlich an, dass das IQWiG in der vorliegenden Dossierbewertung offensichtlich auf eine Einbindung von Patientenvertreterinnen verzichtet hat. **Daher können wir in der kurativen Behandlungssituation die Ansicht des IQWiG, bei der Bewertung der KATHERINE Studie das DFS nicht als Surrogat für das Gesamtüberleben zu akzeptieren, nicht nachvollziehen.** Vorgeschlagene Änderung: **Berücksichtigung des DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben.**	
	Anmerkung: Morbidität - Rezidive *Das IQWiG bestätigt einen signifikanten Vorteil für die Hinzunahme von Pertuzumab für den Endpunkt Rezidive.*	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Morbidität *Rezidive* Für den kombinierten Endpunkt Rezidive zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab. In der kurativen Behandlungssituation ist die Verhinderung von Rezidiven von größter Bedeutung für die an frühem Brustkrebs erkrankten Frauen. Betroffene Frauen, die kein Rezidiv erleiden, werden nicht an Brustkrebs versterben. Allerdings berücksichtigt das IQWiG nicht die Zeit bis zum Rezidiv, die im Rahmen der KATHERINE-Studie signifikant verlängert wurde. Als Argumentation wird hier genannt, dass „dabei bleibt jedoch unklar, welche Bedeutung eine Verschiebung im Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidivs für den krankheitsverlauf hat.“ Aus klinischer Sicht ist es allerdings direkt ersichtlich. Es bedeutet den Wechsel von adjuvanter in die palliative Situation, die Notwendigkeit von weiteren Therapien mit ihren verbundenen Nebenwirkungen als auch die Verkürzung der therapiefreien Lebenszeit mit dem entsprechenden Verlust der Lebensqualität. Auch hier ist es bedauerlich, dass keine Patientenvertreterinnen hinzugezogen wurden, welche die Zeit bis zum Rezidiv aus Patientensicht hätten bewerten können. Jedes Rezidiv ist ein einschneidendes Ereignis mit deutlichem Abfall der Lebensqualität. - Symptomatik o Appetitlosigkeit, Verstopfung, Nebenwirkung der systemischen Therapie *Das IQWiG sieht bei den Symptomen Appetitlosigkeit, Verstopfung, Nebenwirkung der systemischen Therapie signifikante Unterschiede und damit Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen durch T-DM1.*	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Symptomatik Endpunkte zur Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Die Symptomatik wird zu 2 Zeitpunkten betrachtet. Zum Therapieende werden die Anteile der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte dargestellt. Zum 12-Monats-Follow-up werden hingegen die Mittelwertdifferenzen betrachtet. *Appetitlosigkeit, Verstopfung, Nebenwirkungen der systemischen Therapie* Für die Endpunkte Appetitlosigkeit, Verstopfung und Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigen sich in der Responderanalyse zum Therapieende statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin. In der Auswertung stetiger Daten zum 12-Monats-Follow-up zeigen sich für diese Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte zum 12-Monats-Follow-up relevant sind. Basierend auf den negativen Effekten zu Therapieende ergibt sich insgesamt für die genannten Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab. o Fatigue, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Armbereich *Das IQWiG konstatiert bei den Symptomen Fatigue, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Armbereich keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen durch T-DM1.*	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Symptome im Armbereich Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz und Symptome im Armbereich zeigen sich in der Responderanalyse zum Therapieende statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin. Der Effekt ist bei diesen Endpunkten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen jedoch nicht mehr als geringfügig. In der Auswertung stetiger Daten zum 12-Monats-Follow-up zeigt sich für den Endpunkt Symptome im Armbereich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt zum 12-Monats-Follow-up relevant ist. Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz zeigen sich zum 12-Monats-Follow-up keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt ergibt sich daraus für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz und Symptome im Armbereich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. o Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Diarrhoe, Symptome im Brustbereich, Belastung durch Haarausfall *Das IQWiG sieht bei den Symptomen Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Diarrhoe, Symptome im Brustbereich, Belastung durch Haarausfall keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen durch T-DM1.*	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Symptome im Brustbereich, Belastung durch Haarausfall Für die Endpunkte Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Diarrhö und Symptome im Brustbereich zeigen sich zum Therapieende keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Auswertung stetiger Daten zum 12-Monats-Follow-up zeigt sich für die Endpunkte Diarrhö und Symptome im Brustbereich statistisch signifikante Unterschiede. Für den Endpunkt Diarrhö fällt der Unterschied zum Vorteil und für den Endpunkt Symptome im Brustbereich zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin aus. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte zum 12-Monats-Follow-up relevant sind. Für die Endpunkte Dyspnoe und Schlaflosigkeit zeigen sich zum 12-Monats-Follow-up keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Zu Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Daten vor. Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. o Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) *Das IQWiG konstatiert für den Gesundheitszustand keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen durch T-DM1.*	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit dem EQ-5D VAS, zeigt sich zum Therapieende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zum 12-Monats-Follow-up zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt zum12-Monats-Follow-up relevant ist. Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Bedauerlicherweise gehen onkologische Therapien oft mit Nebenwirkungen und daraus resultierender Symptomatik für die Patientinnen einher. Bereits eine Chemotherapie kann neben akuten Toxizitäten (z.B. Nausea, Emesis, Alopezie, Diarrhoe, Stomatitis, Appetitlosigkeit) auch eine nicht unbeträchtliche Rate an unerwünschten Nebenwirkungen haben, die potentiell langfristig lebensqualitätseinschränkend (z.B. Amenorrhoe, Fatigue, sensorische Polyneuropathie, „Chemobrain") sind [21]. Es ist ein wesentlicher Teil der ärztlichen Tätigkeit bei der Betreuung onkologischer Patientinnen und Patienten, auftretende therapiebedingte Nebenwirkungen und Symptome, die zumeist reversibel sind, früh zu erkennen und effektiv zu behandeln. Die in der KATHERINE-Studie aufgetretenen Nebenwirkungen entsprechen den Erfahrungen aus dem klinischen Alltag, und sind durch entsprechende Aufklärung, präventive Maßnahmen als auch der entsprechenden leitlinienbasierten supportiven Therapie gut zu behandeln. Das Aufrechnen letztendlich potentiell tödlicher Rezidive (insbesondere Fernrezidive) mit entweder nur vorübergehend auftretenden oder die Lebensqualität gering beeinträchtigenden Nebenwirkungen ist inadäquat und führt zu falschen klinischen Entscheidungen. Die ärztliche Kunst besteht gerade in der Wichtung dieser Ereignisse, um langfristig den größten Schaden, d.h. den Tod an der Erkrankung, von der Patientin bzw. dem Patienten abzuwenden.	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Gesundheitsbezogene Lebensqualität o Körperliche Funktion, soziale Funktion *Das IQWiG postuliert bei den Merkmalen körperliche Funktion und soziale Funktion einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen durch T-DM1.* *Körperliche Funktion, soziale Funktion* Für die Endpunkte körperliche Funktion und soziale Funktion zeigen sich in den Responderanalysen zum Therapieende statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin. In der Auswertung stetiger Daten zum 12-Monats-Follow-up zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte zum12-Monats-Follow-up relevant sind. Basierend auf den negativen Effekten zu Therapieende ergibt sich insgesamt jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab. o Globaler Gesundheitszustand *Das IQWiG sieht bei dem globalen Gesundheitszustand eine Abhängigkeit vom Lebensalter der Patientinnen. Bei Patientinnen < 65 Jahre wird kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen durch T-DM1 gesehen, während bei Patientinnen ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen durch T-DM1 gesehen wird.*	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Globaler Gesundheitszustand Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus zeigt sich in der Gesamtpopulation weder zum Therapieende noch im 12-Monats-Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings zeigt sich zu Therapieende eine statistisch signifikante Interaktion mit dem Merkmal Alter. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt. o Weitere Funktionsskalen und Lebensqualitätsskalen *Das IQWiG stellt bei weiteren Funktionsskalen und Lebensqualitätsskalen keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen durch T-DM1 fest.*	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weitere Funktionsskalen und Lebensqualitätsskalen Für die Endpunkte Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Körperbild und Zukunftsperspektiven zeigen sich in den Responderanalysen zum Therapieende keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Zu den Items sexuelle Aktivität und Freude an Sex liegen in den Responderanalysen zum Therapieende keine verwertbaren Daten vor. In der Auswertung stetiger Daten zum 12-Monats-Follow-up zeigt sich für die Endpunkte Rollenfunktion und Körperbild statistisch signifikante Unterschiede. Für den Endpunkt Rollenfunktion fällt der Unterschied zum Nachteil und für den Endpunkt Körperbild zum Vorteil von Trastuzumab Emtansin aus. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von −0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte zum 12-Monats-Follow-up relevant sind. Für die Endpunkte emotionale Funktion, kognitive Funktion, Zukunftsperspektiven, sexuelle Aktivität und Freude an Sex zeigen sich zum 12-Monats-Follow-up keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Die insgesamt erhöhte Rate an unerwünschten Ereignissen unter T-DM1 hatte nur eine minimale Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL). Insgesamt war die gesundheitsbezogene QoL in der KATHERINE-Studie bei beiden Behandlungsarmen über den Untersuchungszeitraum erhalten [22]. Letztlich deckt sich dieses mit der Erfahrung aus anderen Lebensqualitätsevaluationen beim frühen Mammakarzinom. Der Nachweis von etwaigen Unterschieden in der Lebensqualität zwischen unterschiedlichen Therapien ist beim frühen Mammakarzinom derzeit auch mit standardisierten Instrumenten limitiert [23].	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Nebenwirkungen – schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) / schwere unerwünschte Ereignisse (UE)/ Abbruch wegen UE sowie spezifische UEs *Das IQWiG sieht bei SUE und schweren UE einen Hinweis und bei Abbruch wegen UE einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden durch T-DM1.* ***Nebenwirkungen*** *SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs* Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterscheid zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin. Daraus ergibt sich für SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) jeweils ein Hinweis und für Abbruch wegen UEs ein Anhaltspunkt auf/für einen höheren Schaden von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab. Bedauerlicherweise können effektive onkologische Therapien oft mit Nebenwirkungen einhergehen. Bereits eine Chemotherapie kann über die akuten Toxizitäten (z.B. Nausea, Emesis, Alopezie, Diarrhoe, Stomatitis) hinaus auch eine nicht unbeträchtliche Rate an unerwünschten Nebenwirkungen haben, die potentiell langfristig lebensqualitätseinschränkend (z.B. Amenorrhoe, Fatigue, sensorische Polyneuropathie, „Chemobrain“) oder sogar lebensbedrohlich (z.B. Herzinsuffizienz, sekundäre Leukämien) sind [21, 24]. Es ist ein wesentlicher Bestandteil der ärztlichen Tätigkeit bei der Betreuung onkologischer Patientinnen, auftretende therapiebedingte Nebenwirkungen früh zu erkennen und effektiv zu behandeln. Das Aufrechnen letztendlich tödlicher Rezidive mit entweder nur vorübergehend auftretenden oder die Lebensqualität gering beeinträchtigenden Nebenwirkungen ist inadäquat und führt zu falschen klinischen Entscheidungen. Die ärztliche Kunst besteht gerade in der Wichtung dieser Ereignisse, um langfristig den größten Schaden, d.h. den Tod an der Erkrankung, von dem Patienten abzuwenden. - Nebenwirkungen – spezifische UEs	<u>Nebenwirkungen</u> *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt* Bis zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts traten im Trastuzumab Emtansin-Arm bei 98,8 % der Patienten und im Trastuzumab-Arm bei 93,3 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt. *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)* Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab. *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG sieht bei spezifische UEs sowohl für schwere oder schwerwiegende UEs (z.B. Thrombozytopenie, periphere sensorische Neuropathie) als auch für nicht schwere oder schwerwiegende UEs (z.B. Ermüdung, Übelkeit) einen Hinweis bzw. einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden durch T-DM1 im Vergleich zu Trastuzumab. Für den Endpunkt Herzerkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. *Spezifische UEs* Für folgende UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab: ▪ schwere oder schwerwiegende UEs: Thrombozytenzahl vermindert (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), periphere sensorische Neuropathie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) ▪ nicht schwere / nicht schwerwiegende UEs: Ermüdung (PT), Fieber (PT), Übelkeit (PT), Obstipation (PT), Mundtrockenheit (PT), Stomatitis (PT), Kopfschmerz (PT), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC), Augenerkrankungen (SOC) Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf (für schwere / schwerwiegende UEs) bzw. ein Anhaltspunkt für (für nicht schwere / nicht schwerwiegende UEs) einen höheren Schaden von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab.	Unerwünschte Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten statistisch signifikant häufiger unter Behandlung mit Trastuzumab Emtansin auf. *Therapieabbrüche aufgrund von UEs* Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund von UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trastuzumab Emtansin. *Spezifische UEs* Eine Auswahl spezifischer UE erfolgte durch das IQWiG auf Basis der Häufigkeiten und der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Es zeigen sich im Detail bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil für Trastuzumab Emtansin bezüglich einer verminderten Thrombozytenzahl (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3), periphere sensorische Neuropathie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE), Ermüdung

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für den Endpunkt Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Es ist zu berücksichtigen, dass hier in der postneoadjuvanten Therapie ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (T-DM1) mit einem alleinigen Antikörper (Trastuzumab) verglichen wird, bei der signifikant das krankheitsfreie Überleben verbessert wird. Bei jeder zusätzlichen Therapie müssen Nebenwirkungen gegen den therapeutischen Nutzen zusammen mit den Patientinnen abgewogen werden. Generell handelt es sich hier um häufig auftretende Nebenwirkungen bei unterschiedlichen onkologischen Therapien. Zumeist lassen sie sich gut therapieren und sind vorübergehend. Die vom IQWiG aufgeführten unerwünschten Ereignisse lassen sich, abgesehen von der peripheren sensorischen Neuropathie (1,4% Grad ≥ 3), gut therapieren. Damit im Einklang blieb in der KATHERINE-Studie die von den Patientinnen berichtete Lebensqualität über den Untersuchungszeitraum im Wesentlichen erhalten [22]. Essentiell ist zudem die adäquate Aufklärung der Patientinnen über prophylaktische Maßnahmen. Die berichteten Inzidenzen finden hier Einzug in das klinische Aufklärungsgespräch. Bei den multiplen vom IQWiG untersuchten Nebenwirkungen und Dimensionen der Lebensqualität muss allerdings auch auf die Problematik des multiplen Testens kritisch hingewiesen werden. **Insgesamt kann festgehalten werden, dass einzelne, zumeist transiente und gut behandelbare Nebenwirkungen häufiger unter T-DM1 auftreten, ohne dass sich ein verlässliches Muster bei der Entwicklung der Lebensqualität zeigt. Wir widersprechen daher dem IQWiG und sehen *in praxi* keinen patientenrelevanten höheren Schaden durch T-DM1, der nicht nach Aufklärung und bei entsprechendem Management kontrolliert werden kann.** Vorgeschlagene Änderung:	(PT), Fieber (PT), Übelkeit (PT), Obstipation (PT), Mundtrockenheit (PT), Stomatitis (PT), Kopfschmerz (PT), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) und Augenerkrankungen (SOC). In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist ein deutlicher Nachteil von Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab festzustellen. Dieser Nachteil zeigt sich in der Zunahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 und in den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie im Detail bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ein patientenrelevanter höherer Schaden durch T-DM1, der nicht nach Aufklärung und bei entsprechendem Management kontrolliert werden kann, kann nicht nachvollzogen werde.	
	Anmerkung: **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen** *Das IQWiG verrechnet den erheblichen Zusatznutzen durch die Verminderung von Rezidiven und die Verlängerung des erkrankungsfreien Überlebens mit negativen Effekten der Kategorien Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Dadurch erkennt das IQWiG einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen durch T-DM1 gegenüber Trastuzumab.*	In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen einem deutlichen Vorteil in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten Vermeidung von Rezidiven bedeutsame negative Effekte bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen gegenüber. Unter Berücksichtigung des vorliegenden kurativen Therapieanspruches beim frühen Mammakarzinom werden die Nachteile bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen gegenüber dem Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven abgewogen. In einer Abwägungsentscheidung wird vom G-BA im Ergebnis, für Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab in der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Trastuzumab Emtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet: In der Gesamtschau ergibt sich ein positiver Effekt und mehrere negative Effekte für Trastuzumab Emtansin im Vergleich mit Trastuzumab. Der positive Effekt besteht aus einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin beim Endpunkt Rezidive. Dies wird gestützt durch die ergänzend dargestellten Ergebnisse zu DFS, welche dieselbe Effektrichtung aufweisen. Dem gegenüber stehen eine Vielzahl negativer Effekte der Kategorien Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen mit erheblichen, beträchtlichen und geringen Ausmaßen. Für die Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich negative Effekte sowohl für die Gesamtraten	aufweisen, ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und Abbrüchen wegen UE, als auch für einzelne schwerwiegende / schwere und nicht schwerwiegende / nicht schwere spezifische UEs. Insgesamt stellen die negativen Effekte den deutlichen Effekt bei den Rezidiven nicht vollständig infrage, führen aber zu einer Herabstufung des Ausmaßes in der Gesamtaussage. Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab. Wir sehen ebenso wie das IQWiG bezüglich der Rezidive Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen. Die vom IQWiG gesehenen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden können wir *in praxi* nicht nachvollziehen, da die aufgeführten unerwünschten Wirkungen zumeist vorübergehend, nach Abschluss der Therapie reversibel und gut zu behandeln bzw. kontrollieren sind. Die hier beschriebenen Symptome liegen im üblichen Bereich von therapiebedingten Nebenwirkungen, die ärztlicherseits früh erkannt und effektiv behandelt werden können. Die klinische Erfahrung zeigt, dass vorübergehende unerwünschte Wirkungen in diesem Ausmaß von erkrankten Frauen in einer kurativen Situation akzeptiert werden, da für sie die Verhinderung eines Rezidivs entscheidend ist. Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 3 der Dossierbewertung A20-07 dargestellten Fazit widersprechen und bitten um angemessene und realistische Beurteilung.	

Stellungnehmer: DGGG

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
Tabelle 3: Trastuzumab Emtansin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<table>
<tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]</th><th>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th></tr>
<tr><td>erwachsene Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen</td><td>Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab</td><td>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen[b]</td></tr>
<tr><td colspan="3">a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. In die Studie KATHERINE wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2</td></tr>
</table>
Insbesondere muss berücksichtigt werden, dass wir es hier mit einer kurativen Behandlungssituation zu tun haben, in der die Verhinderung eines Rückfalls von entscheidender Bedeutung für die an frühem Brustkrebs erkrankten Frauen ist. Eine Patientin mit frühem Mammakarzinom, die keinen Rückfall erleidet, wird nicht an Brustkrebs versterben.

Nach kritischer Diskussion und Abwägen von Nutzen und Risiken sehen wir Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen für T-DM1 in der Therapie des frühen HER2-positiven Mammakarzinoms mit invasiven Resttumor nach neoadjuvanter Therapie.

Vorgeschlagene Änderung:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für T-DM1 in der Therapie des frühen HER2-positiven Mammakar-zinoms mit invasiven Resttumor nach neoadjuvanter Therapie.
</td><td>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen einem deutlichen Vorteil in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten Vermeidung von Rezidiven bedeutsame negative Effekte bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen gegenüber. Unter Berücksichtigung des vorliegenden kurativen Therapieanspruches beim frühen Mammakarzinom</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		werden die Nachteile bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen gegenüber dem Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven abgewogen. In einer Abwägungsentscheidung wird vom G-BA im Ergebnis, für Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab in der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen, ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Literaturverzeichnis

1. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P, Colleoni M, Denkert C, Piccart-Gebhart M, Regan M, Senn H, Winer EP, Thurlimann B (2019) Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Ann Oncol 30(10):1541–1557. doi:10.1093/annonc/mdz235

2. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, Allison KH, Anders CK, Chingos DT, Hurria A, Openshaw TH, Krop IE (2016) Role of Patient and Disease Factors in Adjuvant Systemic Therapy Decision Making for Early-Stage, Operable Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of Cancer Care Ontario Guideline Recommendations. J Clin Oncol 34(19):2303–2311. doi:10.1200/JCO.2015.65.8609

3. AWMF (2020) Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". Registernummer 032-045OL. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLl_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf. Zugegriffen: 05. März 2020

4. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R (2012) Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev (4):CD006243. doi:10.1002/14651858.CD006243.pub2

5. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, JR, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N (2005) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353(16):1673–1684. doi:10.1056/NEJMoa052122

6. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu M, Sauter G, Minckwitz G von, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay M, Riva A, Crown J (2011) Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 365(14):1273–1283. doi:10.1056/NEJMoa0910383

7. Au H, Eiermann W, Robert NJ, Pienkowski T, Crown J, Martin M, Pawlicki M, Chan A, Mackey J, Glaspy J, Pinter T, Liu M, Fornander T, Sehdev S, Ferrero J, Bee V, Santana MJ, Miller DP, Lalla D, Slamon DJ (2013) Health-related quality of life with adjuvant docetaxel- and trastuzumab-based regimens in patients with node-positive and high-risk node-negative, HER2-positive early breast cancer: results from the BCIRG 006 Study. Oncologist 18(7):812–818. doi:10.1634/theoncologist.2013-0091

8. Baselga J, Cortes J, Kim S, Im S, Hegg R, Im Y, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM (2012) Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 366(2):109–119. doi:10.1056/NEJMoa1113216

9. Minckwitz G von, Procter M, Azambuja E de, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J (2017) Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 377(2):122–131. doi:10.1056/NEJMoa1703643

10. Gianni L, Pienkowski T, Im Y, Roman L, Tseng L, Liu M, Lluch A, Staroslawska E, La Haba-Rodriguez J de, Im S, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P (2012) Efficacy and safety of neoadjuvant

pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 13(1):25–32. doi:10.1016/S1470-2045(11)70336-9

11. Fasching PA, Hartkopf AD, Gass P et al (2018) Efficacy of neoadjuvant pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab in routine clinical treatment of patients with primary breast cancer: a multicentric analysis. Breast Cancer Res Treat. doi:10.1007/s10549-018-5008-3

12. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al (2014) Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 384(9938):164–172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8

13. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup RA, Reynolds KL, Smith BL, Alexander BM, Moy B, Isakoff SJ, Parmigiani G, Trippa L, Bardia A (2020) Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. Clin Cancer Res. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3492

14. Minckwitz G von, Huang C, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, Fischer HH, Jacot W, Conlin AK, Arce-Salinas C, Wapnir IL, Jackisch C, DiGiovanna MP, Fasching PA, Crown JP, Wulfing P, Shao Z, Rota Caremoli E, Wu H, Lam LH, Tesarowski D, Smitt M, Douthwaite H, Singel SM, Geyer CE, JR (2019) Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 380(7):617–628. doi:10.1056/NEJMoa1814017

15. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, Holloway JN, Hurria A, King TA, Lyman GH, Partridge AH, Somerfield MR, Trudeau ME, Wolff AC, Giordano SH (2018) Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 36(23):2433–2443. doi:10.1200/JCO.2018.78.8604

16. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353(16):1659–1672. doi:10.1056/NEJMoa052306

17. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, Goldhirsch A, Untch M, Mariani G, Baselga J, Kaufmann M, Cameron D, Bell R, Bergh J, Coleman R, Wardley A, Harbeck N, Lopez RI, Mallmann P, Gelmon K, Wilcken N, Wist E, Sanchez Rovira P, Piccart-Gebhart MJ (2007) 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 369(9555):29–36. doi:10.1016/S0140-6736(07)60028-2

18. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K (2012) Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 379(9814):432–444. doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5

19. Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T, Quinaux E, Delaloge S, Mavroudis D, Perez E, Piccart-Gebhart M, Schneider BP, Slamon D, Wolmark N, Buyse M (2019) Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 20(3):361–370. doi:10.1016/S1470-2045(18)30750-2

20. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, de Vries, E G E, Piccart MJ (2015) A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26(8):1547–1573. doi:10.1093/annonc/mdv249

21. Mayer EL (2013) Early and late long-term effects of adjuvant chemotherapy. Am Soc Clin Oncol Educ Book:9–14. doi:10.1200/EdBook_AM.2013.33.9

22. Conte P, Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, Minckwitz G von, Mano MS, Untch M, Huang C, Wolmark N, Rastogi P, D'Hondt V, Redondo A, Stamatovic L, Bonnefoi H, Castro-Salguero H, Fischer HH, Wahl T, Song C, Boulet T, Trask P, Geyer CE, JR (2020) Patient-reported outcomes from KATHERINE: A phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. Cancer. doi:10.1002/cncr.32873

23. Okuyama H, Nakamura S, Akashi-Tanaka S, Sawada T, Kuwayama T, Handa S, Kato Y (2018) QOL Evaluation of Nab-Paclitaxel and Docetaxel for Early Breast Cancer. Eur J Breast Health 14(4):194–198. doi:10.5152/ejbh.2018.4174

24. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015) Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. Breast 24 Suppl 2:S149-53. doi:10.1016/j.breast.2015.07.035

5.5 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	04.05.2020
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®), *2020-01-15-D-498*
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 *61352 Bad Homburg*

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15.4.2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) zur adjuvanten Behandlung von humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-positivem Brustkrebs im Frühstadium (1). Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Abemaciclib (Verzenios®) (2) nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) Anmerkung: Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie Studie KATHERINE, einer offenen, randomisierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich von Trastuzumab Emtansin mit Trastuzumab in der adjuvanten Anwendung. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit einer pathologisch nachgewiesenen Resterkrankung in der Brust oder den axillaren Lymphknoten, eingeschlossen (3). Trastuzumab Emtansin ist zugelassen als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen (4). **Endpunkte: kombinierter Endpunkt Rezidive / Disease-Free Survival (Krankheitsfreies Überleben, DFS)**	<u>Mortalität</u> *<u>Zur Validität des Endpunktes DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben:</u>* Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Endpunktkategorie Mortalität, Daten basierend auf Ergebnissen des Endpunkts DFS vor. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu der Beurteilung, dass die vorgelegte Validierungsstudie für das DFS nicht geeignet ist, die Validität von DFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung DFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben herangezogen. <u>Morbidität</u> *Rezidive/ Krankheitsfreies Überleben (DFS)* Patienten, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten, nachgewiesen im Resektat nach der Operation, haben, werden im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der adjuvanten Behandlung kurativ behandelt. Verbleibende Tumorzellen können im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet,

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abweichend vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) wird vom IQWIG in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich der Anteil an Patientinnen mit einem Rezidiv betrachtet und das relative Risiko für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Dieses wird gestützt durch die ergänzend dargestellten Ergebnisse zu DFS, welche dieselbe Effektrichtung aufweisen (1). Die Ereigniszeitanalyse für DFS zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für die Therapie mit Trastuzumab Emtansin (3). Wie vom pU in Modul 4 aufgeführt (3), können Rezidive prinzipiell über die Rezidivrate oder über DFS abgebildet werden. Insbesondere der Endpunkt DFS wurde in der Vergangenheit auch als Ereigniszeitanalyse und eigenständiger Endpunkt in der Kategorie Morbidität bereits durch den G-BA als patientenrelevant eingestuft und in Nutzenbewertungen einbezogen (3, 5). Lilly vertritt die Meinung, dass es sich bei DFS um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt und dieser Endpunkt bzw. die Operationalisierung auch als Ereigniszeitanalyse ebenfalls in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollte. Diese Auffassung wird durch die European Medicines Agency (EMA) bestärkt, die auch das DFS als primären Endpunkt in adjuvanten Studien akzeptiert (6). Darüber hinaus empfiehlt die EMA ‘time to event’ Analysen (7).	dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant. Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten: - invasives ipsilaterales lokales Rezidiv der Brust - invasives ipsilaterales regionäres Rezidiv der Brust - kontralaterales invasives Mammakarzinom - sekundäres Primärkarzinom - Duktales Karzinom in situ (ipsilateral oder kontralateral) - Fernrezidiv - Tod jedweder Ursache Der Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate, beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt DFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse). *Rezidive (Ereignisrate)* Für die Rezidivrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab (Relatives Risiko [RR]: 0,59 [95 %-KI: 0,47; 0,74]; p < 0,001). Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine deutliche Verbesserung im therapierelevanten Nutzen bewertet. Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnittes war bei 13,2 % der Patienten im Trastuzumab Emtansin- Arm und bei 22,5 % der Patienten im Trastuzumab-Arm ein Rezidiv aufgetreten. Der Endpunkt Rezidivrate umfasst die gleichen Einzelkomponenten und somit die gleichen Rezidivereignisse sowie Todesfälle vor Rezidivereignis als weitere Komponente wie der Endpunkt DFS.

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Krankheitsfreies Überleben (DFS) Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen deutlichen und statistisch signifikanten positiven Effekt für Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab (Hazard-Ratio: 0,53 [95 %-KI:0,41; 0,68], p < 0,001). In der Betrachtung der Ergebnisse zu den Rezidiven wird ein deutlicher positiver Effekt von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab festgestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 900 (A20-07) 2020 [updated 21.04.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3479/2020-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-Emtansin_D-498.pdf.

2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar 2020.

3. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertunggemäß § 35a SGB V. Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®). Modul 4A. 2020.

4. Roche Registration GmbH. Fachinformation Kadcyla® 100 mg/ 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Dezember 2019.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung). 2018 [updated 05.03.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf.

6. European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Condition Specific Guidance 2015 [updated 28.04.2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-rev2_en.pdf.

7. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials: Oncology Working Party; 2012 [updated 28.04.2020. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.

5.6 Stellungnahme Eisai GmbH

Datum	29.04.2020
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin/Kadcyla® (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, HER2+, adjuvante Behandlung; Vorgangsnummer 2020-01-15-D-498)
Stellungnahme von	Eisai GmbH Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der nicht-taxan-basierte Inhibitor der Mikrotubuli-Dynamik Halaven® (Wirkstoff Eribulin) in Deutschland. Das Anwendungsgebiet von Halaven® umfasst u.a.: „HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.“ (Eisai GmbH 2019) Das neu zugelassene Anwendungsgebiet von Kadcyla®, auf dessen zugehörigem Nutzenbewertungsverfahren sich die vorliegende Stellungnahme bezieht, lautet: „Brustkrebs im Frühstadium (EBC – Early Breast Cancer) Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.“ (Roche Registration GmbH 2019) Kadcyla® ist zudem für das nachfolgende Anwendungsgebiet zugelassen: Metastasierter Brustkrebs (MBC – Metastatic Breast Cancer)	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder • eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder • ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.“ (Roche Registration GmbH 2019) Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Kadcyla® (Wirkstoff Trastuzumab Emtansin) betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind. <u>Stellungnahme</u> Auf Seite 5 seines Berichts Nr. 900 zu Trastuzumab Emtansin führt das IQWiG aus, dass es den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben (OS) betrachtet und daher nicht in seiner Nutzenbewertung berücksichtigt. (IQWiG 2020) Demgegenüber argumentiert der pharmazeutische Unternehmer auf S. 20 des Modul 4 seines Dossiers, dass bei der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium eine Aussage zum Gesamtüberleben erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich sei und dass das DFS als Surrogat für das OS von medizinischen Fachgesellschaften akzeptiert werde. Weiterhin führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass der Endpunkt DFS für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium als Surrogat für das OS validiert sei. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Trastuzumab) wurde mit der adjuvanten Therapie mit Trastuzu-	<u>Mortalität</u> <u>*Zur Validität des Endpunktes DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben:*</u> Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Endpunktkategorie Mortalität, Daten basierend auf Ergebnissen des Endpunkts DFS vor. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu der Beurteilung, dass die vorgelegte Validierungsstudie für das DFS nicht geeignet ist, die Validität von DFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung DFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben herangezogen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mab Emtansin gemäß der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Studie KATHERINE für die Zielpopulation ein statisch signifikanter DFS-Vorteil (HR = 0,53; 95 % KI [0,41; 0,68]) erreicht, aus dem der pharmazeutische Unternehmer aufgrund der von ihm beschriebenen Surrogatfunktion des DFS ebenfalls einen signifikanten Vorteil (HR 0,55; 95 % KI [0,43; 0,72]) zugunsten von Trastuzumab Emtansin für das OS ableitet. (Roche Pharma AG 2020) Aus vergangenen Stellungnahmeverfahren, die im Rahmen der Bewertung von Dossiers, die ebenfalls den Endpunkt DFS (oder RFS [relapse-free survival]) enthielten, stattgefunden haben, ist zudem klar ersichtlich, dass die medizinischen Fachgesellschaften den Endpunkt DFS/RFS mit großer Überzeugung als patientenrelevant einstufen. Als Beispiel sind hier insbesondere die Aussagen aus der mündlichen Anhörung zu Pertuzumab (Vorgangsnummer 2018-07-01-D-363) (G-BA 2018a) zu nennen, infolge derer der G-BA den Endpunkt DFS auch in seiner Bewertung als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt einbezogen hat. (G-BA 2018b) Eisai teilt die Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers sowie der medizinischen Fachgesellschaften bezüglich der Patientenrelevanz des DFS und bittet den G-BA daher, die Ergebnisse zum DFS im Rahmen der Nutzenbewertung onkologischer Präparate zur Behandlung von Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium - entsprechend der Vorgehensweise im Verfahren zu Pertuzumab - auch in diesem sowie in zukünftigen Verfahren als patientenrelevant anzuerkennen und entsprechend bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Eisai GmbH (2019). Fachinformation Halaven® 0,44 mg/ml Injektionslösung: Stand Januar 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Aufgerufen am 15.01.2020.
2. G-BA (2018a). Stenografisches Wortprotokoll der mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Pertuzumab gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-376/2018-11-05_Wortprotokoll_Pertuzumab_nAWG_D-363.pdf. Aufgerufen am: 28.04.2020.
3. G-BA (2018b). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf. Aufgerufen am: 28.04.2020.
4. IQWiG (2020). IQWiG-Bericht Nr. 900 zum Wirkstoff Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3479/2020-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-Emtansin_D-498.pdf. Aufgerufen am: 28.04.2020.
5. Roche Pharma AG (2020). Modul 4, Nutzendossier zum Wirkstoff Trastuzumab Emtansin, Vorgangsnummer 2020-01-15-D-498. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3478/2020-01-10_Modul4A_Trastuzumab%20Emtansin.pdf. Aufgerufen am: 28.04.2020.
6. Roche Registration GmbH (2019). Fachinformation Kadcyla® 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats/ 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats. Stand Dezember 2019. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 28.04.2020.

5.7 Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	06.05.2020
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin / Kadcyla® (2020-01-15-D-498, Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, HER2+, adjuvante Behandlung)
Stellungnahme von	*Daiichi Sankyo Deutschland GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daiichi Sankyo plant 2021 die europäische Zulassung und Einführung eines neuen Wirkstoffs im Bereich HER2 positivem Mammakarzinom und gibt daher folgende Stellungnahme ab: Am 15.11.2019 wurde Trastuzumab Emtansin (Kadcyla©) in einer neuen Indikation zugelassen, als „…Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium indiziert, die nach einer neoadjuvanten Taxan- und Trastuzumab-basierten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.“ In der Studienplanung folgt der pharmazeutische Unternehmer (pU) dem G-BA und zieht Trastuzumab (Herceptin©) als Vergleichstherapie heran. Im Dossier sieht der pU einen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie für folgende Endpunkte: - Morbidität - Auftreten Fernrezidive Im Hinblick auf das Auftreten von Nebenwirkungen erklärt der pU: „Unter der Therapie mit dem Konjugat aus Trastuzumab und einem potenten Zytostatikum traten erwartungsgemäß mehr UE auf als unter alleiniger Therapie mit Trastuzumab. Die beobachteten UE waren i.d.R. reversibel, entsprachen weitestgehend dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von T-DM1 und sind im Behandlungsalltag bekannt.“(Modul 1, S.14).	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ungeachtet dieser Einschätzung, untersuchte das IQWiG den Einfluss von Trastuzumab Emtansin auf bestimmte Nebenwirkungen innerhalb der Endpunktkategorie „Mortalität“ IQWiG, Dossierbewertung A20-07, S. 6f), sowie der dafür vorgesehenen Kategorie „Nebenwirkungen“(Fatigue & Übelkeit wird in beiden Abschnitten behandelt). Auf Grundlage der Ereignisse in diversen Nebenwirkungskategorien wird der Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin durch das IQWiG eingeschränkt. Daher folgende Anmerkungen: Nebenwirkungen beeinträchtigen die Lebensqualität des Patienten und können zu Therapieabbrüchen führen, daher sind Sie selbstverständlich immer ernst zu nehmen und sollten in Ihrer Bedeutung für das Leben und Erleben der Betroffenen nicht vernachlässigt werden. Jedoch ist die Beobachtung des pU, dass erhöhte Wirksamkeit mit erhöhter Nebenwirkungsfrequenz auftritt, richtig und sollte nicht dazu führen, die Fortschritte in der Wirksamkeit und den daraus resultierenden Zusatznutzen für den Patienten unberücksichtigt zu lassen. Es muss daher vonseiten des IQWiGs eine transparente Abwägung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen stattfinden, nicht nur eine lineare Aufrechnung beider, die den Eindruck erweckt, dass das Vermeiden von Nebenwirkungen einen größeren Stellenwert erhält als die Durchführung einer wirksamen Therapie. Weiterhin sollte nicht nur das punktuelle Auftreten einer Nebenwirkung (UE), sondern auch Dauer, Management und Reversibilität der UEs betrachtet werden. Denn der medizinische Fortschritt führt auch zu einem besseren Nebenwirkungsmanagement durch verfügbare und im Rahmen einer onkologischen Therapie üblich eingesetzten Zusatzmedikationen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: zu 2.6.94 Verwendung von Surrogatendpunkten Der pU konnte bei frühem, HER2 positivem Brustkrebs im Bereich Gesamtüberleben (overall survival, OS) keinen Vorteil gegenüber der zVT darstellen. Er begründet dies richtig mit dem Hinweis darauf, dass die Mortalitätsraten durch die bestehende Medikation so stark gesenkt wurden, dass ein verändertes Gesamtüberleben nur bei sehr langer Beobachtungsdauer festgestellt werden kann. Um trotzdem den vorhandenen positiven Einfluss der Therapie auf das Gesamtüberleben darstellen zu können, zieht der pU disease-free survival (DFS, krankheitsfreies Überleben) als Surrogatendpunkt heran. Die klinische Bedeutung dieses Endpunktes, wie auch anderer Surrogatendpunkte, z.B. progressions-freies Überleben (PFS), wird weltweit von medizinischen Fachgesellschaften und Regulierungsbehörden anerkannt, muss für den deutschen Versorgungskontext jedoch gesondert validiert werden. Zur Validierung des Endpunktes krankheitsfreies Überleben legt der pU eine Metastudie vor, in die acht randomisierte klinische Studien mit insgesamt 21.480 Patienten einbezogen wurden. In der Studie wird mithilfe korrelativer Methoden die Abhängigkeit von Krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben untersucht. Als Ergebnis der Studie zeigte sich eine starke Korrelation zwischen krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben. Übertragen auf die im Dossier verwendete Studie KATHERINE würde, das einen Vorteil für Trastuzumab Emtansin in der Kategorie Mortalität bedeuten.	*<u>Zur Validität des Endpunktes DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben:</u>* Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Endpunktkategorie Mortalität, Daten basierend auf Ergebnissen des Endpunkts DFS vor. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu der Beurteilung, dass die vorgelegte Validierungsstudie für das DFS nicht geeignet ist, die Validität von DFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung DFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben herangezogen.

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG wurde die Validierungsstudie ausführlich gewürdigt. Dabei bemängelt das IQWiG jedoch zum einen das Fehlen von Sensitivitätsanalysen und zum anderen den fehlerhaften Einschluss der Einzelstudien in die Validierungsstudie. Dabei hebt das IQWiG hervor „... *dass durch die Definition der Einschlusskriterien der Validierungsstudie gerade Studien zum Vergleich von adäquaten Anti-HER2 Therapien systematisch ausgeschlossen werden, obwohl diese näher an der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung liegen*." (IQWiG, Dossierbewertung A20-07, S. 70) Darüber hinaus bemängelt dass IQWiG die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Validierungsstudie, da dort ausschließlich Patienten aus dem adjuvanten Setting betrachtet wurden, während sich das vorliegende Dossier auf die postneoadjuvante Behandlung bezieht (IQWiG, Dossierbewertung A20-07, S. 71f). Zum Abschluss bezeichnet das IQWiG die der Validierungsstudie zu Grunde liegende Literaturrecherche als unzureichend. Insgesamt sind die vom IQWiG angeführten Punkte diskussionswürdig und die von pU beauftragte Validierungsstudie nicht als abschließend anzusehen. Trotzdem trifft die abschließende Beurteilung durch das IQWiG nicht den Kern der Studie, nämlich den korrelativen Zusammenhang von krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben in der Indikation früher Brustkrebs. Zwar ist die Beobachtung, dass in den eingeschlossenen Studien die Medikation und Beobachtungszeit äußerst heterogen waren, sowie, dass relevante Studien nicht eingeschlossen wurden, durchaus richtig. Jedoch kann dadurch das Ergebnis nicht vollständig in Zweifel gezogen werden. Auch lässt sich die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das vorliegende Dossier	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht so pauschal und ohne Angabe von Gründen verneinen, wie in der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Aussage des pU, dass bei den derzeitigen Fortschritten in der Krebsmedizin die Feststellung eines Vorteils in der Kategorie Mortalität nur noch durch äußerst lange Nachbeobachtungszeiten festzustellen ist, besitzt grundlegende Relevanz für das gesamte Gebiet der Krebstherapie. Um zukünftig wirkungsvolle Krebsmedikamente in einem vernünftigen Zeitrahmen den Patienten zur Verfügung stellen zu können, ist es notwendig, den Gebrauch von Surrogatendpunkten für das Gesamtüberleben durch eingehende Prüfung zu ermöglichen. Es wäre daher im Interesse der Patienten, wenn das IQWiG seine Expertise in die Planung und Durchführung entsprechender Validierungsstudien einbringen würde. Außerdem wäre es im vorliegenden Falle möglich, die Validierungsstudie gemäß den IQWiG-Anforderungen zu modifizieren und erneut einzureichen. Vorgeschlagene Änderung: Das IQWiG sollte die vom pU dargelegte Korrelation von DFS und OS anerkennen und vorbehaltlich gewisser Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit von neoadjuvanter auf adjuvante Therapiesituation, einen Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität gegenüber der zVT anerkennen. Darüber hinaus sollte das IQWiG die Möglichkeit einräumen, Validierungsstudien entsprechend den Anforderungen/Kritikpunkten des IQWiG zu modifizieren und neu einzureichen.	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.8 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	06.05.2020
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin / Kadcyla®
Stellungnahme von	*MSD Sharp & Dohme GmbH*

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Das IQWiG zieht für die Nutzenbewertung den Endpunkt „Rezidive“ (Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv [ipsilaterales invasives lokales Brustkrebsrezidiv, ipsilaterales invasives regionäres Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs), DCIS (ipsilateral oder kontralateral) und Tod jedweder Ursache]) und nicht das „Krankheitsfreie Überleben“ (Disease-free survival, DFS) heran. Der kombinierte Endpunkt DFS wird ergänzend dargestellt. [1] Aus Sicht von MSD ist eine Ereigniszeit-Analyse vorzuziehen. Die im entsprechenden Anwendungsgebiet betrachteten Patienten werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Auftreten eines Rezidivs stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Allerdings haben Studien gezeigt, dass auch die Zeit von Erstdiagnosestellung bis zum Auftreten eines Rezidivs einen wichtigen prognostischen Faktor darstellt. Zum einen gelten frühe Rezidive als Prädiktoren für Fernmetastasen, zum anderen sind sie mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert. [2,3] Somit macht es aus medizinischer Sicht durchaus einen Unterschied, ob ein Patient nach Monaten oder nach Jahren ein Rezidiv erleidet. Darüber hinaus ist das Rezidiv-freie Intervall auch aus Patientensicht relevant. Für den Patienten bedeutet das frühe Auftreten eines Rezidivs belastende, patientenrelevante, therapeutische Konsequenzen, sowie den Übergang in ein von nun an rein palliatives Therapieregime einschließlich der damit einhergehenden psychologischen Belastungen.	<u>Mortalität</u> <u>*Zur Validität des Endpunktes DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben:*</u> Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Endpunktkategorie Mortalität, Daten basierend auf Ergebnissen des Endpunkts DFS vor. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu der Beurteilung, dass die vorgelegte Validierungsstudie für das DFS nicht geeignet ist, die Validität von DFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung DFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben herangezogen. <u>Morbidität</u> *Rezidive/ Krankheitsfreies Überleben (DFS)* Patienten, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten, nachgewiesen im Resektat nach der Operation, haben, werden im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der adjuvanten Behandlung kurativ behandelt. Verbleibende Tumorzellen können im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeu-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dieser Aspekt der Zeit würde bei der Betrachtung der Rezidivrate verloren gehen, wohingegen er bei einer Auswertung mittels Ereigniszeitanalyse entsprechend abgebildet ist. Des Weiteren ist hervorzuheben, dass der G-BA, mit dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Pertuzumab im adjuvanten Anwendungsgebiet, den kombinierten Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ (*Disease-free survival*, DFS) bereits als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt akzeptiert und in die Bewertung eingeschlossen hat. Die Berücksichtigung wird in den tragenden Gründen folgendermaßen begründet: „*Während der Endpunkt „Rezidive (Ereignisrate)“ den Anteil der Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod als jeweils erstem Ereignis zum jeweiligen Datenschnitt der Studie betrachtet, wird durch den Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben (DFS)“ auch eine Berücksichtigung der Zeitpunkte der Rezidivereignisse und der Todesfälle ermöglicht.“* [4] Sowohl die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), als auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) haben im Rahmen des o.g. Nutzenbewertungsverfahrens von Pertuzumab die Bedeutung des Rezidiv-Zeitpunktes bestätigt. [5] In einer frühen, kurativen Therapiesituation sieht MSD die Notwendigkeit – gemeinsam mit dem G-BA – patientenrelevante Endpunkte zu entwickeln und zu stärken, die ein Scheitern des Heilungsversuchs adäquat widerspiegeln. In der kurativen Therapiesituation wird grundsätzlich auch die Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben als relevant angesehen. Als primärer Endpunkt ist dieser jedoch vor allem im frühen Erkrankungsstadium nicht immer anwendbar. Aus diesem Grund werden bei Studien mit kurativer Behandlung vor allem das unter einer bestimmten Therapie seltenere Auftreten von	tet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant. Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten: - invasives ipsilaterales lokales Rezidiv der Brust - invasives ipsilaterales regionäres Rezidiv der Brust - kontralaterales invasives Mammakarzinom - sekundäres Primärkarzinom - Duktales Karzinom in situ (ipsilateral oder kontralateral) - Fernrezidiv - Tod jedweder Ursache Der Endpunkt Rezidive, operationalisiert als Rezidivrate, beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt DFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse). *Rezidive (Ereignisrate)* Für die Rezidivrate zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab (Relatives Risiko [RR]: 0,59 [95 %-KI: 0,47; 0,74]; $p < 0,001$). Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine deutliche Verbesserung im therapierelevanten Nutzen bewertet. Zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnittes war bei 13,2 % der Patienten im Trastuzumab Emtansin-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ereignissen, wie Krankheitsrezidiven, gemessen als Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (*disease-free survival*, DFS, oder *event-free survival*, EFS), sowie die Erhebung des rezidivfreien Überlebens (*recurrence-free survival*, RFS) als Nutzen für die Patienten angesehen. MSD begrüßt ausdrücklich den Ansatz des G-BA – mit Hilfe von Ereigniszeitanalysen – Lösungen zur Darstellung von patientenrelevanten Endpunkten im kurativen Setting zu erarbeiten. In der Niederschrift einer kürzlich erfolgten Beratung wurde die Bedeutung von Ereigniszeitanalysen nochmals bestätigt. Darüber hinaus wurde vom G-BA in einem weiteren Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab (adjuvante Behandlung des Melanoms) neben dem Endpunkt „Rezidive“ auch die Ereigniszeitanalyse „Rezidivfreies Überleben“ (*Recurrence free survival*, RFS) als patientenrelevant akzeptiert und in die Bewertung eingeschlossen. [6] Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von MSD sollte neben der Rezidivrate der Endpunkt DFS in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	Arm und bei 22,5 % der Patienten im Trastuzumab-Arm ein Rezidiv aufgetreten. Der Endpunkt Rezidivrate umfasst die gleichen Einzelkomponenten und somit die gleichen Rezidivereignisse sowie Todesfälle vor Rezidivereignis als weitere Komponente wie der Endpunkt DFS. *Krankheitsfreies Überleben (DFS)* Die Ereigniszeitanalyse zeigt einen deutlichen und statistisch signifikanten positiven Effekt für Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab (Hazard-Ratio: 0,53 [95 %-KI:0,41; 0,68], p < 0,001). In der Betrachtung der Ergebnisse zu den Rezidiven wird ein deutlicher positiver Effekt von Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab festgestellt.
	Anmerkung: Das IQWiG zieht für die Nutzenbewertung den Endpunkt „Fernrezidivfreies Intervall“ (*Distant recurrence-free interval*, DRFI) nicht heran. Dieser wird lediglich als Komponente des Endpunktes „Rezidive“ (Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv) berücksichtigt. [1] Wie schon für den Endpunkt „DFS“ beschrieben, ist aus Sicht von MSD auch für das Auftreten von Fernrezidiven eine Ereigniszeitanalyse vorzuziehen.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Auftreten eines Fernrezidivs stellt bei der Behandlung des Mammakarzinoms ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes dar. Für den einzelnen Patienten bedeutet dies belastende, patientenrelevante, therapeutische Konsequenzen, sowie den Übergang in ein von nun an rein palliatives Therapieregime einschließlich der damit einhergehenden psychologischen Belastungen. Auch hier haben Studien einen Zusammenhang zwischen dem frühen Auftreten eines Fernrezidivs und der Langzeitprognose des Patienten zeigen können. [7-9] Somit macht es aus medizinischer Sicht durchaus einen Unterschied, wann ein Patient ein Fernrezidiv erleidet. Dieser Aspekt der Zeit würde bei der alleinigen Betrachtung der Rezidivrate verloren gehen, wohingegen er bei einer Auswertung mittels Ereigniszeitanalyse entsprechend abgebildet ist. Wie oben aufgeführt, wurde die Patientenrelevanz von Ereigniszeitanalysen bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren, sowie Beratungen, unter anderem in der Indikation Brustkrebs, durch den G-BA positiv bewertet. [4,6] Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von MSD sollte der Endpunkt „Fernrezidivfreies Intervall“ in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 900 Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 14.04.2020. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3479/2020-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Trastuzumab-Emtansin_D-498.pdf [letzter Zugriff: 29.04.2020]
2. Lee JS et al. The impact of local and regional recurrence on distant metastasis and survival in patients treated with BCT. J Breast Cancer 14:191-7, 2011
3. Lee YJ et al. Risk stratification system for groups with a low, intermediate, and high risk of subsequent distant metastasis and death following isolated locoregional recurrence of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2020; 179;315-324
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung), Stand Dezember 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf [letzter Zugriff 29.04.2020]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) - Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-376/2018-11-05_Wortprotokoll_Pertuzumab_nAWG_D-363.pdf [letzter Zugriff 29.04.2020]
6. Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie), Stand September 2019 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6013/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_nAWG_D-446_TrG.pdf [letzter Zugriff 29.04.2020]
7. Hamer, J. et al. Quality of life (QOL) and symptom burden (SB) in patients with breast cancer. Support. Care Cancer 2017; 25(2): 409- 419.
8. Mosher, C. E. et al. Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. Breast J 2013; 19(3): 285-92.
9. Krigel, S. et al. 'Cancer changes everything!' Exploring the lived experiences of women with metastatic breast cancer. Int. J. Palliat. Nurs. 2014; 20(7): 334-42.

5.9 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	6. Mai 2020
Stellungnahme zu	Trastuzumab Emtansin
Stellungnahme von	*DGHO*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) ist das dritte Verfahren zur adjuvanten Therapie des HER-2 positiven (HER2+) Mammakarzinoms. Trastuzumab Emtansin ist zugelassen zur adjuvanten Therapie bei Patienten mit HER2+ Mammakarzinom im Frühstadium und residualer, invasiver Erkrankung nach Abschluss einer neoadjuvanten (präoperativen) Therapie mit Taxan/Trastuzumab. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

<table>
<tr><th></th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr>
<tr><th>Subgruppen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr>
<tr><td>keine</td><td>beobachtendes Verhalten</td><td>beträchtlich</td><td>Beleg</td><td>gering</td><td>Hinweis</td></tr>
</table>

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Stand des Wissens und den Leitlinien.

</td><td>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die KATHERINE-Studie, eine große, internationale, multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Trastuzumab Emtansin versus Trastuzumab bei Patienten mit residualem, invasivem, HER2+ Mammakarzinom nach neoadjuvanter Therapie mit Trastuzumab/Taxan. Trastuzumab Emtansin wurde in 14 Gaben in dreiwöchentlichem Abstand intravenös appliziert. • Trastuzumab Emtansin führt gegenüber Trastuzumab zu einer signifikanten Reduktion des Rezidivrisikos und zur Verlängerung des invasiven, krankheitsfreien Überlebens. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit kann noch nicht ausgewertet werden. Bezüglich des primären Endpunktes zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in präspezifizierten Subgruppen. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 war im Trastuzumab-Emtansin-Arm signifikant höher als im Kontrollarm. Auch die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen war mit 18,0 vs 2,0% erhöht. • Die Daten zur Lebensqualität der Patientinnen zeigen signifikante Unterschiede in mehreren Skalen zuungunsten von Trastuzumab Emtansin. Der Unterschied in der Rollenfunktion war nachhaltig. Allerdings betrugen die Unterschiede gegenüber den jeweiligen Ausgangsbefunden <10 Skalenpunkte. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 (Skala A (hoch) – C (niedrig)) erhält Pertuzumab bei HR+ positiven Patientinnen den Grad A. Die Zulassung von Trastuzumab Emtansin ist eine konsequente Fortführung des Konzeptes der zielgerichteten und Risiko-adaptierten neoadjuvanten Therapie. Der Nachweis eines residualen, invasiven Karzinoms nach neoadjuvanter Therapie mit Trastuzumab/Taxan ist nicht nur prognostisch ungünstig, sondern prädiktiv für den Einsatz einer intensivierten adjuvanten, nicht-kreuzresistenten Therapie mit Trastuzumab Emtansin zur Senkung der Rezidivrate bei Hochrisiko-Patientinnen. Die Entscheidung über die Akzeptanz der zusätzlichen Nebenwirkungen obliegt den Patienten nach Aufklärung über Nutzen und Risiken. In der onkologischen Skala der ESMO bekommt Trastuzumab Emtansin die höchstmögliche Bewertung.	
2. Einleitung	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Histologisch dominiert das invasive duktale Karzinom. In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen bei etwa 70.000/Jahr. Das Mammakarzinom macht ein Drittel aller Krebserkrankungen bei Frauen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 65 Jahren aus [1]. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms [2, 3, 4] Die Heilungsraten und die Überlebenszeit haben sich durch Fortschritte in der Therapie in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die krebsspezifische 5-Jahresüberlebensrate liegt in Deutschland bei 79% [1], in der Schweiz bei 82%, und ist in Österreich für zwischen 2004 und 2008 neuerkrankte Frauen mit 84,7% berechnet [2].	
3. Stand des Wissens Bei 15-20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese Patienten haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose. HER2 ist ein Rezeptor mit einer Tyrosinkinase-Domäne. Der monoklonale Antikörper Trastuzumab (Herceptin®) war das erste, zielgerichtet wirksame Arzneimittel beim HER2 positiven Mammakarzinom. Es bindet an die Unterdomäne IV des extrazellulären Anteils von HER2. Trastuzumab ist wirksam in der neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Therapie. Wegen eines erhöhten Kardiomyopathie - Risikos soll Trastuzumab nicht simultan mit Anthrazyklinen eingesetzt werden. Ein zweiter HER2 Antikörper Pertuzumab hat eine andere Bindungsstelle am HER 2 Rezeptor und ist in Kombination mit Trastzumab zugelassen in der neodadjuvanten, adjuvanten und in der metastasierten Situation. Die adjuvante duale Rezeptor-Blockade mit Pertuzumab + Trastuzumab führt gegenüber Trastuzumab bei Patienten mit HER2 positivem, nodal positivem Mammakarzinom zur Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, nicht der Gesamtüberlebenszeit [5]. In der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA erhielt Pertuzumab die Festlegung „geringer Zusatznutzen“. In den letzten Jahren hat sich zunehmend das Konzept der primären, neoadjuvanten, systemischen Therapie beim Mammakarzinom in Deutschland durchgesetzt. Es ermöglicht eine „in vivo“ Überwachung der Sensivität des Mammakarzinoms gegenüber der systemischen Therapie durch histopathologische Untersuchung des Operationspräparates. Bei Patienten mit HER2+ Mammakarzinom wird die neoadjuvante Therapie in Form einer Chemothe-	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

rapie (Taxane, Anthrazykline) in Kombination mit einem oder zwei Anti-HER2-Antikörper (Trastuzumab, Pertuzumab) durchgeführt. Das Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie, gemessen an der pathologischen Komplettremission (PCR) ist ein starker prognostischer Parameter [6, 7].

Die konsequente Fortentwicklung dieses Konzeptes ist die Evaluation von Therapiestrategien zur weiteren gezielten Verbesserung von Gesamt-Überlebent und krankheitsfreiem Überleben bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die neoadjuvante, systemische Therapie.

Eine Weiterentwickung von Trastuzumab ist Trastuzumab Emtansin. Es gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Die Spezifität dieser neuen Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. Weitere, in Deutschland zugelassene Antikörperkonjugate sind Brentuximab Vedotin, Gemtuzumab Ozogamicin und Inotuzumab Ozogamicin. Die Wirksamkeit von Trastuzumab Emtansin war zuerst bei Patienten mit HER2-positiven, metastasierten Karzinomen gezeigt worden [8]. Trastzumab Emtassnin ist heute der in nationalen und internationalen Leitlinien anerkannte Standard in der 2. Linientherapie bei HER2 positivem metastasiertem Mammakarzinomen nach Progress unter Trastuzumab und Pertuzumab.

Trastuzumab Emtansin wurde jetzt in der adjuvanten Therapie bei Patienten mit HER2+ Mammakarzinom im Frühstadium und residualer, invasiver Erkrankung nach Abschluss einer neoadjuvanten (präoperativen) Therapie mit Taxan/Trastuzumab getestet, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Adjuvante Therapie beim HER2-positiven Mammakarzinom

Erstautor / Jahr	Studie	Risiko-gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	KFÜ[2] (HR[3])	ÜLZ[4] (HR[3])
Viani, 2007 [9]	Metaanalyse	LK+ / LK-	Chemotherapie	Chemotherapie + Trastuzumab	9.117	0,53 p < 0,00001	0,52 p = 0,0001
Slamon, 2011 [10]	BCIRG 006	LK+ / LK-	Chemotherapie	Chemotherapie + Trastuzumab	2.147	75 vs 84 0,64	87 vs 92 0,63

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

						p < 0,001	**p < 0,001**
Von Minck-witz, 2017 [5]	**APHINITY**	**LK+**	**Chemotherapie + Trastuzumab**	**Chemotherapie + Trastuzumab + Pertuzumab**	**3.005**	**90,2 vs 92,0[9]** **0,77** **p = 0,02**	**n.s.**
Martin, 2017 [11]	**ExteNET**	**Stadium 2-3c** **Alle**	**Chemotherapie**	**Chemotherapie + Neratinib**	**2.840**	**87,7 vs 90,2** **0,73** **p = 0,0083**	
		HR+	**Chemotherapie**	**Chemotherapie + Neratinib**	**1.631**	**9,0 vs 3,9[10]** **0,43** **p < 0,001**	**4,0 vs 3,3[11]**
von Minck-witz [12]	**KATHERINE**	**Residuales Karzinom nach neoad-juvanter The-rapie**	**Trastuzumab**	**Trastuzumab Emtansin**	**1486**	**22,5 vs 13,2[11]** **0,53** **p < 0,0001**	**7,5 vs 5,7[10]** **0,70** **p = 0,0848**

[1] N - Anzahl Patienten; [2] KFÜ – krankheitsfreies Überleben, Rate in %; [3] ÜL – Gesamtüberleben, Rate in %; [4] LK – Lymphknoten; [6] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [7] **Hazard Ratio in grüner Farbe -** Vorteil für Neue Therapie; [8] n. s. - nicht signifikant; [9] % nach 3 Jahren; [10] Ereignisse, in %; [11] Todesfälle, in %;

Aufgrund dieser Studiendaten wurde Trastuzumab Emtansin von der FDA im Mai 2019, von der EMA im November 2019 zugelassen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Trastuzumab Emtansin **4. 1. Studien** Basis der frühen Nutzenbewertung ist KATHERINE, eine internationale, multizentrische, offene, randomisierte Studie bei 1.486 Patientinnen mit HER2+ Mammakarzinom zum Vergleich der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab Emtansin versus Trastuzumab bei Patienten, die nach neoadjuvanter Therapie keine PCR erzielt haben. Patienten erhielten in beiden Armen 14 Gaben der Antikörpertherapie. Die Studie wurde unter deutscher Leitung durchgeführt, deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12]. Primärer Datenschnitt war der 25. 7. 2018.	Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trastuzumab Emtansin legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie KATHERINE vor. Bei der Studie KATHERINE handelt es sich um eine noch laufende, offene, kontrollierte, randomisierte Parallelgruppenstudie. In der Studie wurde Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab verglichen. Die Studie wurde im April 2013 begonnen und umfasst insgesamt 1486 Patienten. Laut Einschlusskriterien wurden in der Studie erwachsene Patienten mit HER2-positiven Mammakarzinom mit einer pathologisch nachgewiesenen Resterkrankung in der Brust oder den axillaren Lymphknoten untersucht, die im Resektat nach der Operation nachgewiesen wurde. Die Patienten mussten vor Studienbeginn adäquat vorbehandelt bzw. operiert worden sein. Dazu mussten sie neoadjuvant eine Taxan-basierte Chemotherapie und eine Trastuzumab-basierte HER2-gerichtete Therapie erhalten haben. Die Studie wird weltweit in 28 Ländern durchgeführt.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie die Fortführung der präoperativ begonnenen, anti-HER2 gerichteten Therapie mit Trastuzumab festgelegt. Diese Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Leitlinien [2, 3, 4].	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
	4. 3. Patienten-relevante Endpunkte **4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Endpunkt für Patienten mit Erstdiagnose eines Mammakarzinoms. Eine Auswertung der Gesamtüberlebenszeit in der KATHERINE Studie ist nach 367 Ereignissen geplant, als Zeitrahmen wurden ca. 10 Jahre vorhergesehen. Der erste Datenschnitt beruht auf 98 Ereignissen. Eine detaillierte Darstellung der Postprogressionstherapie und eines möglichen Einflusses des späteren Einsatzes von Trastuzumab Emtansin fehlt im Dossier.	Hinsichtlich der Mortalität lassen die vorläufigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben keine abschließende Bewertung der Effekte auf das Gesamtüberleben zu. Auf Basis der vorliegenden Daten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Die finalen Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus. Für das Gesamtüberleben ist somit ein Zusatznutzen von Trastuzumab Emtansin nicht belegt.
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben** Das invasive, krankheitsfreie Überleben (iDFS) war primärer Endpunkt von KATHERINE. Es wird durch Trastuzumab Emtansin signifikant verbessert (HR 0,53). Positive Interaktionstests liegen für das krankheitsfreie Überleben nicht vor.	Für die aufgetretenen Rezidive der Erkrankung, dargestellt als Rezidivrate und DFS, zeigen sich statistisch signifikant weniger Rezidive für Trastuzumab Emtansin gegenüber Trastuzumab. Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine deutliche Verbesserung im therapierelevanten Nutzen bewertet. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome Daten zur Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, E-ORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS erhoben. Patienten im Trastuzumab-Emtansin-Arm hatten signifikant schlechtere Ergebnisse bei Rollenfunktion (49 vs 41%), Appetitlosigkeit (38 vs 28%), Obstipation (47 vs 38%), Fatigue (66 vs 60%), Erbrechen (39 vs 30%) und bei allgemeinen Nebenwirkungen der systemischen Therapie (49 vs 36%). Allerdings betrug der Unterschied <10 Skalenpunkte. Bei der Folgeuntersuchung nach 6 Monaten waren diese Unterschiede nicht mehr signifikant, außer bei der Rollenfunktion (23 vs 16%).	Bei der Bewertung des Einflusses von Trastuzumab Emtansin auf die Lebensqualität wird für den Behandlungszeitraum von nachteiligen Effekten ausgegangen.
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen In der Gesamtstudie lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 im Trastuzumab Emtansin-Arm höher als im Trastuzumab-Arm (25,7 vs 15,4%). Häufigste Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie (5,7%), Hypertonie (2,0%), periphere sensorische Neuropathie (1,4%), Neutropenie (1,2%), Hypokaliämie (1,2%), Fatigue (1,1%), Anämie (1,1%) und eine Erhöhung der Transaminasen (0,5%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund schwerer Nebenwirkungen lag mit 18,0 vs 2,0% viel höher im Trastuzumab-Emtamsin-Arm als im Kontrollarm.	Bezüglich der Nebenwirkungen zeigen sich deutliche Nachteile für Trastuzumab Emtansin durch eine Zunahme an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Nachteile.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der primäre Endpunkt des krankheitsfreien Überlebens wird als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben bewertet. Hier muss die Methodik des IQWiG angepasst werden. Beim Endpunkt Rezidive wird ein erheblicher Zusatznutzen berechnet. Dieses Vorgehen ist ein methodischer Fortschritt. Negative Effekte in den Kategorien Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen werden gegenüber dem positiven Effekt beim Rezidiv saldiert und führt zum integrativen Vorschlag eines geringen Zusatznutzens. Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medicial Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pertuzumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die adjuvante Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [14, 15]. ESMO-MCBS v1.1 für Pertuzumab adjuvant: A	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Mit Trastuzumab Emtansin gehen wir einen weiteren wesentlichen Schritt in Richtung des Ziels der Heilung für die meisten Patienten mit HER2 positivem Mammakarzinom. Die Ergebnisse von KATHERINE sind eindeutig. Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie mit Trastuzumab/Taxan reduziert die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin das Rezidivrisiko um fast die Hälfte. Für Patienten, die mit der Kombination von Trastuzumab+Pertuzumab vorbehandelt wurden, liegen keine eigenen Ergebnisse vor. Aufgrund des eigenen Wirkmechanismus von Trastuzumab Emtansin ist der Schluss gerechtfertigt, dass auch Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Trastuzumab+Pertuzumab von der neuen adjuvanten Therapie profitieren. Allerdings wird der Anteil der Patienten mit residualem, invasivem Karzinom vermutlich niedriger als unter alleiniger, neoadjuvanter Trastuzumab-Therapie liegen. Das Muster schwerer Nebenwirkungen unter Trastuzumab Emtansin in der adjuvanten Therapie entspricht dem Muster in der metastasierten Situation [8]. Relevant ist vor allem der Einfluss auf die Lebensqualität [13]. Der nachhaltige, negative Einfluss auf die Rollenfunktion soll Teil der Aufklärung der Patienten sein. In der Gruppe von Patienten mit HER2+ Mammakarzinom müssen wir jetzt die adjuvante Therapie weiter differenzieren: - nodal positiv: Kombination von Trastuzumab und Pertuzumab - residuales, invasives Karzinom nach neoadjuvanter Therapie mit Trastuzumab ± Pertuzumab: Trastuzumab Emtansin	In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen einem deutlichen Vorteil in der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation besonders relevanten Vermeidung von Rezidiven bedeutsame negative Effekte bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen gegenüber. Unter Berücksichtigung des vorliegenden kurativen Therapieanspruches beim frühen Mammakarzinom werden die Nachteile bei der Symptomatik, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen gegenüber dem Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven abgewogen. In einer Abwägungsentscheidung wird vom G-BA im Ergebnis, für Trastuzumab Emtansin im Vergleich zu Trastuzumab in der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und / oder den Lymphknoten aufweisen, ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- HR+: konsekutive Gabe von Trastuzumab und Neratinib. Ob Neratinib auch nach Gabe von Trastuzumab Emtansin zu einer weiteren Reduktion der Rezidivrate führt, ist nicht gesichert. Neratinib kann eine Option bei HR+ Patienten sein, die die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin frühzeitig aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben.	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/
2. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 201. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_12_Neoadjuvante_%28Primaere%29_systemische_Therapie.pdf
4. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html
5. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al.: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 377:122-131, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1703643
6. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al.: Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 384:164–172, 2014. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
7. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C et al.: Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. Clin Cancer Res Feb 11, 2020 [Online ahead of print]. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-3492
8. Baselga J, Cortes J, Kim SB et al.: Trastuzumab Emtansin plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 366:109-119, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1113216
9. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ et al.: Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. BMC Cancer 7:153, 2007. DOI:10.1186/1471-2407-7-153
10. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al.: Adjuvant trastuzumab in Her2-positive breast cancer. N Engl J Med 365:1273-1283, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383
11. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B et al.: Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9
12. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al.: Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 380:617-628, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
13. Conte PF, Schneeweiss A, Loibl S et al.: Patient-reported Outcomes From KATHERINE: A Phase 3 Study of Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab in Patients With Residual Invasive Disease After Neoadjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Breast Cancer. Cancer, Apr 14, 2020 [Online ahead of print]. DOI: 10.1002/cncr.32873
14. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-

cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdv249

15. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx310

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des gemeinsamen Bundesauschusses

hier: Wirkstoff: Trastuzumab Emtansin (D-498)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 26. Mai 2020
von 10:00 Uhr bis 11:01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Lorenz
Frau Dr. von Hoff

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Bilgeri
Herr Dr. Menzler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dahlems
Herr Dr. Schmidt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Ihle
Frau Shekarriz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GMBH:**

Frau Donnermeyer
Frau Dr. Luisoni

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Hell
Herr Dr. Knoerzer
Frau Dr. Scherer
Frau Wecht

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.:**

Herr Prof. Schmidt

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**

Frau Prof. Dr. Lüftner
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Senologie e. V.:**

Herr Prof. Dr. Hartkopf

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum.)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur 244. Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Wir beginnen heute mit einer Anhörung im Stellungnahmeverfahren Trastuzumab Emtansin, ein Stellungnahmeverfahren, dem die Dossierbewertung des IQWiG vom 14. April 2020 zugrunde liegt. Es geht um die adjuvante Behandlung des Mammakarzinoms im Frühstadium. Zur Dossierbewertung des IQWiG hatten Stellungnahmen abgegeben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie, dann AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, Eisai GmbH, Lilly Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wir müssen und werden heute wieder wie üblich ein Wortprotokoll führen. Deshalb muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma müssten da sein: Frau Dr. Hell, Herr Dr. Knoerzer, Frau Dr. Scherer sowie Frau Wecht, ja, für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. Herr Prof. Dr. Schmidt, ja, für die DGHO Frau Prof. Dr. Lüftner und Herr Prof. Dr. Wörmann, Herr Prof. Hartkopf für die Deutsche Gesellschaft für Senologie, ja, Herr Dr. Lorenz und Frau Dr. von Hoff für AbbVie, ja, Frau Dr. Bilgeri und Herr Dr. Menzler für Daiichi, jawohl, Frau Dahlems und Herr Dr. Schmidt für Eisai, Frau Ihle und Frau Shekarriz für Lilly, Frau Donnermeyer und Frau Dr. Luisoni für MSD und Herr Dr. Rasch für den vfa, ja.

Herzlich willkommen Ihnen allen. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wichtigen Punkte bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG einzugehen, anschließend werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Wer macht das für die Firma Roche? – Bitte schön, Frau Dr. Scherer, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Scherer (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Besten Dank, dass wir zu Beginn die wichtigsten Aspekte zu Kadcyla in der adjuvanten Therapie von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium darstellen dürfen. Es geht speziell um Patienten, die nach einer neoadjuvanten, taxanbasierten und zielgerichteten Anti-HER2-Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen. Anders gesagt: Es geht um Patienten, bei denen der Arzt trotz einer kompletten, dem therapeutischen Standard entsprechenden präoperativen medikamentösen Therapie kein Verschwinden der Tumorzellen, das heißt keine pathologische Komplettremission, auch kurz pCR genannt, erreichen konnte. Was dies für die Patienten bedeutet, möchten wir heute darlegen.

Brustkrebs ist eine Erkrankung, die mehrheitlich Frauen, aber zu einem geringen Anteil auch Männer betrifft. Um diesem Aspekt gerecht zu werden, spreche ich im Folgenden allgemein von Patienten. Zunächst möchte ich aber kurz meine Kollegen vorstellen. Bei mir sitzt Frau Dr. Hell; sie ist Ärztin mit langjähriger Erfahrung im Therapiegebiet und vertritt die Medizinische Abteilung. Dabei sitzt Frau Wecht, die für die Erstellung des Dossiers zuständig war, und hier bei mir sitzt auch Herr Knoerzer; er leitet die Abteilung Biostatistik und Epidemiologie. Mein Name ist Dr. Scherer, ich bin ebenfalls Ärztin und leite das Team, das für die gynäkologischen

onkologischen Dossiers verantwortlich ist. Wir sind hier in Corona-Distanz in einem Konferenzraum bei Roche in Grenzach.

Wir sprechen heute über Brustkrebspatienten in der adjuvanten Therapiesituation. Uns ist wichtig, zu betonen, dass wir uns in einem kurativen Therapiesetting befinden und das wichtigste Therapieziel für die Patienten die Heilung ist. Deshalb ist bei der Bewertung des klinischen Nutzens der Wirksamkeit in Form der Vermeidung von Rezidiven ein deutlich höheres Gewicht beizumessen als unter der Therapie auftretenden –, in der Regel vorübergehenden – Nebenwirkungen. Trastuzumab Emtansin ist ein Antikörperwirkstoffkonjugat, das zielgerichtet am HER2-Rezeptor ansetzt. Es besteht aus dem Antikörper Trastuzumab und dem TM1, einem Mikrotubulihemmer. Trastuzumab Emtansin wurde 2013 für die Behandlung von Patienten mit metastasierter Erkrankung und im vergangenen Dezember für die adjuvante Therapie für Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs zugelassen. Die Zulassung betrifft Frauen, bei denen nach einer neoadjuvanten Therapie keine pathologische Komplettremission erreicht werden konnte. Diese Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko für Rezidive.

Es gibt heute zwar schon gute Therapiemöglichkeiten für Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs; vor der Zulassung von Trastuzumab Emtansin gab es jedoch keine Therapieoption, die speziell auf die Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko aufgrund einer nicht möglichen pCR zugeschnitten war. Das hat sich jetzt mit den Ergebnissen der Zulassungsstudie KATHERINE geändert: Die pCR wurde zur Therapiedeterminante, und bei Nichterreichen der pCR wurde Trastuzumab Emtansin zum Standard für die postneoadjuvante Therapie. 37 Prozent der Patienten ohne pCR erleiden innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv. Meist handelt es sich um Fernrezidive. Das Fernrezidiv macht leider eine Heilung unmöglich und führt trotz intensiver Therapie unvermeidlich zum Tod. 24 Prozent der Patienten ohne pCR versterben innerhalb von fünf Jahren. Deshalb ist es für Patienten mit frühem Brustkrebs besonders wichtig, die Krankheitsrezidive zu vermeiden, das krankheitsfreie Überleben zu verbessern, länger krankheitsfrei zu überleben und eine Heilung zu erreichen. Das geht aus einer aktuellen Metaanalyse hervor.

Die Patienten profitieren in einem erheblichen Ausmaß von der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab Emtansin. Das Risiko für ein Rezidiv oder Tod wird erheblich und statistisch signifikant um 47 Prozent gesenkt. Das Risiko für Fernrezidive und damit der unumkehrbare Übergang in die palliative Situation wird um 40 Prozent gesenkt. Das Mortalitätsrisiko sinkt um 45 Prozent. Das wissen wir aus der Aktualisierung der Validierungsstudie einer internationalen Expertengruppe. Die Studie bestätigt, dass das krankheitsfreie Überleben ein Surrogat für das Gesamtüberleben ist, das heißt, dass durch die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin in Zukunft weniger Patienten an ihrem Brustkrebs versterben werden.

Die Gabe des Antikörperwirkstoffkonjugats Trastuzumab Emtansin führt gegenüber der alleinigen Therapie mit Trastuzumab zu zusätzlichen Einschränkungen durch Nebenwirkungen, die wir selbstverständlich in unserer Bewertung berücksichtigt haben. Die Nebenwirkungen lassen sich als vorübergehend, in der Regel reversibel und bereits bekannt charakterisieren. Darüber hinaus hat die Ärzteschaft jetzt seit gut sechs Jahren Erfahrung mit dem Einsatz und dem Management der Substanz bei metastasiertem Brustkrebs. Die Patienten im Anwendungsgebiet haben noch die Möglichkeit, dauerhaft geheilt zu werden. Deshalb steht die Wirksamkeit bei der Bewertung des Nutzens klar im Vordergrund.

In der Gesamtbewertung ist das Verhindern eines Rezidivs stärker zu gewichten als eine in den meisten Fällen vorübergehende Einschränkung durch Nebenwirkungen. Trastuzumab

Emtansin senkt das Risiko für ein Rezidiv oder Tod um 47 Prozent, das für Fernmetastasen um 40 Prozent. Das führt nachweislich auch zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens. Die ESMO hat Trastuzumab Emtansin mit einem substanziellen klinischen Nutzen der höchsten Kategorie A bewertet. Deshalb sehen wir unter Berücksichtigung aller Aspekte und speziell dem Therapieziel Heilung einen beträchtlichen Zusatznutzen für Trastuzumab Emtansin in der Adjuvanz. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Scherer, für diese einführenden Worte und die Zusammenfassung aus Ihrer Sicht.

Dann eröffnen wir die Frage-Antwort-Runde. Wer meldet sich zu Wort? – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage, wie Sie als Hersteller die Daten zur Lebensqualität beurteilen, die nicht ganz eindeutig sind; negative Effekte, die sich hinterher aber wieder verbessern. Vielleicht können Sie Ihre Einschätzung dazu sagen; Sie haben das nicht erwähnt.

Noch ein Punkt zu den Effektmodifikationen, insbesondere zum Alter. Vielleicht können Sie dazu auch etwas sagen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für Roche? – Frau Dr. Hell.

Frau Dr. Hell (Roche Pharma): Lebensqualität. Sie hatten es vorhin schon erwähnt. Unter der Therapie zeigen sich Einschränkungen in diversen Symptomskalen und Lebensqualitätsskalen. Das haben wir auch so im Dossier dargestellt. Es ist aber auch so, dass diese Einschränkungen ein Jahr nach Ende der Therapie nicht mehr zu sehen sind bzw. keine Unterschiede zwischen den Armen ein Jahr nach Ende der Therapie. Die auftretenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität sehen wir als Ausdruck der Nebenwirkungen der Therapie, wie sie unter der Therapie auftreten. Da die Patienten in dieser Zeit eigentlich krankheitsfrei sind, zeigen sich ganz besonders exemplarisch zum Beispiel an der einen Skala des BR23 Nebenwirkungen der systemischen Therapie, wo es unter der Therapie Unterschiede zwischen den Armen gibt, aber eben ein Jahr nach Ende der Therapie keinen Unterschied mehr. So haben wir die eingeschätzt und so haben wir die auch in die Bewertung einbezogen – gegenüber dem erheblichen Vorteil in der Wirksamkeit bei krankheitsfreiem Überleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen hat noch nach den Effektmodifikationen insbesondere zum Alter gefragt.

Frau Dr. Hell (Roche Pharma): Sie müssen mir bitte auf die Sprünge helfen, worauf Sie genau abzielen. Es gab in unserer Analyse Effektmodifikationen durch den Punkt Region bzw. Rasse, dass besonders Patienten mit asiatischer Herkunft stärkere Nebenwirkungen erleiden als Patienten nichtasiatischer Herkunft. Es gibt einzelne Punkte bei Lebensqualität beim Alter, wo eine höhere Beeinträchtigung bei älteren Patienten zu sehen waren, aber all das war ein Jahr nach Abschluss der Therapie nicht mehr zu sehen. – War das das, worauf Sie anspielten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen?

Frau Teupen: Ja, genau, das reicht mir erst einmal, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Prof. Schmidt. Vielleicht eine erste Frage an Herrn Schmidt, weil das einer der Kritikpunkte in vielen Stellungnahmen war, weil das IQWiG DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben nicht berücksichtigt hat. Welche Schlussfolgerung ziehen Sie als Kliniker aus den Ergebnissen zum DFS, soweit sie über Ergebnisse zu Rezidiven hinausgehen? Das wäre vielleicht noch einmal spannend, da

Sie sich ohnehin gemeldet haben. – Herr Prof. Schmidt, bitte schön. Danach habe ich Frau Wieseler, Herrn Jantschak, Herrn Marx und Herrn Knoerzer.

Herr Prof. Schmidt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe): Vielen Dank. – Aus klinischer Sicht ist es tatsächlich so, wie es in dem Eingangsreferat schon angesprochen wurde: Wir sind erfreulicherweise für die Patienten in einer kurativen Situation. Man kann es ganz banal sagen: Patienten, die kein Rezidiv, insbesondere keine Fernmetastasen erleiden. Es wurde schon eingangs angesprochen, dass es hier zu einer sehr deutlichen Reduzierung, wenn man sich die Hazard Ratio anschaut, etwa einer Risikohalbierung führt. Diese Patienten, die kein Rezidiv erleiden, werden nicht an Brustkrebs versterben. Von daher ist das letztendlich das Entscheidende für uns aus medizinischer Hinsicht und erst recht für unsere Patienten, dass es zu einer Vermeidung, gewissermaßen zu einer Halbierung von Rezidiven kommt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Schmidt. – Herr Knoerzer hat seinen Beitrag zurückgezogen. Frau Wieseler, dann Herr Jantschak und Herr Marx.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich möchte noch einmal auf Ihren Beitrag, Frau Scherer, zu sprechen kommen, weil Sie sagen, dass Sie mit Ihrer Studie einen Vorteil für das Gesamtüberleben nachgewiesen haben. Der Schätzer für das Gesamtüberleben selbst in der Studie ist nicht statistisch signifikant. Sie beziehen sich deshalb – und das haben Sie auch so dargestellt – auf eine Ableitung über das Surrogat Rezidive, also über die Eigenschaft der Rezidive als Surrogat für das Gesamtüberleben und extrapolieren aus den Rezidiven. Wir haben in unserem Bericht dargelegt, warum wir diese Surrogatvalidierung kritisch sehen. Da geht es ganz primär darum, dass der Studienpool, den Sie für die Surrogatvalidierung zusammengestellt haben, genau die Studien ausschließt, um die es hier geht, nämlich die Studien, die verschiedene Anti-HER2-Therapien miteinander vergleichen. Diese Studien, die der hier zu betrachtenden Therapiesituation am nächsten kommen, sind in Ihrem Studienpool explizit ausgeschlossen. Aus diesem Grund sehen wir diese Surrogatvalidierung kritisch.

Wir haben auch beschrieben, welche Studien zum Beispiel in diesem Studienpool fehlen. Sie haben jetzt die Gelegenheit der Stellungnahme nicht ergriffen, da vielleicht noch einmal nachzulegen. Vielleicht können Sie noch einmal dazu Stellung nehmen, warum Sie diese Studien, die der aktuell zu bewertenden Therapiesituation am nächsten kommen, explizit nicht in die Surrogatvalidierung aufnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Wieseler. – Wer möchte von Roche dazu Stellung nehmen? Herr Knoerzer oder Frau Scherer? – Frau Dr. Hell, bitte.

Frau Dr. Hell (Roche Pharma): Das war der Hauptkritikpunkt, dass Sie sagen, der Studienpool ist unvollständig, weil diese Studien nicht eingeschlossen sind. Es ist so, dass die KATHERINE-Studie mitnichten in dem Sinne wie die Studien, die Sie angeführt haben, die vergleichbare Trastuzumab- oder Antikörperdosierung aufweist, sondern der Studienpool, der im Übrigen nicht von uns sondern von der Gruppe von ITTI, Saad, Burzykowski und Buyse et al. identifiziert worden ist, beinhaltet 15 Studien; die KATHERINE-Studie war eine davon. Eine der Einschlusskriterien für diesen Studienpool ist, dass in einem Arm zwölf Monate Trastuzumab gegeben wird, in dem anderen Arm entweder eine geringere Dosierung oder eine kürzere Anwendung, keine Dosierung, also kein Antikörper, nur Chemotherapie sein könne. KATHERINE erfüllt die ganz genau, weil die Trastuzumab-Dosierung in KATHERINE deutlich geringer ist als die Trastuzumab-Dosierung im Vergleichsarm.

Wir haben hier eine Dosierung von 3,6 mg/kg, davon sind 98 Prozent Trastuzumab-Komponente gegenüber 6 mg/kg; insofern ist sie Teil des Studienpools. Sie wäre auch schon in der ersten Runde der Surrogatvalidierung von den Autoren einbezogen worden, wurde es damals nur nicht, weil sie keine reifen DFS- und OS-Daten hatte. Wir haben jetzt die Studien mit aufgenommen, die inzwischen aus diesem Studienpool Ergebnisse ausgelesen haben. Wir haben auf Ihre Kritik reagiert, eine weitere Studiensuche gemacht und festgestellt, dass es keine weiteren Studien dazu gibt. Die KATHERINE-Studie wäre eine gewesen. Die haben wir nicht einbezogen, weil es für uns keinen Sinn gemacht hat, die Studie, für die wir Aussagen treffen wollen, in das Modell einzubeziehen. Für uns ist dieser Studienpool vollständig, weil er genau der Fragestellung entspricht, die ITTI, Buyse, Burzykowski und Saad untersucht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hell. – Jetzt dazu wieder Frau Wieseler. Herr Knoerzer, hatten Sie sich auch dazu gemeldet oder separat von der augenblicklichen Diskussion?

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Nein, exakt dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich jetzt Frau Wieseler und danach Herrn Knoerzer um ihre Beiträge bitten.

Frau Dr. Wieseler: Okay, vielen Dank. – Frau Hell, das ist für mich nicht nachvollziehbar. In dem Studienpool der Saad-Arbeit sind Studien verglichen, die eine zulassungskonforme Trastuzumab-Therapie auf der einen Seite vergleichen mit einer nichtzulassungskonformen Trastuzumab-Therapie auf der anderen Seite, also dosisverringert oder zu kurz bzw. mit keiner Anti-HER2-Therapie auf der Vergleichsseite, also zum Beispiel einer Chemotherapie. Was Sie in der KATHERINE-Studie haben, ist auf der einen Seite Trastuzumab Emtansin gemäß der Zulassung und auf der anderen Seite: Trastuzumab gemäß der Zulassung. Da schauen wir nicht auf die Dosierung, sondern wir schauen auf die adäquate Therapie in beiden Studienarmen; und darum geht es uns. Das ist im Studienpool für die Validierung nicht drin.

Es ging uns nicht ausschließlich und primär um den Einschluss der KATHERINE-Studie in diesen Studienpool. Wir haben zwei weitere Studien benannt. Das sind zum einen die APHINITY und die PUMCH-BREAST, bei denen wir auch auf beiden Seiten von zulassungskonformen adäquaten Therapien sprechen. Darum geht es hier. Diese beiden Studien sind beispielhaft benannt. Man müsste im Grunde genommen eine systematische Recherche machen, um die Fragestellung, die wir hier vorliegen haben, eine adäquate Anti-HER2-Therapie in beiden Armen, beurteilen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Wer möchte dazu? – Frau Hell oder sofort Herr Knoerzer oder jemand anders? – Herr Knoerzer, dann Frau Hell.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Frau Wieseler, danke für die Möglichkeit, das ein wenig methodisch einzuordnen. Ich beginne mit der KATHERINE, weil die gerade im Fokus steht; wir weiten es aber sofort aus. Hätte die KATHERINE reife OS-Daten geliefert, dann hätten wir ein OS-Ergebnis, und dann hätten wir auch das berichtet. Wir haben jetzt die Situation, dass die KATHERINE das nicht hat, und wenn wir sie jetzt in die Surrogatvalidierung einschließen würden, dann wäre das etwas zirkulär. Wir würden die Daten mit hineinnehmen und präjudizieren das Jetzige, was kommt dann später heraus. Das ist der Grund, warum die nicht drin ist. Das ist übrigens auch der Grund, warum die APHINITY und solche Studien nicht drin sind, weil sie reife OS-Daten und reife DFS-Daten haben müssen.

Dass der Studienpool in der Surrogatvalidierung etwas größer ist, ist eigentlich nichts Überraschendes, denn der Rahmen, den eine Surrogatvalidierung spannt, ist größer als eine einzelne Studie. Der Rahmen, der hier gespannt wird, ist der frühe HER2-positive Brustkrebs. Darunter fallen mehrere Dinge, und wir haben deshalb in Sensitivitätsanalysen gezeigt, dass für ein Setting, wie es die KATHERINE hat, diese Surrogatvalidierung exakt funktioniert. In dieser Sensitivitätsanalyse mit der NOAH sehen Sie, dass wir exakt auf den gleichen Punktschätzer in der Vorhersage kommen und so dieser Übertrag möglich ist. – Ich würde jetzt an Frau Hell für die medizinische Einordnung weitergeben, Herr Hecken, wenn das für Sie okay ist.

Frau Dr. Hell (Roche Pharma): Ich möchte noch einmal auf Ihren Einwand eingehen, Frau Wieseler. Uns hat es auch etwas gewundert, dass Sie die Surrogatvalidierung vor etwa zwei Jahren sehr begrüßt und sogar mit einer Pressemitteilung bedacht haben, in der stand und auch später in den Tragenden Gründen und in Ihrer Bewertung der APHINITY-Studie, dass Sie zu dem Urteil kamen, dass diese Validierung grundsätzlich geeignet sei, Ableitungen vom Gesamtüberleben aus DFS für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern beim frühen HER2-positiven Mammakarzinom zu ziehen. Genau das haben wir getan. Wir haben es für eine Studie getan, die genau den Einschlusskriterien dieser Studie, über die wir vor zwei Jahren gesprochen haben, entspricht. Wir haben es auf einer vollständigeren Datenbasis getan, als das vor zwei Jahren der Fall war, indem wir einfach die Studien – weil wir dachten, das wäre sozusagen Lege artis –, die inzwischen aus diesem Studienpool der Studie, die Sie für grundsätzlich geeignet hielten, Ergebnisse berichtet haben, genommen haben.

Insofern ist es für uns völlig sachgerecht, Aussagen zu OS aus DFS für die KATHERINE-Studie zu bilden. Darüber hinaus muss man sagen – das hatten wir auch beim letzten Mal schon –, dass wir das gemacht haben, um den formalen Kriterien Genüge zu tun. Aber ansonsten muss man sagen, ist es so, dass das krankheitsfreie Überleben als Surrogatmarker von der Klinik, für die Beurteilung von adjuvanten Therapien und um Aussagen zum Gesamtüberleben abzuleiten, betrachtet wird. Für uns ist das eine Bestätigung, aber für uns war vorher schon klar, dass DFS als Surrogatmarker für Mortalität zu betrachten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hell. – Frau Wieseler hatte sich noch mal dazu gemeldet, Prof. Schmidt vermute ich auch dazu. – Ich sage jetzt nur, wen wir weiter auf der Rednerliste haben: Das wären jenseits dieses Themenkomplexes Herr Jantschak, Herr Marx, Herr Professor Hartkopf, Frau Müller, Herr Zahn und, wie gesagt, dann eben Herr Prof. Schmidt, sofern es nicht um den jetzigen Themenkomplex geht. Ich frage mal Herrn Schmidt: Wollten Sie sich zu dem äußern, was jetzt aktuell diskutiert wird?

Herr Prof. Schmidt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe): Es wäre nur ein ganz kurzes Statement, das Letzte rekurriert zu dem, was ich eingangs schon gesagt hatte: Es ist wichtig, dass man sich den Studienpool anschaut und das auch kritisch reflektiert, aber ganz ehrlich: Als Mediziner, der jeden Tag Patienten behandelt, ist es ganz eindeutig und klar: Eine Patientin – ich wiederhole das gerne noch einmal –, die nicht einen Rückfall erleidet, wird nicht an Brustkrebs sterben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Herr Hartkopf dazu und dann kann Frau Wieseler aufsetzen. – Herr Prof. Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (Deutsche Gesellschaft für Senologie): Das, was Herr Schmidt eben gesagt hat, kann ich unterstreichen. Die Diskussion um Surrogatvalidierung ist zwar nachvollziehbar, aber für mich als Nichtstatistiker schwer nachvollziehbar und ich denke auch

für unsere Patienten eine nicht ganz nachzuvollziehende Diskussion, weil das doch sehr abstrakt ist.

Es geht hier vor allen Dingen erst einmal darum, dass wir verhindern, dass eine Patientin von einer kurativen Situation in eine palliative Therapiesituation übergeht. Wir erleben das täglich – das hat Herr Schmidt eben schon angesprochen. Wenn Sie selber einmal in der Situation sind, auch als Arzt, wenn Sie eine Patientin damit konfrontieren müssen, dass sie jetzt nicht mehr heilbar erkrankt ist, dann sind auch die – und das war einer der ersten Kommentare, wo es um die Nebenwirkungen geht – Nebenwirkungen der Therapie, die das zu vermeiden vermag, ganz anders zu bewerten. Wie gesagt, vor allen, wenn es um reversible Nebenwirkungen geht, können Sie nicht einfach sagen: Wir werten jetzt diesen Nutzen aufgrund reversibler Nebenwirkungen ab, weil wir letzten Endes die Patientin durch diese Therapie – – Wir verhindern, dass sie in eine palliative Situation kommt, wo sie dauerhafte und irreversible Nebenwirkungen hat. Das ist das, was diese Behandlung eigentlich macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Hartkopf. – Jetzt wieder Frau Wieseler dazu, und dann schauen wir, ob das noch mal replikhaltig ist, ansonsten würde ich in der Rednerliste weitergehen. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich kann Ihnen natürlich nur zustimmen, dass eine Patientin, die keinen Rückfall an dieser Erkrankung erleidet, nicht versterben wird. Das stellen wir auch gar nicht infrage. Es geht vielmehr um die Frage, ob sich ein Effekt, den wir auf das Rezidiv sehen, auch in der Mortalität abbilden wird. Wir sind auf der Effektebene unterwegs. Dieser Zusammenhang ist eben nicht immer selbstverständlich, zum Beispiel in dem Fall nicht, in dem eine Therapie potenziell durch Nebenwirkungen zum Tod führt. Ich will das jetzt gar nicht für diesen Fall beschreiben, aber einfach noch mal als Hintergrund, warum wir diesen Zusammenhang, der für die einzelne Patientin sehr klar ist, auf der Ebene der Beurteilung von Effekten in einer anderen Art und Weise absichern müssen. Das versuchen wir mit diesen Surrogatvalidierungen.

Ich glaube, wir kommen in der Diskussion nicht zusammen, weil wir diese ganz unterschiedliche Einschätzung dazu haben, welcher Studienpool geeignet ist, um diese Fragestellung zu bearbeiten. Ich meine, wir haben 2018 schon gesagt, dass die Surrogatvalidierung vom Vergleichsarm her schwierig ist. Wir waren da allerdings in einer ganz anderen Situation, als wir das jetzt sind, weil wir jetzt doch vermehrt verschiedene Anti-HER2-Therapien miteinander vergleichen. Das war 2018 in diesem Ausmaß noch nicht der Fall. Deshalb wird es jetzt auch für diese Surrogatvalidierung wichtiger, dass wir die richtigen Studien in diesen Pool hereinbekommen. Wir haben nach wie vor eine diskrepante Meinung, welche Studien das sein sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller dazu, dann Herr Wörmann. Den habe ich gerade gesehen, er hat die Hand einfach so gehoben. – Zunächst Frau Müller, dann Herr Wörmann.

Frau Dr. Müller: Frau Wieseler hat im Wesentlichen bereits adressiert, dass Overall Survival neben den Rezidiven, wo es eine Frage ist, dass man ohne Rezidiv nicht an Brustkrebs verstirbt, möglicherweise auch durch die Safety beeinflusst werden können. Hier haben wir Nachteile bei den Nebenwirkungen. Vielleicht könnten die Stellungnehmer noch einmal zu den Nebenwirkungen in ihrer klinischen Erfahrung und zur Lebensqualität ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Prof. Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich den Übergang zu beiden Fragen hinbekommen. Wir fühlen uns als Kliniker im Moment aus zwei Gründen in dieser Situation relativ wohl. Der erste Grund ist: Wir haben hier eine altmodische Entwicklung eines Medikaments von einer Drittlinien- in die Zweit- und jetzt in die kurative Therapie hinein, also ein Präparat, mit dem wir uns relativ gut auskennen.

Der zweite Punkt ist der, den wir mit dem IQWiG schon seit Jahren diskutieren, die Surrogatvalidierung. Ich glaube, die Differenz zu den Klinikern ist: Wir würden krankheitsfreies Überleben nicht als Surrogatendpunkt werten, sondern als Wert an sich, wenn eine Patientin kein Rezidiv bekommt. Wir hatten zum Beispiel mit Frau Wieseler die Diskussion über die allogene Stammzelltransplantation. Da hatten wir ein gutes krankheitsfreies Überleben und haben das durch erhöhte Toxizität kaputtgemacht. Es ist klar, dass das Gesamtüberleben wichtig ist, aber das ändert nichts daran, dass für uns und auch in den Studien – mit allen Ethikkommissionen diskutiert – krankheitsfreies Überleben an sich ein patientenrelevanter Endpunkt ist.

In dieser Situation kommt noch dazu, dass wir zum einen diese „altmodische Entwicklung des Konzeptes“ von T-DM1 haben. Das Zweite ist aber, dass wir hier – endlich! – in der erfreulichen Situation sind, dass pCR nicht mehr prognostisch diskutiert werden muss, sondern prädiktiv ist. Wir haben in den letzten Jahren über längere Zeit diskutiert, dass wir bei vielen Patienten messen können, dass sie noch Resttumor haben, keine ganz positive Prognose, sondern Rezidivwahrscheinlichkeit haben. Da haben wir diskutiert: Ja, was machen wir denn mit diesem prognostischen Marker, und bei anderen Entitäten diskutieren wir, ob es überhaupt sinnvoll ist, das zu messen. Jetzt haben wir eine der wenigen Studien, die zeigt, dass der Marker – Nichterreichen einer pCR – für den Einsatz des nächsten Medikamentes prädiktiv ist, und das ist hier das Trastuzumab Emtansin.

Für uns, glaube ich – und das ist jetzt die Frage, die Frau Müller eben mit den Nebenwirkungen stellte – – Wir haben dieselbe Situation wie bei einer adjuvanten Situation. Die Patientin muss aufgeklärt werden, dass sie insgesamt jetzt schon eine hohe kurative Chance hat, aber die kann fast verdoppelt, verbessert werden, indem wir jetzt noch Trastuzumab Emtansin geben. Und damit es ganz deutlich wird: Das ist Chemotherapie. Das ist zwar an Antikörper gekoppelt, aber wir geben eine zusätzliche Chemotherapie. Emtansin ist entwickelt aus Naturstoffen, Maytansionid. Die ersten Versuche in den 1980er-, 1990er-Jahren waren so, dass es abgebrochen werden musste, weil es zu toxisch war. Es ist nur jetzt möglich, das Präparat als Chemotherapeutikum einzusetzen, wenn es an Trastuzumab gekoppelt ist; und wir haben Nebenwirkungen einer Chemotherapie: Thrombozytopenie, Polyneuropathie und auch für die Zeit der Gabe eine deutliche Verschlechterung der Lebensqualität, eine Abbruchquote von 18 versus 2 Prozent, das ist Chemotherapie. Die Patientin entscheidet, ob es ihr das wert ist oder nicht. Die Erfahrung zeigt im Moment, dass die Patientinnen das klar annehmen, weil sie den Marker akzeptieren, aber wir wissen auch, dass es Patientinnen in der Adjuvanz gibt, die das nicht annehmen.

Mein Punkt ist hier – ich glaube, wir haben mehrere Punkte –: Wir fühlen uns zum einen relativ wohl, weil das Präparat so konsequent entwickelt worden ist und wir damit auch ein Konzept fortsetzen, nämlich pCR als prädiktiven Marker nutzen. Aber wir arbeiten hier mit Chemotherapie, und die hat Nebenwirkungen, und das muss in die Aufklärung der Patienten hinein. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Wörmann. – Jetzt habe ich einmal eine Frage. Herr Hartkopf, Sie geistern hier noch auf der Rednerliste herum. Ist die Wortmeldung zu dem Themenkomplex noch aktuell, oder war das erledigt? – Dann bitte schön.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (Deutsche Gesellschaft für Senologie): Um das von Herrn Wörmann Gesagte kurz zu ergänzen: Es macht Nebenwirkungen, aber – und das Wichtige ist, es sind reversible Nebenwirkungen. In dem Moment, in dem die Nebenwirkungen auftreten, sind sie, weil sie reversibel sind, für die Patienten auch einzuschätzen. Das ist das, was wir in vorherigen Anhörungen immer wieder gesagt haben: Eine Therapieentscheidung ist keine einmalige und endgültige Entscheidung. Ich muss das nicht heute entscheiden und dann auf Teufel komm raus durchziehen, sondern die Patientin hat zu jedem Zeitpunkt einer Behandlung die Möglichkeit, die Nebenwirkungen selber zu bewerten und selber zu bewerten, ob die Risikoreduktion, die sie durch diese Behandlung erhält, tatsächlich die Nebenwirkung in diesem individuellen Einzelfall aufwiegt. Das ist vor allen Dingen deshalb möglich, weil wir in einer kurativen Situation sind, weil wir reversible Nebenwirkungen haben und weil diese Nebenwirkungen dadurch, dass sie reversibel sind, für die Patientinnen in dem Moment, in dem sie auftreten, einzuschätzen und zu bewerten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Hartkopf. – Mir wurde jetzt aufgeschrieben: Diejenigen, die erledigt sind im Sinne von dran waren und auch zufrieden sind, möchten bitte jeweils ihre Hände wieder herunternehmen, weil wir hier ansonsten zu einem leichten Chaos kommen. – Ich hätte jetzt Herrn Jantschak, Herrn Marx und Frau Wieseler noch mal, wobei ich nicht weiß, ob sich das erledigt hat. Aber ich würde jetzt Herrn Jantschak das Wort geben, dann Herrn Marx.

Herr Dr. Jantschak: Auch zu diesem Komplex Nebenwirkungen, den wir gerade diskutiert haben: Mich würde von den Vertretern der Fachgesellschaften eine Einschätzung zu den drei eigentlich, denke ich, relevantesten Nebenwirkungen interessieren, und zwar zu Blutungen, der Lebertox und zu den peripheren Neuropathien, wie Sie das Risiko hier einschätzen und wie sehr das letzten Endes auch die Patienten belastet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Frage. – Herr Prof. Schmidt, wir fangen mit Ihnen an.

Herr Prof. Schmidt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe): Vielen Dank für diese wichtige Anmerkung. – Tatsächlich ist es so: Es bringt nichts, Nebenwirkungen kleinzureden. Wenn wir mit dem anfangen, was möglicherweise am ehesten persistiert und nicht mehr komplett reversibel ist, ist das sicherlich die doch in immerhin 1,5 Prozent aufgetretene höhergradige, also sensorische Polyneuropathie. Aber auch hier muss man sagen, ist das abgewogen mit diesem klaren Vorteil in der Rezidivreduktion etwas, denke ich, das die meisten – nicht alle, aber die meisten – Patienten akzeptieren. Es ist schon zentral, dass wir immer mit den Patienten, bevor wir so eine Therapie beginnen, nicht nur die Wirkungen diskutieren, sondern auch die möglichen Nebenwirkungen und – was auch ein wichtiger Punkt ist – : Das ist kein statischer Vorgang, sondern wir sehen die Patienten in diesem Beispiel alle drei Wochen, zumindest zum neuen Zyklus und werden uns auch immer wieder austauschen: Was ist an Nebenwirkungen gekommen? Wie problematisch ist das für die einzelne Patientin? Aus meiner Erfahrung mit T-DM1 in der metastasierten Situation, jetzt auch in der postneoadjuvanten Situation, ist es tatsächlich so, dass es sehr selten zu dem Wunsch der Patienten zu Abbrüchen kommt.

Der zweite Punkt, den Sie angesprochen haben, ist die Lebertoxizität, vor allen Dingen der Transaminasen, etwas diskreter auch des Bilirubins. Das muss natürlich engmaschig überwacht, und gegebenenfalls muss die Dosis reduziert werden. Das ist in der klinischen Praxis aus meiner Sicht kein reales, größeres Problem.

Der letzte Punkt, den Sie angesprochen haben, ist die Blutung. Das ist sicherlich etwas, was ernstzunehmen ist. Es ist tatsächlich so, wenn ich mich recht erinnere: In der Zulassungsstudie gab es einen Todesfall durch eine Blutung bei einer Patientin, die allerdings ein Trauma erlitten hatte. Auch da ist es so: Wir sehen nicht selten Thrombozytopenien, sehr selten sehen wir umgekehrt dann aber auch Thrombozytopenien, die so ausgeprägt sind, dass sie zu realen Blutungen führen. Das ist nahezu immer ärztlicherseits ganz gut handhabbar, indem man zum Beispiel Thrombozytenkonzentrate appliziert. Lange Rede, kurzer Sinn: Nebenwirkungen müssen angesprochen werden, wir müssen auch engmaschig darauf reagieren. Der Erfahrung nach in der klinischen Praxis ist das allerdings für die allermeisten Patienten keine problematische Situation. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Die Frage war an alle gerichtet. Möchte noch jemand ergänzen? – Frau Lüftner, Herr Wörmann, Herr Hartkopf? – Ich sehe keinen. Okay. Dann haben wir das. War die Frage damit beantwortet, Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Eine Rückfrage dazu, und zwar zu den Patienten, die Blutungen erlitten haben. Waren das überwiegend die Patienten, die zusätzlich in der Studie eine Antikoagulation bekommen haben? Kann man das so sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dr. Hell, bitte.

Frau Dr. Hell (Roche Pharma): Nein, das waren nicht vorzugsweise die Patienten mit Antikoagulationsgabe insgesamt. Wir haben fünf schwere Blutungsfälle, zwei Grad III-Blutungen im TrastuzumabArm, zwei Grad III im Trastuzumab-Emtansin-Arm und den Todesfall aufgrund Traumafolge und einer Hirnblutung im Trastuzumab-Emtansin-Arm. Das war in den Fällen nicht die zusätzlich Antikoagulanziengabe. Es war schon so – es steht deshalb auch so in der Information –, dass das Risiko für Blutungen auch unter Trastuzumab Emtansin bei gleichzeitiger zu Antikoagulanzien- oder Thrombozytenhemmergabe höher ist. Das hat sich aber nicht in schweren Blutungen in der Studie niedergeschlagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ausführungen, Frau Hell. – Herr Jantschak? Okay, alles klar. – Dann habe ich jetzt Herrn Marx, nein, Entschuldigung, Herrn Prof. Schmidt noch mal dazu. – Herr Schmidt? – Herr Schmidt, okay, dann machen wir einen Strich durch. – Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage bezüglich zu den in diesem Anwendungsgebiet prinzipiell relevanten Herzinsuffizienz- bzw. kardiovaskulären Risiken. Die sind in der Studie glücklicherweise nicht aufgetreten. Meine Frage geht insbesondere an die Kliniker. Der Grund für das Nichtauftreten dieser UE liegt unter anderem auch daran, dass gemäß der Einschlusskriterien Patienten mit einem höheren Risiko von der Studie ausgeschlossen waren. Wie sehen die Kliniker das Auftreten dieser Probleme in der breiten Versorgungsrealität, in der diese Risikofaktoren durchaus eine Rolle spielen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Hören Sie mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wir hören Sie.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Sehr schön. Das freut mich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sehen Sie, man freut sich heutzutage sogar über Kleinigkeiten.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist ein sehr guter Punkt. – Grundsätzlich muss man sagen, dass die HER2-Rezeptoren in der Entwicklung des Herzens sozusagen im myologischen Verlauf sehr zurückentwickelt werden. Das heißt, wir haben eigentlich wenige HER2-Rezeptoren am Herzen. Es ist so, dass wir trotzdem Trastuzumab-assoziierte Kardiotoxizität haben, aber offensichtlich ist es unter Trastuzumab Emtansin weniger. Das heißt, wir sehen tatsächlich weniger Herzinsuffizienzen unter Trastuzumab Emtansin als unter konventionellem Trastuzumab. Die wirkliche Ursache, glaube ich, ist auf Bindungen an den HER2-Rezeptor am Herzen zurückzuführen, aber wenn man ehrlich ist, ist da auch ein wenig Phantasie dabei. Aber Sie haben recht: Es ist weniger, und es ist üblicherweise kein klinisches Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx Nachfrage?

Herr Dr. Marx: Nicht konkret dazu, aber ich hätte noch andere Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. Bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe zwei Fragen an den pU, zum einen bezüglich der medianen Beobachtungszeit, die für die Rezidive im Dossier nicht enthalten ist. Können Sie etwas dazu sagen, wie lange in dem Datenschnitt, der uns vorliegt, die Rezidive beobachtet wurden?

Eine weitere Frage wäre auch an den pU bezüglich der OS-Ergebnisse. Es ist so, dass der Nutzenbewertung der Datenschnitt von 2018 zugrunde liegt. Es gibt aber noch von der EMA nachgeforderte OS-Ergebnisse, zu denen Sie Stellung genommen haben, aber nur in der Form von Überlebensraten. Gibt es zu diesen von der EMA geforderten OS-Daten auch eine Time-to-Event-Auswertung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Hell, Sie gestikulieren. Dann erklären Sie es den weiteren 58 Teilnehmern.

Frau Dr. Hell (Roche Pharma): Ich musste mich hier nur absprechen. – Die erste Frage war zu der Beobachtungszeit. Vielleicht verstehe ich Sie nicht richtig, aber für die Rezidive gilt natürlich die mediane Beobachtungsdauer von 41 Monaten, also 41,7 insgesamt in einem Arm und für die Gesamtstudie 41 Monate. Die Patienten werden fortlaufend in der Nachbeobachtung in den entsprechenden Intervallen auf Rezidive und Überleben nachbeobachtet. Diese Nachbeobachtungszeit gilt genau dafür.

Ihre zweite Frage zu den OS-Daten: Dazu gibt es tatsächlich keine Time-to-Event-Analyse; das war sozusagen ein Snapshot, eine Landmark-Analyse. Der statistische Analyseplan sieht keine weitere Analyse dazwischen vor, sondern zu festgesetzten Zeitpunkten. Diese Landmark-Analyse wurde auf Anfrage der EMA gemacht. Es gibt keine TTE dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hell. – Herr Marx, reicht das, oder noch mal eine Nachfrage?

Herr Dr. Marx: Soweit okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann habe ich noch einmal Herrn Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Eine weitere Frage habe ich an die Fachgesellschaftler, und zwar ist mir aufgefallen, dass ein hoher Anteil der Patienten in der Studie, ungefähr 70 Prozent, sowohl HER2-positiv als auch hormonrezeptorpositiv waren. Da interessiert mich, ob sich das in der

Praxis auch so widerspiegelt. Ich war etwas verwundert, weil in der APHINITY-Studie dieser Anteil nur bei etwa 50 Prozent lag. Liegt das hier an diesem besonderen Kollektiv?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Frau Prof. Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Die HER2-positiven Patientinnen sind ungefähr zur Hälfte in rezeptorpositiv und rezeptornegativ aufgeteilt. Allerdings haben die rezeptorpositiven, also die triplepositiven Patientinnen weniger pCRs, sodass sie sich notgedrungenerweise in einer Studie, die nach non-pCR-Patientinnen sucht, anreichern. Deshalb lässt sich auch der höhere Anteil der triplepositiven Patientinnen in dieser Studie erklären, anders als bei APHINITY, die, wenn Sie so wollen, anders rekrutiert haben. Wir haben nach non-pCR rekrutiert, und da reichern sich die triplepositiven wegen gängiger non-pCR an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, ich sehe Sie nicken. Ist diese Antwort befriedigend? – Okay. Dann habe ich Herrn Marx dazu.

Herr Dr. Marx: Dazu eine Frage an den pU. Können Sie Angaben dazu machen, welche endokrinen Therapien bei den hormonrezeptorpositiven Patienten eingesetzt wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Hell (Roche Pharma): Erstens einmal entspricht der Anteil der Patienten, die eine endokrine Therapie bekommen haben, genau dem Anteil der Patienten, die hormonrezeptorpositiv sind. Die haben sowohl Aromatasehemmer als auch Tamoxifen bekommen. Dazu gibt es eine Tabelle im CSR, die das genau aufschlüsselt, also Tamoxifen oder Aromatasehemmer als endokrine Therapie. Die Anteile kann ich Ihnen auswendig nicht sagen, könnte ich Ihnen aber nachliefern, wenn Sie es brauchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx?

Herr Dr. Marx: Ja, okay, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Wortmeldungen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich hätte noch eine Frage an Frau Lüftner, und zwar, ob sie den positiven Effekt auf das DFS auch bei Männern als gegeben ansieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Prof. Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist eine sehr gute Frage. – Derzeit haben wir keinen Hinweis, dass sich das Mammakarzinom des Mannes, wenn es einmal ganz seltenerweise HER2-positiv ist, anders verhält. Wir haben nur Anreicherungen von BRCA-positiven Patienten. HER2-positive Karzinome bei Männern sind wirklich eine Rarität, aber wenn sie da sind, haben wir bislang anhand der Datenlage keine Anhalte dafür, dass das irgendwie anders ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Marx dazu.

Herr Dr. Marx: Jetzt nicht konkret dazu, aber eine weitere Frage hätte ich noch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, war die Frage beantwortet? – Okay. Dann Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Ich habe noch eine Frage an den pU bzw. vielleicht können die Kliniker auch etwas dazu sagen. Bei den Patienten, die in der Studie ein Rezidiv erlitten haben, insbesondere ein Fernrezidiv, gibt es Diskrepanzen: 47 Prozent der Patienten im Interventionsarm, aber nur 18 Prozent der Patienten im Kontrollarm haben ein Rezidiv im zentralen Nervensystem erlitten. Haben Sie irgendeine Erklärung, warum das so diskrepant ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit dem pU an und dann die Kliniker, sofern dazu jemand etwas sagen kann. Wer macht es für den pU? – Frau Dr. Hell und dann Frau Prof. Lüftner.

Frau Dr. Hell (Roche Pharma): Das Thema Fernmetastasen und ZNS-Metastasen: Es kommt auf die Betrachtungsweise an: Wenn Sie DFS betrachten, haben Sie immer nur einen Ausschnitt der Rezidive. Da sehen Sie immer nur das, was zuerst auftritt. Im T-DM1-Arm war es häufig so, dass zuerst das ZNS-Rezidiv aufgetreten ist, weil alle anderen Rezidive nicht aufgetreten sind. Das nennt man konkurrierende Risiken, weil die Wirkung auf die anderen Rezidive so viel größer war. Wenn man es sich aber genau betrachtet, kann man sehen, dass es in den Raten an ZNS-Rezidiven in beiden Armen keinen Unterschied gibt, also 40 in einem und 45 im anderen Arm, wenn man alle ZNS-Rezidive betrachtet, die aufgetreten sind. Gleichwohl ist es so, dass der relative Anteil an ZNS-Metastasen im T-DM1, Trastuzumab-Emtansin-Arm, höher ist, weil insgesamt weniger Fernmetastasen aufgetreten sind. Es sind 78 Fälle mit Fernmetastasen im Trastuzumab-Emtansin-Arm und 121 Fälle im Vergleichsarm und eben die 40 bezogen auf 121, und 45 bezogen auf 78. Insofern ist das immer eine Betrachtungsweise, aber insgesamt sind in beiden Armen gleich häufig ZNS-Metastasen aufgetreten, was nicht verwundert, weil es so ein großes Molekül schwer hat, die intakte Blut-Hirn-Schranke zu überwinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hell. – Frau Lüftner und dann Herr Prof. Schmidt.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist ein durchaus wichtiger Punkt, weil es bei diesen HER2-positiven Patienten zerebrale Metastasierung im Gesamtkrankheitsverlauf gibt, die bei bis zu 40 Prozent der Patientinnen auftritt. Aber: Roche selber hat eine wunderschöne Analyse aus den vorangehenden Studien gemacht, wie hoch der Anteil von ZNS-Metastasen unter den Fernmetastasen ist, und das ist nur bei 18 Prozent als Erstmanifestation der Fall. Man kommt dann in so kleine Zahlen hinein, dass ich das wirklich nicht überbewerten würde, vorbehaltlich des Phänomens, das Frau Hell gerade geschildert hat. Das würde ich wirklich nicht hochwerten, sondern es ist eine Frage der kleinen Zahlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Schmidt.

Herr Prof. Schmidt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe): Absolut, das sehe ich grundsätzlich auch so. Man kann salopp sagen, dass T-DM1 letzten Endes verglichen mit Trastuzumab in der Reduktion, in der Halbierung der peripheren Metastasen letztendlich so effektiv ist, dass die Relation von Patienten, die dann irgendwann mal Hirnmetastasen bekommen, etwas höher erscheint, aber die absolute Zahl war kaum unterschiedlich. Das ist in gewisser Weise ein … (akustisch unverständlich)… Effekt dafür, dass wir die peripheren Metastasen – Leber, Lunge, Knochen – besser kontrollieren mit T-DM1 verglichen mit Trastuzumab. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Herr Marx, ist das hinreichend beantwortet?

Herr Dr. Marx: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann schaue ich einmal virtuell in die Runde. Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das sehe ich nicht. Immer noch nicht. Okay. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht

jetzt die zurückliegende knappe Stunde zusammenzufassen, die wesentlichen Punkte noch einmal darzustellen. Wer macht das? – Frau Scherer, bitte schön.

Frau Dr. Scherer (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des G-BA! Wir bedanken uns, dass Sie sich die Zeit genommen haben, intensiv zu diskutieren. Wir haben gehört, dass die Patienten im neuen Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin ein besonders erhöhtes Risiko für einen Krankheitsrückfall tragen. Es sind Patienten mit HER2-frühem Brustkrebs, die nach einer dem therapeutischen Standard entsprechenden kompletten neoadjuvanten Therapie keine pCR erreichen konnten. Trotz der heute schon guten Therapiemöglichkeiten erleidet jede dritte Patientin innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv, jede vierte Patientin stirbt. Deshalb ist es für diese Patienten mit der noch bestehende Möglichkeit zur Heilung besonders relevant, die Rezidive zu vermeiden und das krankheitsfreie Überleben zu verbessern. Durch die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin konnte bei diesen Patienten das Risiko für Rezidiv oder Tod erheblich – um 47 Prozent – gesenkt werden. Das Risiko für Fernmetastasen sank signifikant um 40 Prozent, und die Aktualisierung der Validierungsstudie für das krankheitsfreie Überleben zeigt, dass in Zukunft 45 Prozent weniger Patienten im Anwendungsgebiet an ihrem Brustkrebs versterben werden.

Gleichzeitig kommt es durch die Therapie mit Trastuzumab Emtansin weder zu einer nachhaltigen Beeinträchtigung durch therapiebedingte Symptome oder zu einer Einschränkung der Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir haben heute gehört, dass dies auch die Einschätzung der Fachgesellschaften ist. Die Ärzte können nun erstmals für die Patienten eine Therapie auswählen, die an das patientenindividuelle Risiko adaptiert ist. In den Leitlinien wird Trastuzumab Emtansin spezifisch für die adjuvante Therapie von Patienten empfohlen, die keine pCR erreichen konnten. Für den Einsatz von Trastuzumab Emtansin in der adjuvanten Therapie sehen wir gesamthaft in Gewichtung zum Therapieziel Heilung einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Wir bedanken uns ganz herzlich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Scherer, für diese Zusammenfassung. Danke auch an alle, sowohl von der Firma Roche wie von den Fachgesellschaften, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen und die Punkte im Beschluss diskutieren. Danke, dass Sie da waren, zumindest virtuell.

An dieser Stelle können wir die Anhörung beenden. In fünf bis sechs Minuten machen wir weiter. Danke an diejenigen, die in sechs Minuten nicht mehr dabei sind, dass Sie dabei waren, und damit ist die Anhörung beendet. Um 11:07 Uhr geht es dann an dieser Stelle weiter. – Danke.

Schluss der Anhörung: 11:01 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-232 Trastuzumab Emtansin

Stand: Dezember 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Trastuzumab Emtansin
zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“* • Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das metastasierte Mammakarzinom
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	• Strahlentherapie • Radiomenolyse • Ovarektomie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: • Pertuzumab: Beschluss vom 20.12.2018 Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use), Stand 13. Juli 2018: • Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau (nicht verordnungsfähig) Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL), Stand 19. April 2018 • Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs Beschlussdes Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. Juli 2010 über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung von Aromatasehemmern zur Behandlung des Mammakarzinoms der Frau Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung), Stand 17. Mai 2018 • Protonentherapie beim Mammakarzinom

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Trastuzumab Emtansin
zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 19. Dezember 2013 über die Einleitung des Beratungsverfahrens: Antrag auf Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß §135 Abs. 1 und §137c des Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 5. Juli 2018 über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Addendum zur Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab Emtansin L01XC14 Kadcyla®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.
Antiestrogene	
Tamoxifen L02BA01 generisch	• Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms. • Metastasierendes Mammakarzinom.
Aromatasehemmer	
Anastrozol L02BG03 generisch	• Adjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem, nicht fortgeschrittenem, invasivem Mammakarzinom. • Adjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem, nicht fortgeschrittenem Mammakarzinom, die bereits 2 bis 3 Jahre eine adjuvante Behandlung mit Tamoxifen erhalten haben. • Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.
Letrozol L02BG04 generisch	• Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom. • Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. • First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. • Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. • Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist. Bei Patientinnen mit hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom ist die Wirksamkeit nicht belegt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Exemestan L02BG06 Aromasin®	• adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 – 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen. • Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.
GnRH-Analoga	
Leuprorelin L02AE02 Enantone-Gyn®	• Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist. • […]
Goserelin L02AE03 Zoladex®	• Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. • […]
Zytostatika	
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: • Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie. • […]
Docetaxel L01CD02 generisch	Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit: • operablem, nodal positivem Brustkrebs, • operablem, nodal negativem Brustkrebs. Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen.
Doxorubicin L01DB01 generisch	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: • Mammakarzinom • […] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich: • Mammakarzinom • […]
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	• Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms • […]
Methotrexat L01BA01 generisch	[…] Mammakarzinome: In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.
Paclitaxel L01CD01 generisch	[…] Mammakarzinom Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid (AC) angezeigt. Die adjuvante Behandlung mit Paclitaxel kann als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie betrachtet werden.
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: • soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom. • […]
HER2-gerichtete Therapien	
Trastuzumab L01XC03 Herceptin®	<u>Brustkrebs im Frühstadium</u> Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert: – nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend). – nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel. – in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin. – in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser. Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde.

Pertuzumab L01XC13 Perjeta®	<u>Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC)</u> Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur: • neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko • adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko
Proteinkinaseinhibitoren	
Everolimus L01XE10 Afinitor®	Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom: Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
Neratinib L01XE45 Nerlynx®	Nerlynx ist indiziert für die erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, deren vorherige Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie seit weniger als einem Jahr abgeschlossen ist.
Lapatinib L01XE07 Tyverb®	Tyverb ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren; • In Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft • […]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-232 (Trastuzumab Emtansin)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	15. Januar 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 5
2 Systematische Recherche....5
3 Ergebnisse....6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte 6
3.2 Cochrane Reviews 12
3.3 Systematische Reviews....28
3.4 Leitlinien....121
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 199
Referenzen 201

Abkürzungsverzeichnis

AI	Aromataseinhibitoren
AC	Doxorubicin + Cyclophosphamid
ACE	angiotensin converting enzyme
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
CF	conventional fractionation
CI	Confidence Interval
CHF	congestive heart failure
CMF	cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil
CNS	zentrales Nervensystem
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DCIS	ductal carcinoma in situ
DFS	Disease-free-survival
EBC	Early breast cancer
ER	estrogen receptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
EXE	Exemestan
FEC	5-Fluorouracil / Epirubicin / Cyclophosphamid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HER2/neu	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, also known as Neu
HF	hypofractionation
HR	Hormonrezeptor
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat

k.A	keine Angaben
LoE	Level of Evidence
LVEF	left ventricular ejection fraction.
MBC	Metastatic breast cancer
NAC	neoadjuvant chemotherapy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCCP	National Cancer Control Programme
NCI	U.S. *National Cancer Institute*
NCICTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Number needed to harm
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
pCR	pathologic complete response
PEBC	Program in Evidence-Based Care
PFS	Progression free survival
PLD	pegylated liposomal doxorubicin
RR	Relatives Risiko
RT	radiotheraapy
SAE	serious adverse event
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TH	Paclitaxel and trastuzumab
TCH	Docetaxel, carboplatin and trastuzumab
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
WBI	whole breast irradiation

1 Indikation

Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:

Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.

Indikation für die Synopse:

Neo-adjuvante und adjuvante Behandlung des HER2-positiven und HER2-/HR-positiven Brustkrebs

Hinweis:

Nicht für diese Synopse berücksichtigt wurden

- alleinige Metastasen- oder Lymphknotenbehandlung,
- Behandlung von oder Therapien zur Vermeidung/ Verminderung von Nebenwirkungen,
- verschiedene Behandlungsregime (Kombination von Wirkstoff – Zeitintervall – Dosierierung sowie Behandlungsabfolgen verschiedener Wirkstoffe sowie Wirkstoff-Zeitintervall-Dosierierung-Kombinationen)

Strahlentherapie, Radiomenolyse und Ovarektomie wurden unabhängig vom HER2-Status aufgenommen, sofern es sich um adjuvante/ neoadjuvante Therapiesituationen handelt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Mammakarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.11.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1686 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 48 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2017 [26].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V: in der Fassung vom 16. Februar 2012; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 18. Juli 2012 B3); in Kraft getreten am 19. Juli 2012; zuletzt geändert am 21. Juli 2016; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 14. Oktober 2016 B3); in Kraft getreten am 1. Januar 2017

1.4.3.1Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation

Die perkutane Strahlentherapie verbessert die lokale Tumorkontrolle und das Gesamtüberleben. Eine homogene Nachbestrahlung des verbliebenen Brustgewebes einschließlich der angrenzenden Thoraxwand ist nach brusterhaltendem operativen Vorgehen grundsätzlich indiziert.

Eine zusätzliche lokale Dosisaufsättigung (Boost) des Tumorbettes senkt in allen Altersgruppen die lokale Rezidivrate ohne zu einem signifikanten Überlebensvorteil zu führen.

Bei geringem Rezidivrisiko (ältere Patientinnen) soll unter Abwägung der Vor- und Nachteile (Fibrose) über die Durchführung einer Boostbestrahlung entschieden werden.

1.4.3.2Strahlentherapie nach Mastektomie

Eine postoperative Radiotherapie der Thoraxwand senkt das Risiko eines lokoregionären Rezidivs und verbessert das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit hohem Lokalrezidivrisiko. Sie ist insbesondere bei folgenden Konstellationen indiziert:

- bei Patientinnen mit T3/T4- Tumoren, inklusive inflammatorisches Karzinom,

- bei Befall von vier und mehr axillären Lymphknoten,

- bei inkompletter Tumorentfernung (R1-/R2-Resektion).

Nach primärer systemischer Therapie soll sich die Indikation zur Radiotherapie nach der prätherapeutischen T- und N-Kategorie, unabhängig vom Ausmaß des Ansprechens auf die primäre systemische Therapie, richten.

(…)

1.4.4 Systemische adjuvante Therapie (endokrine Therapie, Chemotherapie und Antikörpertherapie)

Für alle Patientinnen muss nach individueller Nutzen-Risikoabwägung die Einleitung einer adjuvanten systemischen Therapie geprüft werden.

Ob und welche adjuvante systemische Therapie begonnen wird, ist nach Aufklärung und Beratung der Patientin insbesondere im Hinblick auf Nutzen und mögliche Nebenwirkungen zu entscheiden. Diese sollte durch eine angemessene supportive Therapie (z. B. Antiemese, Versorgung mit Perücken etc.) flankiert werden.

Die Entscheidung über die Notwendigkeit und Art einer adjuvanten Therapie berücksichtigt die Tumorgröße, den Lymphknotenstatus, das Grading, den Hormonrezeptorstatus, den HER2/neu-Status, den Menopausenstatus, weitere Erkrankungen und das Alter als wichtigste Faktoren zur Risikoeinstufung.

Die betroffenen Patientinnen müssen unterschiedlichen Risikogruppen zugeordnet werden.

Zu der Gruppe mit niedrigem Risiko gehören Patientinnen, unabhängig vom Menopausenstatus, die alle der folgenden Bedingungen erfüllen müssen:

- Patientinnen mit 35 Jahren oder älter,

- Tumordurchmesser ≤ 2 cm,

- Grading I,

- positiver Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor,

- negativer HER2/neu-Status,

- negativer Lymphknotenstatus.

Alle anderen Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko.

Jede Patientin mit positivem Hormonrezeptorstatus soll eine endokrine Therapie erhalten.

Bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko und rezeptornegativem Befund sollte eine Chemotherapie in Betracht gezogen werden. 0Die Chemotherapie muss in ausreichend hoher Dosierung und ausreichend lange erfolgen.

Bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko und rezeptorpositivem Befund ist entweder die alleinige endokrine Therapie oder die Kombination von Chemotherapie mit endokriner Therapie zu erwägen.

Bei Patientinnen mit HER2/neu positiven Tumoren (ab Stadium pT1c und/oder LK Befall) soll eine Behandlung mit Trastuzumab erfolgen.

Wirksame Begleitmaßnahmen, insbesondere eine ausreichende Antiemese, sind Bestandteil der systemischen Therapie.

1.4.5 Primär systemische/neoadjuvante Therapie

Die primäre systemische Therapie, weitgehend synonym werden die Begriffe neoadjuvante Therapie oder präoperative Therapie gebraucht, beschreibt die Therapieformen, die nach der gesicherten Diagnose eines Mammakarzinoms vor einer operativen Therapie zur Anwendung kommen.

Die primäre systemische Therapie ist die Therapie der Wahl bei inflammatorischem Mammakarzinom und weit fortgeschrittenen primär inoperablen Mammakarzinomen, um durch eine Tumorverkleinerung eine Operation mit tumorfreien Resektionsgrenzen erreichen zu können.

Bei primär resektablen Tumoren, die wegen der Tumorgröße eine Mammaablatio indizieren, kann eine primäre systemische Therapie zur Reduktion des Tumorvolumens eingesetzt werden, um eine brusterhaltende Operation zu ermöglichen.

In Sondersituationen, z. B. bei Kontraindikationen gegen eine operative Therapie, kann die primäre systemische Therapie mit dem Ziel der Tumorkontrolle zum Einsatz kommen.

Zur Therapieauswahl der primär systemischen Therapie sind die gleichen klinischen und pathomorphologischen Befunde zu erheben (klinische Tumorgröße und Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2/neu-Status, Menopausenstatus, weitere Erkrankungen und das Alter) wie bei der adjuvanten Therapie. Der Effekt der primär systemischen Therapie ist regelmäßig zu überwachen.

Weitere spezifische Aspekte zur primär systemischen Therapie finden sich auch unter den Ziffern I 1.4.2, I 1.4.2.3 und I 1.4.3.2.

G-BA, 2016 [24].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab vom 19. Mai 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. Juni 2016 (BAnz AT 28.06.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden die Regelungen unter Abschnitt II zur Geltungsdauer des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Pertuzumab vom 1. Oktober 2013 wie folgt geändert:

1. Die Angabe „1." wird gestrichen.

2. Der Satz „2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2018 befristet." wird aufgehoben.

(…)

G-BA, 2016 [23].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) vom 18.02.2016

Anwendungsgebiet

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Juli 2015):

Perjeta® ist in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie, bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, als Teil der Therapie des frühen Brustkrebses, ist:

• Ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend

Die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen und die kardialen Funktionen engmaschig zu überwachen.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [21].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trastuzumab Emtansin

Anwendungsgebiet

Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.

Vergleichstherapie

Teilpopulation a): Patientinnen mit HER2-postivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Strahlentherapie (für Patientinnen, die für eine Strahlentherapie in Frage kommen)

oder

- Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus der eingesetzten Wirkstoffe (für Patientinnen, die nicht für eine Strahlentherapie in Frage kommen)

Teilpopulation b): Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

Teilpopulation c): Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie mit Taxanen und Trastuzumab, jedoch ohne Anthrazykline:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus der eingesetzten Wirkstoffe

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Teilpopulation a)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Strahlentherapie oder einer patientenindividuellen, optimierten Therapie:

- Da erforderliche Nachweise nicht erbracht worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

Teilpopulation b)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus Lapatinib und Capecitabin:

- Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Teilpopulation c)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen, optimierten Therapie:

- Da erforderliche Nachweise nicht erbracht worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

G-BA, 2010 [22].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau. Vom 20. Mai 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Mai 2010 (BAnz. S. 2062), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage VI wird im Teil B wie folgt ergänzt: „IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau“

G-BA, 2009 [25].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses: Protonentherapie beim Mammakarzinom vom 28. Mai 2009

Siehe auch: **G-BA, 2009** [20].

Der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 Absatz 7 in der bis 30. Juni 2008 geltenden Fassung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) hat in seiner Sitzung am 16. November 2004 folgenden Beschluss zur Anwendung der Protonentherapie im stationären Bereich gefasst (Anmerkung: der Beschlusstext wurde redaktionell an den aktuellen Stand der Richtlinie angepasst):

Die Protonentherapie bei der Indikation Mammakarzinom erfüllt derzeit weder alleine noch in Kombination mit einer anderen Therapie die Kriterien des §137c SGB V (ausreichend, zweckmäßig, wirtschaftlich) und ist damit nicht Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung.

In § 4 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S.

4466), zuletzt geändert am 19. Juni 2008 (BAnz. S. 3571), wird nach Nummer 3.4 folgende Nummer angefügt:

„3.5 Protonentherapie beim Mammakarzinom“

3.2 Cochrane Reviews

Kindts I et al., 2018 [31].

Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery

Fragestellung

Breast-conserving therapy, involving breast-conserving surgery followed by whole-breast irradiation and optionally a boost to the tumour bed, is a standard therapeutic option for women with early-stage breast cancer. A boost to the tumour bed means that an extra dose of radiation is applied that covers the initial tumour site. The rationale for a boost of radiotherapy to the tumour bed is that (i) local recurrence occurs mostly at the site of the primary tumour because remaining microscopic tumour cells are most likely situated there; and (ii) radiation can eliminate these causative microscopic tumour cells. The boost continues to be used in women at high risk of local recurrence, but is less widely accepted for women at lower risk. Reasons for questioning the boost are twofold. Firstly, the boost brings higher treatment costs. Secondly, the potential adverse events are not negligible. In this Cochrane Review, we investigated the effect of the tumour bed boost on local control and side effects.

To assess the effects of tumour bed boost radiotherapy after breast-conserving surgery and whole-breast irradiation for the treatment of breast cancer

Methodik

Population:

- All women with BCS (lumpectomy, wide local excision, quadrantectomy or segmental mastectomy) followed by WBI (any standard schedule).
- We excluded women who had received intraoperative radiotherapy. We allowed systemic treatments such as hormones, chemotherapy, or monoclonal antibodies as long as they were applied equally to women in each arm of the trial.

Intervention:

- additional boost to the tumour bed
- The boost could be delivered with external beam radiation (electrons or photons) or with interstitial brachytherapy.

Komparator:

- not received a boost to the tumour bed

Endpunkte:

Primary outcomes

1. Local control, defined as the time (from randomisation) until the development of any local recurrence during follow-up (time-to-event outcome). We defined local recurrence as recurrence in the ipsilateral breast (i.e. the breast in which cancer had been diagnosed), the skin and parenchyma.

2. Acute toxicity related to radiotherapy, i.e. any toxic event occurring in the breast, skin, lung, and heart within six months of completion of radiotherapy. We intended for acute toxicity to be

classified according to the scales the authors used and, if possible, converted to the score from the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTCAE v4.0)

Secondary outcomes

1. Overall survival, defined as the time from randomisation to death from any cause during follow-up.

2. Disease-free survival, defined as the time from randomisation to relapse (local or distant) during follow-up.

3. Late toxicity related to radiotherapy, i.e. any toxic event occurring more than six months after radiotherapy. We classified these according to the scales the authors used, otherwise considering grade 3 or 4 toxic events according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTCAE v4.0). In this review, we extracted data at 5, 10, 15, and 20 years.

4. Cosmesis, scored according to the Harvard scale in four classes: excellent, good, fair, and poor (Harris 1979).

5. Quality of life, to be classified according to validated scales the trial authors used or current scores on the EORTC Quality of Life scale (EORTC QoL).

6. Treatment costs, to be classified according to the scales the trial authors used

Recherche/Suchzeitraum:

- 1 March 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's 'Risk of bias' tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 (n=8325)

Charakteristika der Population:

Design

Five studies randomised 8325 women (Budapest; EORTC; Lyon; Nice; SGW). These studies enrolled women from August 1995 to October 1998 (Budapest), May 1989 to June 1996 (EORTC), January 1986 to June 1992 (Lyon), 1987 to 1994 (Nice), and accrual was started in September 1996 without reporting an end date (SGW).

Sample size

Budapest enrolled 627 women; EORTC enolled 5569 participants, of whom 5318 were randomised between a boost and no boost; Lyon enrolled 1028 participants, Nice enrolled 664 participants; and SGW enrolled 688 participants.

Setting

The Budapest and Nice trials were single-centre trials. The Lyon and SGW were conducted in centres in France and Australia, respectively. The EORTC trial was a multicentre trial in nine countries.

Participants

Budapest included women with stage I-II breast cancer excluding bilateral cases. EORTC enrolled 5569 patients with stage I or II (T1-2, N0-1, M0) invasive breast cancer who were younger than 70 years old. All patients in whom the tumour excision was microscopically complete according to the local pathologist (n =5318) were randomised to either a boost and no boost to the tumour bed. Patients were excluded if they had pure carcinoma in situ. Lyon included women with invasive ductal carcinoma ≤ 3 cm and “free” pathological margins (absence of detectable cancer cells at the inked margin) and who were younger than 70 years old. SGW included women with T in situ, T1, T2 N0-3 breast cancer. Nice included patients with invasive breast cancer treated with axillary dissection.

Interventions

Experimental arm

Whole-breast irradiation:

• 50 Gy in 25 fractions in 5 weeks (Budapest;EORTC;Nice)

• 50 Gy in 20 fractions in 5 weeks (Lyon)

• 45 Gy in 25 fractions in 5 weeks (SGW)

plus boost irradiation:

• 16 Gy external beam (Budapest; EORTC; SGW)

• high-dose-rate brachytherapy 12 to 14.25 (Budapest)

• 15 Gy by means of an iridium-192 implant at a dose rate of

0.5 Gy per hour (EORTC)

• 10 Gy in 4 fractions in 1 week (Lyon)

• 10 Gy in 5 fractions in 1 week (Nice)

The BEDs for the experimental arm were 87.8 Gy in Budapest and EORTC, 86.4 Gy in Lyon, 79.9 Gy in Nice, and 78.6 Gy in SGW.

Control arm

Whole-breast irradiation:

• 50 Gy in 25 fractions in 5 weeks (Budapest;EORTC;Nice;SGW) • 50 Gy in 20 fractions in 5 weeks (Lyon)

TheBEDs for the control armwere 66.7Gy inBudapest, EORTC, Nice, and SGW, and 72.1 Gy in Lyon.

Co-interventions

Budapest only provided detailed population information on the first 207 patients with at least 3 years of follow-up: 18% received hormonal therapy alone, 18% chemotherapy alone, and 6% hormonal therapy and chemotherapy. There were no significant differences between the boost and no boost group. In EORTC, participants with axillary lymph node involvement received

adjuvant systemic therapy (7%): premenopausal women received chemotherapy (38%) and postmenopausal women received amoxifen (62%). In Lyon, chemotherapy was administered in 22% of women and endocrine therapy in 30%. Premenopausal women with positive lymph nodes received adjuvant chemotherapy. For postmenopausal women, tamoxifen was always started in node-positive women and sometimes in node-negative women. In SGW, 20% of women received chemotherapy and 39% received endocrine therapy. Nice did not report numbers on systemic therapy.

Qualität der Studien:

- Siehe Ergebnisse

Studienergebnisse:

Boost compared to no boost in breast cancer radiotherapy

Patient or population: breast-conserving radiotherapy for breast cancer
Setting: radiotherapy centres
Intervention: boost
Comparison: no boost

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk without boost	Risk with boost				
Local control: recurrence at 5 years	Study population		HR 0.64 (0.55 to 0.75)	8315 (5 RCTs)	⊕⊕◯◯ LOW [1,2]	Nice did not report 5-year local control.
	70 per 1000	45 per 1000 (39 to 53)				
Overall survival: mortality at 5 years	Study population		HR 1.04 (0.94 to 1.14)	6342 (2 RCTs)	⊕⊕⊕◯ MODERATE [3]	
	91 per 1000	94 per 1000 (86 to 103)				
Disease-free survival: disease progression/ mortality at 5 years	Study population		HR 0.94 (0.87 to 1.02)	6549 (3 RCTs)	⊕⊕◯◯ LOW [4,5]	EORTC did not report 5-year disease-free survival.
	221 per 1000	209 per 1000 (195 to 224)				
Late toxicity, pBRA	Mean pBRA 8.17, range 7.55 to 10	Mean pBRA 8.55, range 8.26 to 9.4	MD 0.38 higher (0.18 lower to 0.93 higher)	1526 (2 RCTs)	⊕◯◯◯ VERY LOW [2,5]	
Cosmesis, panel scored: fair or poor	Study population		OR 1.41 (1.07 to 1.85)	1116 (2 RCTs)	⊕⊕◯◯ LOW [1,2]	
	202 per 1000	263 per 1000 (213 to 319)				
Cosmesis, physician-scored: fair or poor	Study population		OR 1.58 (0.93 to 2.69)	592 (2 RCTs)	⊕◯◯◯ VERY LOW [1,5,6]	
	85 per 1000	128 per 1000 (80 to 200)				
Sensitivity analysis: local control - recurrence at 5 years	Study population		HR 0.62 (0.52 to 0.73)	6963 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
	74 per 1000	47 per 1000 (39 to 55)				
Subgroup analysis: local control - > 40 years old, recurrence at 5 years	Study population		HR 0.65 (0.53 to 0.81)	5058 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
	59 per 1000	39 per 1000 (32 to 48)				

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: confidence interval; **HR:** hazard ratio; **MD:** mean difference; **OR:** odds ratio; **pBRA:** percentage breast retraction assessment; **RCT:** randomised controlled trial

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect

[1] High risk of selective reporting in one study.
[2] There was considerable clinical heterogeneity with respect to radiotherapy dose and the use of quality assurance procedures.
[3] One of the two studies has a very wide confidence interval.
[4] There was considerable clinical heterogeneity on statistical testing, but not on visual inspection.
[5] Both studies have wide confidence intervals.
[6] High risk of bias for blinding of outcome assessment in one study.

Local control appeared to be better for women receiving a tumour bed boost compared to no tumour bed boost (hazard ratio (HR) 0.64, 95% confidence interval (CI) 0.55 to 0.75; 5 studies, 8315 women, low-quality evidence). Overall survival did not differ with or without a tumour bed boost (HR 1.04, 95%CI 0.94 to 1.14; 2 studies, 6342 women, moderate-quality evidence). Disease-free survival did not differ with or without a tumour bed boost (HR 0.94, 95% CI 0.87 to 1.02; 3 studies, 6549 women, low-quality evidence).

Late toxicity scored by means of percentage of breast retraction assessment did not differ with or without a tumour bed boost (mean difference 0.38, 95% CI -0.18 to 0.93; 2 studies, 1526 women, very low-quality evidence). Cosmesis scored by a panel was better (i.e. excellent or good compared to fair or poor) in the no-boost group (odds ratio (OR) 1.41, 95% CI 1.07 to 1.85; 2 studies, 1116 women, low-quality evidence). Cosmesis scored by a physician did not differ with or without a tumour bed boost (OR 1.58, 95% CI 0.93 to 2.69; 2 studies, 592 women, very low-quality evidence).

We excluded two studies in a sensitivity analysis of local recurrence (because the biological equivalent dose (BED) to the tumour bed was lower, in situ tumours were included, or there was a high risk of selective reporting bias or blinding of outcome assessment bias), which resulted in a HR of 0.62 (95% CI 0.52 to 0.73; 3 studies, 6963 women, high-quality evidence). Subgroup analysis including women older than 40 years of age yielded a HR of 0.65 (95% CI 0.53 to 0.81; 2 studies, 5058 women, high-quality evidence).

We found no data for the outcomes of acute toxicity, quality of life, or costs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

It appears that local control rates are increased with the boost to the tumour bed, but we found no evidence of a benefit for other oncological outcomes. Subgroup analysis including women older than 40 years of age yielded similarly significant results. Objective percentage of breast retraction assessment appears similar between groups. It appears that the cosmetic outcome is worse with the boost to the tumour bed, but only when measured by a panel, not when assessed by a physician.

Hickey BE et al., 2016 [29].

Partial breast irradiation for early breast cancer

Fragestellung

Breast-conserving therapy for women with breast cancer consists of local excision of the tumour (achieving clear margins) followed by radiotherapy (RT). RT is given to sterilize tumour cells that may remain after surgery to decrease the risk of local tumour recurrence. Most true recurrences occur in the same quadrant as the original tumour. Whole breast radiotherapy (WBRT) may not protect against the development of a new primary cancer developing in other quadrants of the breast. In this Cochrane review, we investigated the delivery of radiation to a limited volume of the breast around the tumour bed (partial breast irradiation (PBI)) sometimes with a shortened treatment duration (accelerated partial breast irradiation (APBI)).

To determine whether PBI/APBI is equivalent to or better than conventional or hypo-fractionated WBRT after breast-conserving therapy for early-stage breast cancer.

Methodik

Population:

Women with histologically confirmed early-stage breast cancer who had conservative surgery. Early breast cancer included tumours classified as American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage T1-2N0-1M0 (Fleming 1997). Surgery could include lumpectomy and wide local excision or quadrantectomy, with or without axillary dissection, axillary sampling or sentinel node biopsy. Women with a previous diagnosis of breast cancer were not eligible for inclusion.

Intervention:

conservative surgery plus PBI/APBI

Komparator:

conservative surgery plus WBRT

Endpunkte:

Primary outcomes

1. Local recurrence-free survival (LR-FS) in the ipsilateral breast. We defined local recurrence as a recurrence of the same histological type of cancer within the same quadrant of the breast as the primary cancer.
2. Cosmesis (cosmetic outcome or breast appearance).

Secondary outcomes

1. Overall survival (OS, time from date of randomization to death from any cause, or number of deaths from any cause).
2. Toxicity (including acute and late effects of RT, chemotherapy-related toxicity and surgical toxicity; individual protocol-based definitions).
3. New primary tumours in ipsilateral breast, 'elsewhere primary'. We defined a new primary as a lesion arising in a quadrant of the breast that was different from the original cancer or a tumour of a different histological subtype occurring anywhere within the breast.
4. Cause-specific survival (C-SS, deaths due to breast cancer at five years).
5. Distant metastasis-free survival (DM-FS, in isolation or at the same time as local recurrence (the occurrence of metastases at five years)).
6. Relapse-free survival (R-FS, length of time after treatment during which no recurrence was found). Recurrence referred to breast cancer in the ipsilateral breast or elsewhere in the body, excluding a new breast cancer in the contralateral breast.
7. Loco-regional recurrence-free survival (L-RR-FS, comprised local recurrence, "elsewhere" ipsilateral breast primaries (a new primary cancer in the same breast) and regional nodal relapse).
8. Subsequent mastectomy (ipsilateral partial mastectomy, modified radical mastectomy or radical mastectomy).
9. Compliance, defined as the number of women who commenced treatment with PBI/APBI or conventional external beam radiotherapy (EBRT) and completed the treatment course.
10. Costs (monetary costs of PBI versus EBRT) to women, government and insurance companies.

11. Quality of life (using trial-specific instruments). The effects of PBI/APBI and EBRT on global quality of life and the physical, emotional and psychological domains.
12. Consumer preference, that is, did women prefer PBI/APBI or WBRT given the advantages and disadvantages of each approach.

Recherche/Suchzeitraum:

We searched the Cochrane Breast Cancer Group Specialized Register (4 May 2015), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (2015, Issue 5), MEDLINE (January 1966 to 4 May 2015), EMBASE (1980 to 4 May 2015), CINAHL (4 May 2015) and Current Contents (4 May 2015). We searched the International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (5 May 2015), the World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform (4 May 2015) and ClinicalTrials.gov (17 June 2015). We searched for grey literature: OpenGrey (17 June 2015), reference lists of articles, several conference proceedings and published abstracts, and applied no language restrictions.

Selection criteria: Randomized controlled trials (RCTs) without confounding

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

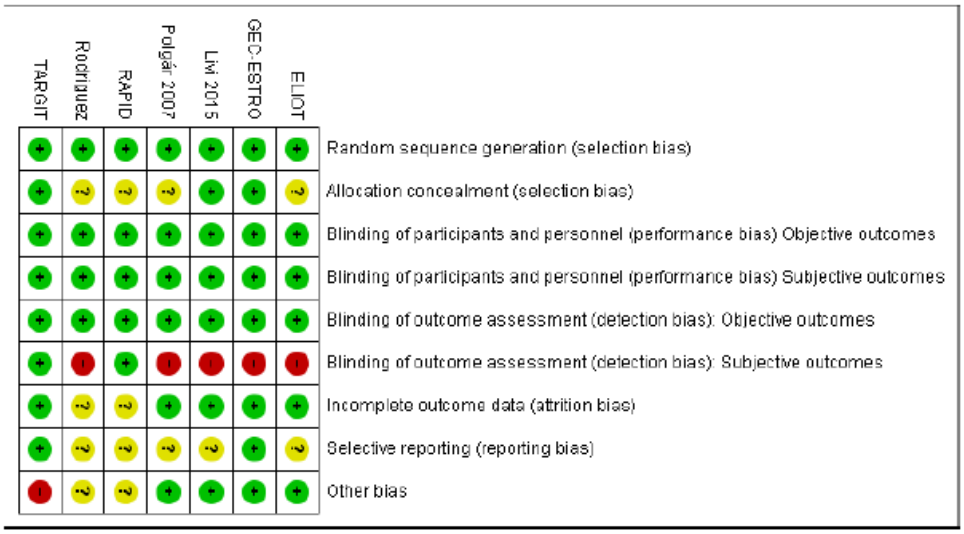
Anzahl eingeschlossener Studien:

6 (n= 8955)

Charakteristika der Population:

Polgár 2007 included womenwith invasive breast cancer after wide local excision of tumour and negative pathologicalmargins (unifocal tumours, tumour size less than 20 mm, clinically or pathologically N0, or single microscopic nodal metastasis (greater than 0.2 mm and less than 2.0 mm), that is, pT1N0-1miM0, Grade I or II; T1N0-N1miM0, Grade I or II. RAPID enrolled women with either invasive ductal carcinoma or ductal carcinoma in situ with tumours 3.3 cm or greater, with negative margins and no involved axillary nodes. Rodriguez included women with pT1-2pN0M0 invasive ductal carcinoma, with tumour size 3 cm or less, with negative margins and Grade I or II histology. ELIOT enrolled women aged 48 to 75 years with early breast cancer, maximum tumour diameter 2.5 cm, "suitable for breast conservation". TARGIT enrolled women aged 45 years or over, with T1 and small T2N0- 1M0 invasive breast cancer, suitable for breast-conserving surgery, available for 10 years' follow-up. Livi 2015 included women aged over 40 years who had wide local excision or quadrantectomy for invasive breast cancer, negative margins and tumour size 2.5 cm or less. GEC-ESTRO included women aged 40 years or more, small T1-2N0-miM0 (less than 3 cm) with negative margins and no lympho-vascular invasion (LVI) and excluded women with multifocal tumours. GEC-ESTRO included Tis.

Qualität der Studien:



Siehe auch Studienergebnisse

Studienergebnisse:

PBI/APBI for women with early breast cancer

Patient or population: women with early breast cancer
Setting: radiotherapy centres
Intervention: PBI/APBI
Comparison: whole breast radiotherapy (WBRT)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with WBRT	Risk with PBI/APBI				
Local recurrence-free survival at 5 years	Study population		HR 1.62 (1.11 to 2.35)	6820 (6 RCTs)	⊕⊕◯◯ Low [3,4,5,6]	-
	10 per 1000[1]	16 per 1000 (11 to 23)				
Cosmesis assessed with 4-point scale Follow-up: range 29-122 months	Study population		OR 1.51 (1.17 to 1.95)	1720 (5 RCTs)	⊕⊕◯◯ Low [6,7,8,9]	Cosmesis was assessed using a 4-point scale. We reported those women with poor/fair cosmesis at final review
	150 per 1000	218 per 1000 (174 to 272)				
Late radiotherapy toxicity (subcutaneous fibrosis) Follow-up: median 36 months	Study population		OR 6.58 (3.08 to 14.06)	766 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ Moderate [5,7,10]	Assessed using National Cancer Institute 3-point scale, events were defined as: Grade II or higher toxicity Physician assessors, at 3 years' follow-up
	22 per 1000	128 per 1000 (64 to 239)				
Cause-specific survival at 5 years	Study population		HR 1.08 (0.73 to 1.58)	6718 (5 RCTs)	⊕⊕⊕◯ Moderate [5,11]	-

	20 per 1000[2]	22 per 1000 (15 to 32)				
Distant metastasis-free survival at 5 years	Study population		HR 0.94 (0.65 to 1.37)	3267 (4 RCTs)	⊕⊕⊕◯ Moderate [5,12]	-
	33 per 1000[2]	31 per 1000 (21 to 44)				
Mastectomy rate Follow-up: range 29-122 months	Study population		OR 1.20 (0.77 to 1.87)	4817 (3 RCTs)	⊕⊕◯◯ Low [5,11,13]	Mastectomy rate reflected both local recurrence and adverse cosmetic outcome
	15 per 1000	18 per 1000 (12 to 28)				
Mortality (follow-up: 5 years survival)	Study population		HR 0.90 (0.74 to 1.09)	6718 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	Survival advantage from radiotherapy for breast cancer is not apparent before 15 years' follow-up (EBCTCG 2011)
	51 per 1000[2]	46 per 1000 (38 to 55)				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: confidence interval; **HR:** hazard ratio; **OR:** odds ratio; **RCT:** randomized controlled trial.

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

[1] The baseline risk for the control group was calculated at the 5-year time point from 5 studies.
[2] The baseline risks for the control groups were calculated at the 5-year time point from 4 studies.
[3] There was considerable clinical heterogeneity with respect to radiotherapy dose, technique and use of quality assurance procedures. However, the techniques employed delivered a dose that was the same or higher in the accelerated partial breast irradiation arm than the whole breast radiotherapy arm, which should mean the local recurrence-free survival is better or at least the same.
[4] 38% of the women contributing to this outcome came from a study deemed at high risk of bias for short follow-up.

[5] There were fewer than 300 events.
[6] Confidence intervals did not exclude both clinically important and clinically unimportant harms.
[7] Optimum sample size was not met, therefore downgraded.
[8] There was evidence of considerable heterogeneity on statistical testing (I^2 = 71%; P value < 0.00001).
[9] Less than 30% of events came from studies deemed at high risk of bias for subjective outcomes.
[10] Testing for heterogeneity was not appropriate, given that there was only one study contributing to this outcome.
[11] Confidence intervals did not exclude either clinically significant benefits or harms.
[12] Confidence intervals did not exclude the possibility of clinically significant harms.
[13] One of the two included studies had median follow-up of 29 months, which was too short to report this outcome.

Anmerkung/Fazit der Autoren

It appeared that local recurrence and 'elsewhere primaries' (new primaries in the ipsilateral breast) are increased with PBI/APBI (the difference was small), but we found no evidence of detriment to other oncological outcomes. It appeared that cosmetic outcomes and some late effects were worse with PBI/APBI but its use was associated with less acute skin toxicity. The limitations of the data currently available mean that we cannot make definitive conclusions about the efficacy and safety or ways to deliver of PBI/APBI. We await completion of ongoing trials.

Hickey BE et al., 2018 [28].

Hypofractionated radiation therapy for early breast cancer.

Fragestellung

Shortening the duration of radiation therapy would benefit women with early breast cancer treated with breast conserving surgery. It may also improve access to radiation therapy by improving efficiency in radiation oncology departments globally. This can only happen if the shorter treatment is as effective and safe as conventional radiation therapy. This is an update of a Cochrane Review first published in 2008 and updated in 2009.

To assess the effect of altered radiation fraction size for women with early breast cancer who have had breast conserving surgery.

Methodik

Population:

- Women with histologically confirmed early breast cancer who had undergone breast conserving surgery. Early breast cancer is defined as invasive adenocarcinoma restricted to the breast, plus or minus the local lymph nodes, which can be removed surgically (EBCTCG 2011), that is T1-2, N0-1, M0 (Fleming 1997).
- Surgery could include lumpectomy, wide local excision, quadrantectomy, or segmental resection; with or without axillary dissection, node sampling, or sentinel node biopsy. If a study included the relevant population as a subgroup and the outcomes relating to this group were reported separately, we included those participants eligible for this review (e.g. Saha 2009).

Intervention:

altered fraction size for radiation therapy

Komparator:

conventional fractionation for radiation therapy

Endpunkte:

Primary outcomes

1. Local recurrence-free survival (LR-FS) in the ipsilateral breast (i.e. events defined as cancer detected in the same breast where the cancer had been diagnosed).

2. Appearance or cosmesis (objective and subjective) of the treated breast.

Secondary outcomes

1. Overall survival (OS; time from date of randomisation to death from any cause, or number of deaths from any cause).

2. Toxicity (including acute and late effects of radiation therapy and chemotherapy-related toxicity); we used individual protocol-based definitions.

3. Breast cancer-specific survival (BC-SS; events were: death due to breast cancer).

4. Relapse-free survival (RFS; events included local recurrence, loco-regional recurrence, distant metastasis and death).

5. Mastectomy rate (salvage following local recurrence or unacceptable toxicity).

6. Quality of life (trial-specific instruments).

7. Costs (to women and health services).

Recherche/Suchzeitraum:

We searched the Cochrane Breast Cancer Specialised Register (23 May 2015), CENTRAL (The Cochrane Library 2015, Issue 4), MEDLINE (Jan 1996 to May 2015), EMBASE (Jan 1980 to May 2015), the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) search portal (June 2010 toMay 2015) and ClinicalTrials.gov (16 April 2015), reference lists of articles and relevant conference proceedings. No language or publication constraints were applied.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

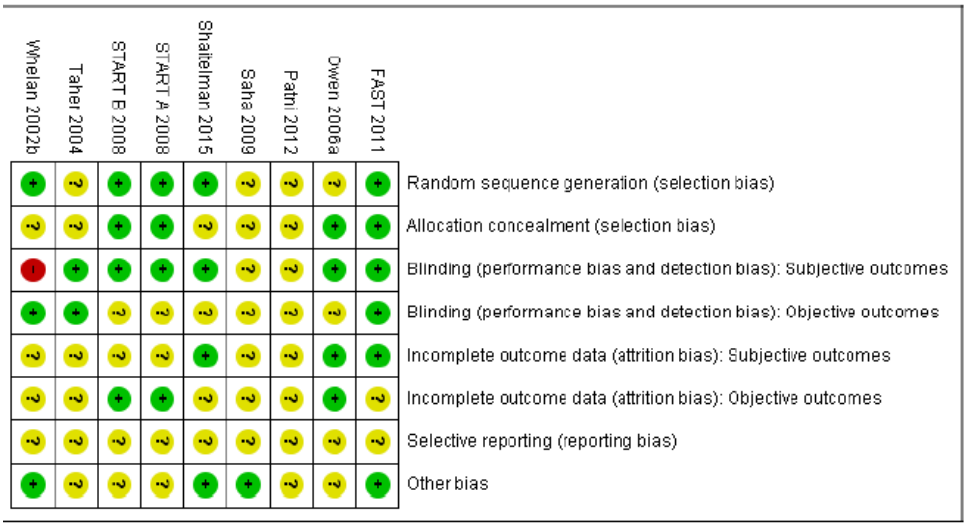
Anzahl eingeschlossener Studien:

9 (n=8228)

Charakteristika der Population:

The women studied in this review were mostly women with early breast cancer (6829/7553 (90.4%)) and 4580 out of 8010 (57%) women were aged 50 or more where reported (FAST 2011; Owen 2006a; STARTA2008; STARTB2008;Whelan2002b). Seventytwo out of 287 (25%) of the women in Shaitelman 2015 and 59 women in Owen 2006a had Stage 0 early breast cancer or ductal carcinoma in situ (DCIS): in total, 131/8228 (0.15%) women had DCIS. Further, 6701/6701 (100%) of the women studied in this review had negative pathological margins, where reported (FAST 2011; Saha 2009; Shaitelman 2015; START A 2008; START B 2008; Taher 2004; Whelan 2002b). Most tumours (3916/6600 (59%)) were 2 cm or less in size, where size was reported (FAST 2011; STARTA 2008; STARTB 2008;Whelan 2002b) and 4457/ 4853 (91%) were 3 cm or less in size (FAST 2011; START A 2008; START B 2008).Women with T3 tumours (that is tumour size greater than 5 cm) were eligible for the START A 2008 and START B 2008 studies. They comprised 1.6% (22/1410) of the women studied in Owen 2006a. T stage was not reported in START A 2008 and START B 2008, but 15% (702/4451) of women had tumours larger than 3 cm. Most women 5040/6135 (82%) studied in this review, had small to medium breasts (where breast size was reported) (FAST 2011; Owen 2006a; START A 2008; STARTB 2008; Whelan 2002b), in Shaitelman 2015 (those with cup sizeDor less). Most women (5332/7824 (68%)) studied in this review were node negative where reported (FAST 2011; Owen 2006a; START A 2008; START B 2008; Whelan 2002b) and most women (7675/8188 (93.7%)) studied were treated with breast conserving surgery. Saha 2009 included 131 women with early breast cancer, we included the 47 women treated with breast conserving surgery, where the results were reported separately.

Qualität der Studien:



Siehe auch: Studienergebnisse

Studienergebnisse:

Hypofractionated radiation therapy compared to conventionally fractionated radiation therapy for women treated with breast conserving therapy for early breast cancer

Patient or population: women treated with breast conserving therapy for early breast cancer
Setting: cancer centres
Intervention: hypofractionated radiation therapy
Comparison: conventionally fractionated radiation therapy

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with conventionally fractionated radiation therapy	Risk with hypofractionated radiation therapy				
Local recurrence-free survival (LR-FS) at 10 years	Study population 70 per 1,000[1]	 66 per 1,000 (54 to 80)	HR 0.94 (0.77 to 1.15)	7095 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Cosmesis assessed with fair/poor on 4-point scale, follow-up: range 42 months-12 years	Study population 311 per 1,000	 280 per 1,000 (252 to 314)	RR 0.90 (0.81 to 1.01)	2103 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Mortality at 10 years	Study population 166 per 1,000[1]	 153 per 1,000 (135 to 171)	HR 0.91 (0.80 to 1.03)	5685 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Late subcutaneous toxicity assessed with ≥ Grade 2 on 4-point scale, follow-up: median 6 years	Study population 4 per 1,000	 4 per 1,000 (3 to 4)	RR 0.93 (0.83 to 1.05)	5130 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH [2]	
Breast cancer-specific survival (BC-SS) at 10 years	Study population 123 per 1,000[1]	 113 per 1,000 (98 to 130)	HR 0.91 (0.78 to 1.06)	5685 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Relapse-free survival (RFS) at 10 years	Study population 224 per 1,000[1]	 210 per 1,000 (188 to 234)	HR 0.93 (0.82 to 1.05)	5685 (3 RCTs)	⊕⊕⊕◯ MODERATE [3]	
Mastectomy rate - not measured	see comment	see comment	not estimable	(studies)	-	We found no data with respect to subsequent mastectomy

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard ratio; **RR:** risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

[1] The baseline risks for the control groups were calculated using 10-year event data from the included studies
[2] No blinding for assessment of subjective outcomes (for 5% of events only)
[3] Statistical testing as well as examination of the forest plots suggested there was some heterogeneity

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found that using altered fraction size regimens (greater than 2 Gy per fraction) does not have a clinically meaningful effect on local recurrence, is associated with decreased acute toxicity and does not seem to affect breast appearance, late toxicity or patient-reported quality-

of-life measures for selected women treated with breast conserving therapy. These are mostly women with node negative tumours smaller than 3 cm and negative pathological margins.

Goodwin A et al., 2013 [27].

Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breasts

Fragestellung

The addition of radiotherapy (RT) following breast conserving surgery (BCS) was first shown to reduce the risk of ipsilateral recurrence in the treatment of invasive breast cancer. Ductal carcinoma in situ (DCIS) is a pre-invasive lesion. Recurrence of ipsilateral disease following BCS can be either DCIS or invasive breast cancer. Randomised controlled trials (RCTs) have shown that RT can reduce the risk of recurrence, but assessment of potential long-term complications from addition of RT following BSC for DCIS has not been reported for women participating in RCTs.

To summarise the data from RCTs testing the addition of RT to BCS for treatment of DCIS to determine the balance between the benefits and harms.

Methodik

Population:

Women with a histological diagnosis ofDCIS for the first time (not recurrent or metastatic disease) with no prior history of malignant disease (other than in situ carcinoma of the cervix, or Basal Cell Carcinoma (BCC) or Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the skin).

No invasive breast cancer.

No age limit.

Intervention:

Any trial in which RT (of any kind) was the primary treatment comparison after BCS.

This included: BCS (either lumpectomy, quadrantectomy, or segmental mastectomy) with or without RT (any standard schedule of treatment).

Trials where patients received tamoxifen were included provided this was given in both study arms and patients differed only in respect to receiving radiotherapy or not.

Komparator:

- K.A.

Endpunkte:

- Primary outcomes
- Efficacy:
  - ipsilateral local recurrence (both DCIS and invasive cancer);
  - contralateral breast cancer (both DCIS and invasive cancer);
  - metastatic disease (if reported);
  - breast cancer mortality;
  - all-cause mortality.
- Toxicity:

- long-term complications from radiotherapy;
- vascular mortality (including acute myocardial infarction, sudden cardiac death, congestive cardiac failure, and cerebrovascular disease);
- pulmonary toxicity;
- lung cancer;
- osteoradionecrosis.

- Secondary outcomes

  Quality of life assessment (individual trial instruments), if available.

Recherche/Suchzeitraum:

We searched the Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register (2 June 2011), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2008, Issue 1), MEDLINE (2 June 2011), EMBASE (2 June 2011) and the World Health Organization's InternationalClinical TrialsRegistry Platform(WHOICTRP; 2 June 2011). Reference lists of articles and handsearching of ASCO (2007), ESMO (2002 to 2007), and St Gallen (2005 to 2007) conferences were performed.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

4 (n=3925)

Charakteristika der Population:

The EORTC trial (EORTC 2006): RCT investigating the role of RT after local excision of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. Participants in this multicentre trial were 1010 women recruited in Europe betweenMarch 1986 and July 1996. The trial has published data with a median follow up of 10.5 years.

The NSABP trial (NSABP 2001): RCT investigating the role of RT after lumpectomy for DCIS of the breast. Participants in this multicentre trial were 818 women recruited in the United States of America and Canada between October 1985 and December 1990. The trial has a mean follow up of 10.7 years.

The SweDCIS trial (SweDCIS 2008): RCT investigating the role of RT after sector resection for DCIS of the breast. Participants in this multicentre trial were 1067 women recruited in Sweden between September 1987 and December 1999. The trial has a mean follow-up data for a mean of 8.4 years.

The UKCCCR trial (UKCCCR 2003): a multicentre RCT investigating the effectiveness of adjuvant RT and tamoxifen for DCIS of the breast. This trial has a 2 by 2 factorial design. Patients were either randomised to both treatments, or randomised to either one with an elective decision regarding the other treatment. Recruitment from breast screening programmes commenced in May 1990 in the United Kingdom and September 1991 in Australia and New Zealand and concluded in August 1998. In total, 1030 women were randomised to radiotherapy or no radiotherapy in this trial that included 1701 women. The trial has published follow- up data for a median follow up of 4.4 years.

Qualität der Studien:

- The risk of bias was low as the quality of all four included studies was high

Studienergebnisse:

Three trials compared the addition of RT to BCS. One trial was a two by two factorial design comparing the use of RT and tamoxifen, each separately or together, in which participants were randomised in at least one arm. Analysis confirmed a statistically significant benefit from the addition of radiotherapy on all ipsilateral breast events (hazards ratio (HR) 0.49; 95%CI 0.41 to 0.58, P < 0.00001), ipsilateral invasive recurrence (HR 0.50; 95% CI 0.32 to 0.76, p=0.001) and ipsilateral DCIS recurrence (HR 0.61; 95% CI 0.39 to 0.95, P = 0.03). All the subgroups analysed benefited from addition of radiotherapy. No significant long-term toxicity from radiotherapy was found. No information about short-term toxicity from radiotherapy or quality of life data were reported.

Figure 2. Forest plot of comparison: 1 Post-operative radiotherapy versus surgery alone, outcome: 1.1 All ipsilateral recurrence.

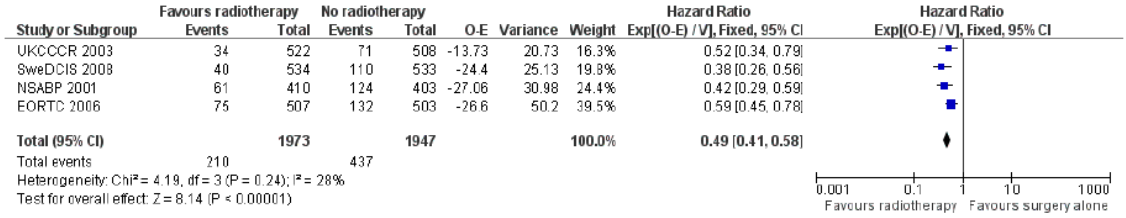


Figure 3. Forest plot of comparison: 1 Post-operative radiotherapy versus surgery alone, outcome: 1.2 Ipsilateral Invasive recurrence.

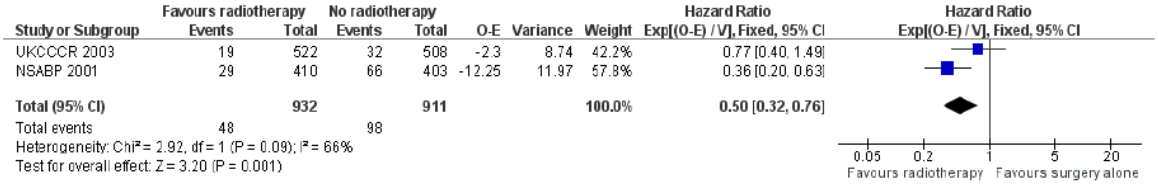


Figure 4. Forest plot of comparison: 1 Post-operative radiotherapy versus surgery alone, outcome: 1.3 Ipsilateral DCIS recurrence.

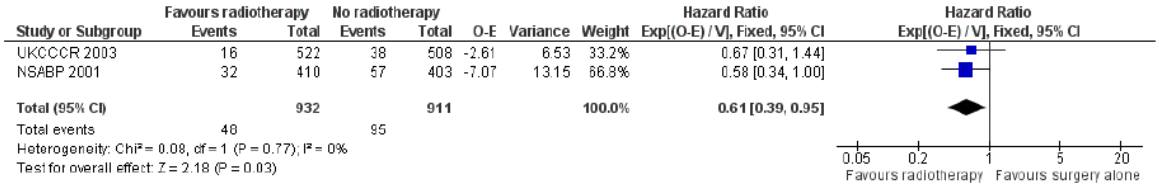


Figure 5. Forest plot of comparison: 1 Post-operative radiotherapy versus surgery alone, outcome: 1.4 Incidence of Ipsilateral recurrence by surgical excision.

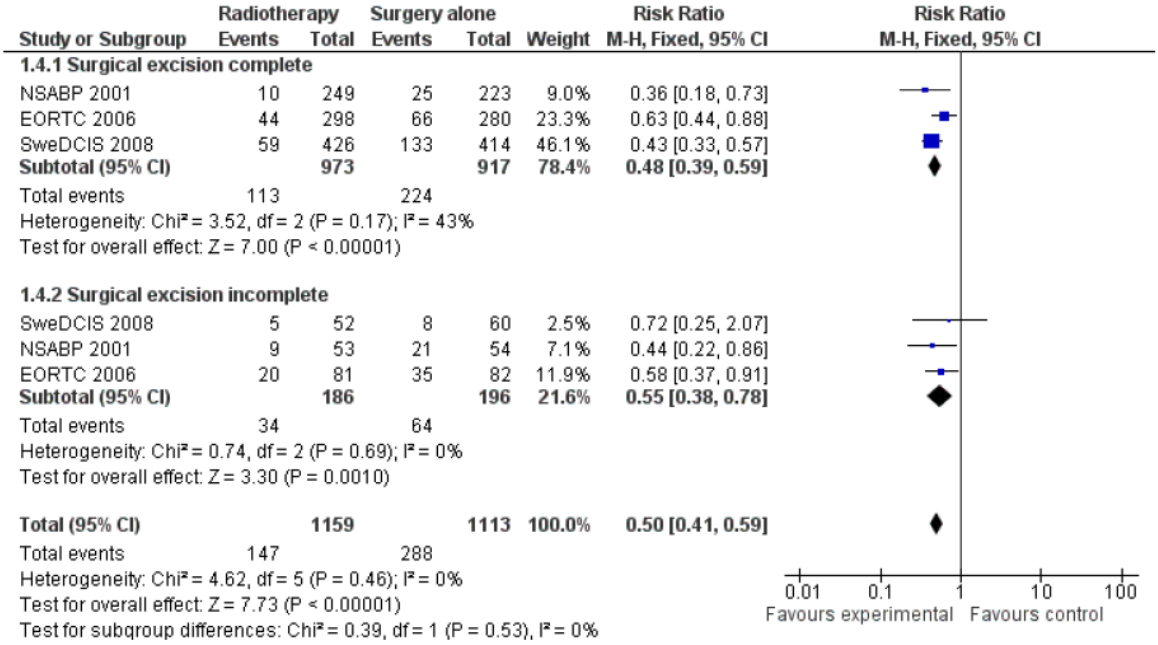
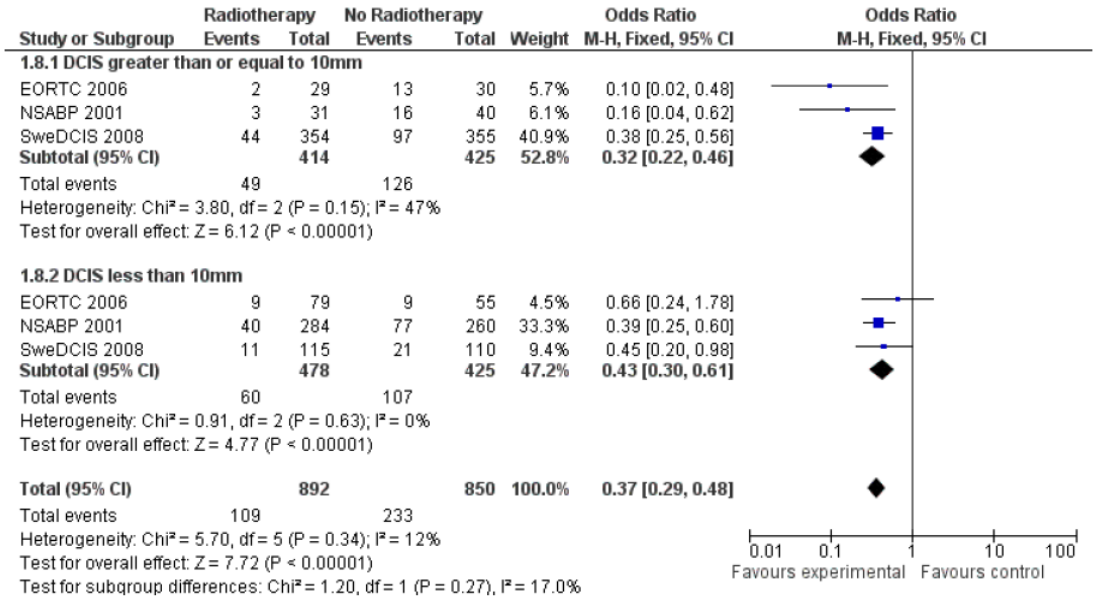


Figure 8. Forest plot of comparison: 1 Post-operative radiotherapy versus surgery alone, outcome: 1.8 Size of DCIS lesion.



Anmerkung/Fazit der Autoren

This review confirms the benefit of adding radiotherapy to breast conserving surgery for the treatment of all women diagnosed with DCIS. No long-term toxicity from use of radiotherapy was identified.

3.3 Systematische Reviews

Zhao B & Zhao H, 2018 [50].

Impact of clinicopathological characteristics on the efficacy of neoadjuvant therapy in patients with human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer.

Fragestellung

Based on accumulating evidence, in this study, we systematically evaluate the impact of four clinicopathological features, including hormone receptor (HR) status, tumour size, age and nodal status, on the efficacy of neoadjuvant treatment in patients with HER2-positive breast cancer.

Methodik

Population:

at least 100 patients (>18 years of age) with HER2-positive breast cancer

Intervention:

neoadjuvant treatment with HER2-targeted regimens irrespective of dose and duration

Komparator:

k.A.

Endpunkte:

Pathological complete response (pCR)

Recherche/Suchzeitraum:

to April 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

K.A.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

11

Charakteristika der Population:

- 3,269 HER2-positive patients. Specifically, 1,810 (55%) of the patients were HR-positive, and the rest of the 1,459 subjects (45%) were HR-negative.

Qualität der Studien:

- K.A.
- All studies were open-label randomized trials conducted in the United States, Canada and Europe.

Studienergebnisse:

Table 1. Characteristics of eligible neoadjuvant studies

Study	Phase	Region	Study period	Clinical stage	Neoadjuvant chemotherapy	Neoadjuvant anti-HER2 agents	Age, median (range)	Duration (weeks)	Definition of pCR	No. of patients		No. of events	
										HR+	HR−	HR+	HR−
CALGB 40601[7]	III	US	2008–2012	II–III	T	Tzmb and/or Lpnb	49(24–75)	16	Absence of residual invasive carcinoma	176	123	68	74
EORTC 10054[8]	II	Europe	2010–2013	II–III	FEC	Tzmb and/or Lpnb	49(25–71)	18	Absence of residual invasive carcinoma	67	60	34	32
GeparQuattro[9]	III	Europe	2005–2006	I–III	EC→ T± Ca	Tzmb	50(22–78)	24	No tumor cells and residual tumor in breast and lymph nodes	261	184	61	80
GEICAM/2006-14[10]	II	Europe	2009–2010	I–III	EC→T	Tzmb and Lpnb	48(30–79)	24	Absence of residual invasive carcinoma	59	43	NR	NR
UPT109096[11]	II	US	2007–2010	II–III	FEC→ T	Tzmb and/or Lpnb	52(21–67)	26	NR	49	51	21	28
NeoALTTO[12]	III	International	2008–2010	T2-T4	T	Tzmb and/or Lpnb	50(42–59)	18	Absence of invasive tumor cells	232	223	62	160
NeoSphere[13]	II	International	2007–2009	T2-T4	T	Tzmb and Pzmb	50(22–80)	12	Absence of invasive tumor cells	146	164	31	72
NSABP B-41[14]	III	US, Canada	2007–2011	T2-T3	AC→ T	Tzmb and/or Lpnb	NR	24	Absence of residual invasive carcinoma	331	198	165	125
TRYPHAENA[15]	II	International	2009–2011	T2-T4	FEC→T	Tzmb and Pzmb	50(24–81)	18	Absence of invasive tumor cells	114	111	55	84
GeparQuinto[16]	III	Europe	2007–2010	T1-T3	EC→T	Tzmb or Lpnb	50(21–74)	24	No evidence of disease in the breast	341	274	NR	NR
Remagus 02[17]	II	Europe	2004–2007	II–III	EC→T	Tzmb	47	24	Absence of residual invasive carcinoma in breast and lymph nodes	34	28	7	9

AC→ T, doxorubicin hydrochloride, cyclophosphamide followed by paclitaxel; Ca, capecitabine; FEC, fluorouracil, epirubicin hydrochloride and cyclophosphamide; T, docetaxel or paclitaxel; Lpnb, lapatinib; Pzmb, pertuzumab; Tzmb, trastuzumab; NR, not reported.

Impact of HR status on pCR

Overall, the pooled model showed that patients with HRnegative breast cancer exhibited significantly more pCR events than those with HR-positive breast cancer after HER2-targeted

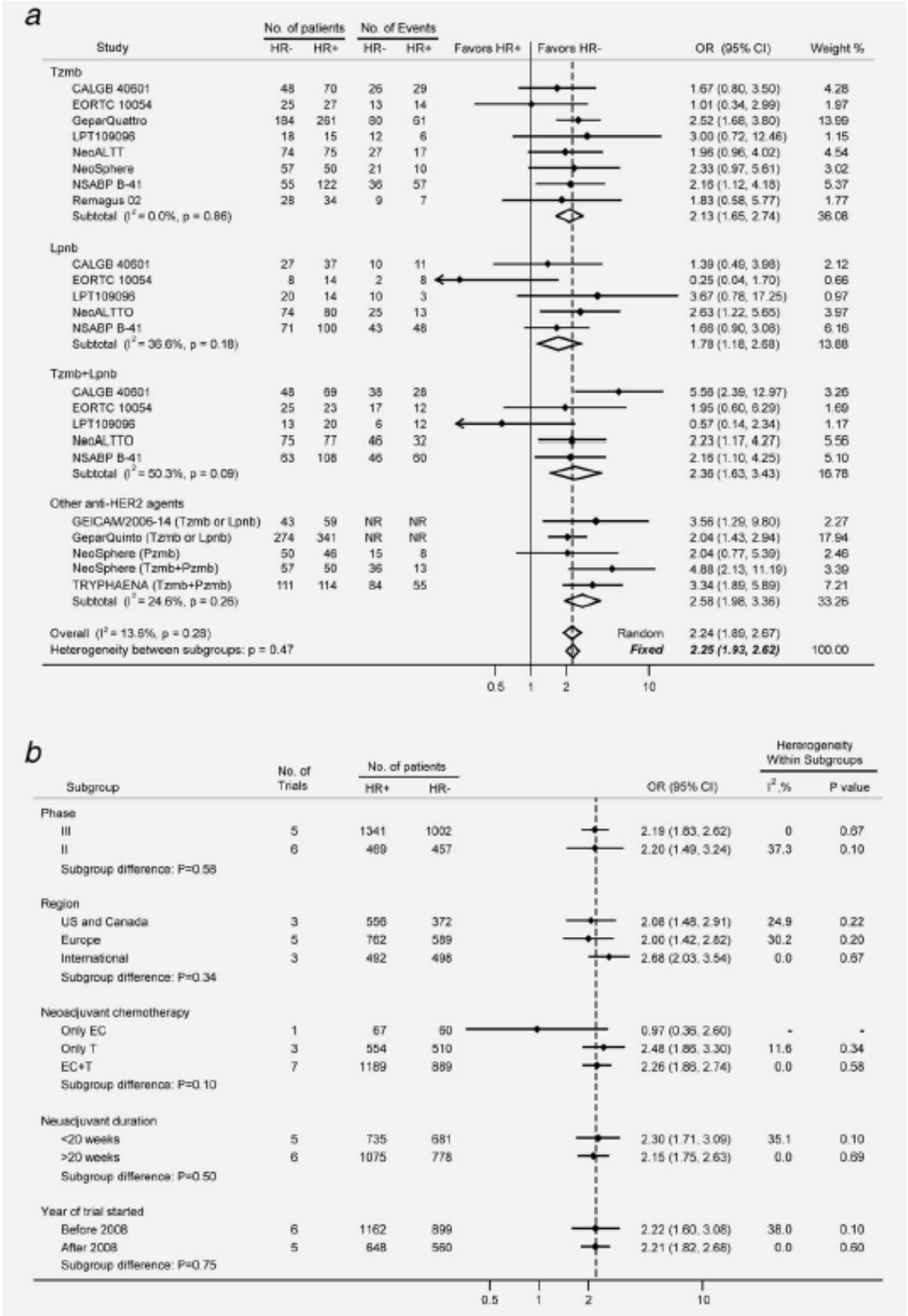
treatment (OR, 2.25; 95% CI, 1.93–2.62; p<0.001; fixed-effects model). No substantial heterogeneity was observed (p50.28, I2513.6%). The advantage of pCR in HRnegative patients stratified by different anti-HER2 agents was further examined (Fig. 2a). HR-negative patients benefited more from trastuzumab (OR, 2.13; 95% CI, 1.65–2.74), lapatinib (OR, 1.78; 95% CI, 1.18–2.68), the combination of trastuzumab and lapatinib (OR, 2.36; 95% CI, 1.63–3.43), and other types of anti-HER2 agents (OR, 2.58; 95% CI, 1.98– .36). No statistically significant difference was observed among these subgroups (heterogeneity between subgroups, p=0.47), which suggested that the greater benefit achieved by HR-negative women over HR-positive women was independent of the anti-HER2 agent given. Moreover, as shown in Figure 2b, the improvement in pCR in HR-negative patients compared with HR-positive patients did not differ by region (subgroup difference, p=0.34), clinical phase (subgroup difference, p50.58), combined

neoadjuvant chemotherapy drugs (subgroup difference, p=0.10), neoadjuvant duration (subgroup difference, p=0.50) or year the trials started (subgroup difference, p=0.75).

Figure 2. Pathological complete response (pCR) analysis by hormone receptor (HR) status (positive versus negative) in HER2-positive breast cancer patients.

(a) pCR analysis of different anti-HER2 agents in a neoadjuvant setting; and

(b) subgroup analysis for pCR according to clinical phase, region, chemotherapy agents, duration of treatment, and year the trials started. Lpnb, lapatinib; NR, not reported; Pzmb, pertuzumab; Tzmb, trastuzumab.


a
Study
No. of patients HR- HR+
No. of Events HR- HR+
Favors HR+
Favors HR-
OR (95% CI)
Weight %
Tzmb
CALGB 40601 48 70 26 29 1.67 (0.80, 3.50) 4.28
EORTC 10054 25 27 13 14 1.01 (0.34, 2.99) 1.97
GeparQuattro 184 251 80 61 2.52 (1.66, 3.80) 13.99
LPT109096 18 15 12 6 3.00 (0.72, 12.46) 1.15
NeoALTT 74 75 27 17 1.96 (0.96, 4.02) 4.54
NeoSphere 57 50 21 10 2.33 (0.97, 5.61) 3.02
NSABP B-41 55 122 36 57 2.16 (1.12, 4.18) 5.37
Remagus 02 28 34 9 7 1.83 (0.58, 5.77) 1.77
Subtotal (I^2 = 0.0%, p = 0.86) 2.13 (1.65, 2.74) 36.08
Lpnb
CALGB 40601 27 37 10 11 1.39 (0.49, 3.98) 2.12
EORTC 10054 8 14 2 8 0.25 (0.04, 1.70) 0.66
LPT109096 20 14 10 3 3.67 (0.78, 17.25) 0.97
NeoALTTO 74 80 25 13 2.63 (1.22, 5.65) 3.97
NSABP B-41 71 100 43 48 1.66 (0.90, 3.06) 6.16
Subtotal (I^2 = 36.6%, p = 0.18) 1.78 (1.18, 2.68) 13.88
Tzmb+Lpnb
CALGB 40601 48 69 38 28 5.56 (2.39, 12.97) 3.26
EORTC 10054 25 23 17 12 1.95 (0.60, 6.29) 1.69
LPT109096 13 20 6 12 0.57 (0.14, 2.34) 1.17
NeoALTTO 75 77 46 32 2.23 (1.17, 4.27) 5.56
NSABP B-41 63 108 46 60 2.16 (1.10, 4.25) 5.10
Subtotal (I^2 = 50.3%, p = 0.09) 2.36 (1.63, 3.43) 16.78
Other anti-HER2 agents
GEICAM/2006-14 (Tzmb or Lpnb) 43 59 NR NR 3.56 (1.29, 9.80) 2.27
GeparQuinto (Tzmb or Lpnb) 274 341 NR NR 2.04 (1.43, 2.94) 17.94
NeoSphere (Pzmb) 50 46 15 8 2.04 (0.77, 5.39) 2.46
NeoSphere (Tzmb+Pzmb) 57 50 36 13 4.88 (2.13, 11.19) 3.39
TRYPHAENA (Tzmb+Pzmb) 111 114 84 55 3.34 (1.89, 5.89) 7.21
Subtotal (I^2 = 24.6%, p = 0.26) 2.58 (1.98, 3.36) 33.26
Overall (I^2 = 13.6%, p = 0.28) Random 2.24 (1.89, 2.67)
Heterogeneity between subgroups: p = 0.47 Fixed 2.25 (1.93, 2.62) 100.00
0.5 1 2 10
b
Subgroup
No. of Trials
No. of patients HR+ HR-
OR (95% CI)
Heterogeneity Within Subgroups I^2,% P value
Phase
III 5 1341 1002 2.19 (1.83, 2.62) 0 0.67
II 6 469 457 2.20 (1.49, 3.24) 37.3 0.10
Subgroup difference: P=0.58
Region
US and Canada 3 556 372 2.06 (1.48, 2.91) 24.9 0.22
Europe 5 762 589 2.00 (1.42, 2.82) 30.2 0.20
International 3 492 498 2.68 (2.03, 3.54) 0.0 0.67
Subgroup difference: P=0.34
Neoadjuvant chemotherapy
Only EC 1 67 60 0.97 (0.36, 2.60) - -
Only T 3 554 510 2.48 (1.86, 3.30) 11.6 0.34
EC+T 7 1189 889 2.26 (1.86, 2.74) 0.0 0.58
Subgroup difference: P=0.10
Neuadjuvant duration
<20 weeks 5 735 681 2.30 (1.71, 3.09) 35.1 0.10
>20 weeks 6 1075 778 2.15 (1.75, 2.63) 0.0 0.69
Subgroup difference: P=0.50
Year of trial started
Before 2008 6 1162 899 2.22 (1.60, 3.08) 38.0 0.10
After 2008 5 648 560 2.21 (1.82, 2.68) 0.0 0.60
Subgroup difference: P=0.75
0.5 1 2 10

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, for HER2-targeted neoadjuvant treatment, greater benefits are observed in patients with small, HRnegative tumours. The efficacies of anti-HER2 agents are similar in patients of different ages, and the impact of nodal status depends on the anti-HER2 drugs used. These results have important implications for clinical trial design and interpretation, economic analysis, drug development, and treatment strategies for HER2-positive breast cancer.

Yu Z et al., 2018 [49].

Adjuvant endocrine monotherapy for postmenopausal early breast cancer patients with hormone-receptor positive: a systemic review and network meta-analysis

Fragestellung

No comparison among 10-year tamoxifen and AIs can be found, so far. Hence, the Bayesian network meta-analysis, which combines direct evidence and indirect evidence and compares the efficacy of different monotherapies based on disease-free survival and overall survival, thereby providing an optimum regimen for women with estrogen-positive early breast cancer.

Methodik

Population:

postmenopausal women with hormone receptor-positive diagnosed early breast cancer

Intervention:

letrozole, tamoxifen, exemestane, anastrozle, and toremifene

Komparator:

k.A.

Endpunkte:

- disease-free survival (DFS) and
- overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

31st, December 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

14

Table 1 Summary of randomized-controlled trials of adjuvant endocrine monotherapy for early breast cancer patients

Study	Intervention arm	HR for DFS	HR for OS	Follow-up time	Patients number	Percentage of post-menopausal	Percentage of HR (+) tumor	Median age (years)
CRC (1996)	20 mg daily Tam for 5 years	0.81 (0.69–0.98)	0.89 (0.69–1.15)	NA	1467	NA	NA	51
	20 mg daily Tam for 2 years				1470			61
ECOG (1996)	20 mg daily Tam for 10 years	0.448 (0.22–0.91)	NA	5.6 years	73	NA	73 (100%)	NA
	20 mg daily Tam for 5 years				67		67 (100%)	
SBCCG (1997)	40 mg daily Tam for 5 years	0.80 (0.66–0.96)	0.83 (0.66–1.05)	5.5 years	1096	1096 (100%)	1096 (100%)	NA
	40 mg daily Tam for 2 years				1114	1114 (100%)	1114 (100%)	
Thierry Delozier (2000)	20–40 mg daily Tam for 10 years	0.79 (0.64–0.98)	NA	70 months	1220	NA	NA	62.8
	20–40 mg daily Tam for 3 years			30 months	1215			
IBCSG (2004)	60 mg daily Tor for 5 years	0.89 (0.68–1.17)	0.94 (0.64–1.37)	5.5 years	399	NA	399 (100%)	70
	20 mg daily Tam for 5 years				374		374 (100%)	
ATAC (2010)	1 mg daily A for 5 years	0.86 (0.78–0.95)	0.95 (0.84–1.06)	10 years	2618	2618 (100%)	2618 (100%)	72
	20 mg daily Tam for 5 years				2598	2598 (100%)	2598 (100%)	
NAFTA (2010)	60 mg daily Tor for 5 years	1.037 (0.72–1.49)	0.951 (0.623–1.451)	59 months	906	860 (94.8%)	906 (100%)	68
	20 mg daily Tam for 5 years				907	864 (95.4%)	907 (100%)	67
BIG 1-98 (2011)	2.5 mg daily L for 5 years	0.86 (0.78–0.96)	0.87 (0.77–0.999)	8.1 years	2463	2463 (100%)	2463 (100%)	61
	20 mg daily Tam for 5 years				2459	2459 (100%)	2459 (100%)	
TEAM (2011)	25 mg daily Tam for 3 years and then 20 mg daily E for 2 years	0.97 (0.88–1.08)	1.00 (0.89–1.14)	5.1 years	4868	4868 (100%)	4860 (99.84%)	64
	20 mg daily Tam for 5 years				4898	4898 (100%)	4888 (99.80%)	
IES (2012)	20–30 mg daily Tam for 3 years and then 20 mg daily E for 2 years	0.81 (0.72–0.91)	0.86 (0.74–0.99)	91 months	2294	2294 (100%)	2303 (97.9%)	NA
	20–30 mg daily Tam for 5 years				2305	2305 (100%)	2314 (97.6%)	
MA.27 (2013)	25 mg daily E for 5 years	1.02 (0.87–1.18)	0.93 (0.77–1.13)	4.1 years	3789	3789 (100%)	3766 (99.39%)	64.2
	1 mg daily A for 5 years				3787	3787 (100%)	3759 (99.26%)	
ATLAS (2013)	20 mg daily Tam for 10 years	0.84 (0.76–0.94)	0.87 (0.78–0.97)	7.6 years	3428	3035 (88.54%)	3428 (100%)	NA
	20 mg daily Tam for 5 years				3418	3044 (89.06%)	3418 (100%)	
aTTom (2013)	Tam for 10 years	0.86 (0.77–0.96)	0.91 (0.80–1.04)	4.2 years	3470	NA	NA	NA
	Tam for 5 years				3486			
Face trial (2016)	2.5 mg daily L for 5 years	0.93 (0.80–1.07)	0.98 (0.82–1.17)	65 months	2061	NA	2028 (98.4%)	62
	1 mg daily A for 5 years				2075		2053 (98.9%)	

Tam tamoxifen, *Tor* toremifene, *A* anastrozole, *L* letrozole, *E* exemestane

Qualität der Studien:

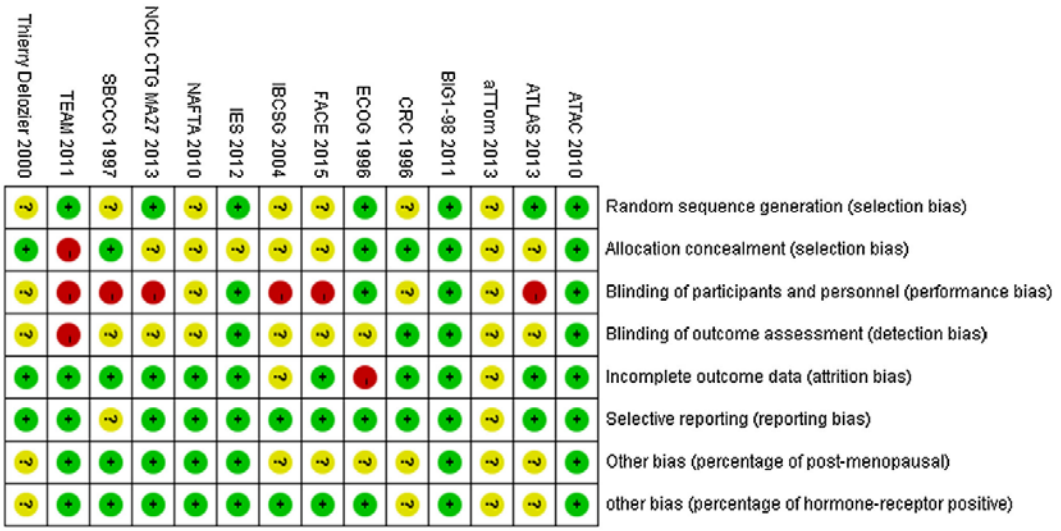


Fig. 2 Cochrane risk of bias tool assessment (+: low risk of bias; −: high risk of bias; ?: unclear risk of bias). Other bias: percentage of post-menopausal and HR(+): low risk: ≧50%; high risk of bias: <50%; unclear risk of bias: not mentioned in the article

Studienergebnisse:

Table 2 The results of direct comparisons and the heterogeneity with I statistics or I2 square of univariate meta-analysis

DFS					OS				
Fixed-effected model HR (95% CI)	Random-effected model HR (95% CI)	Heterogeneity			Fixed-effected model HR (95% CI)	Random-effected model HR (95% CI)	Heterogeneity		
		Q value	I2 square	*P* value			*Q* value	I2 square	*P* value
Tor vs T5									
0.940 (0.756, 1.168)	0.940 (0.756, 1.168)	0.437	0.000	0.509	0.945 (0.712, 1.254)	0.945 (0.712, 1.254)	0.002	0.000	0.968
T10 vs T5									
0.884 (0.780, 0.912)	0.837 (0.747, 0.937)	3.176	37.022	0.204	0.886 (0.815, 0.964)	0.886 (0.815, 0.964)	0.267	0.000	0.605
T5 vs T3									
0.812 (0.722, 0.913)	0.812 (0.722, 0.913)	0.404	0.000	0.841	0.857 (0.721, 1.017)	0.857 (0.721, 1.017)	0.157	0.000	0.692

T3 less than 5 years of tamoxifen, *T5* 5 years of tamoxifen, *T10* 10-year tamoxifen, *Tor* 5-year toremifene

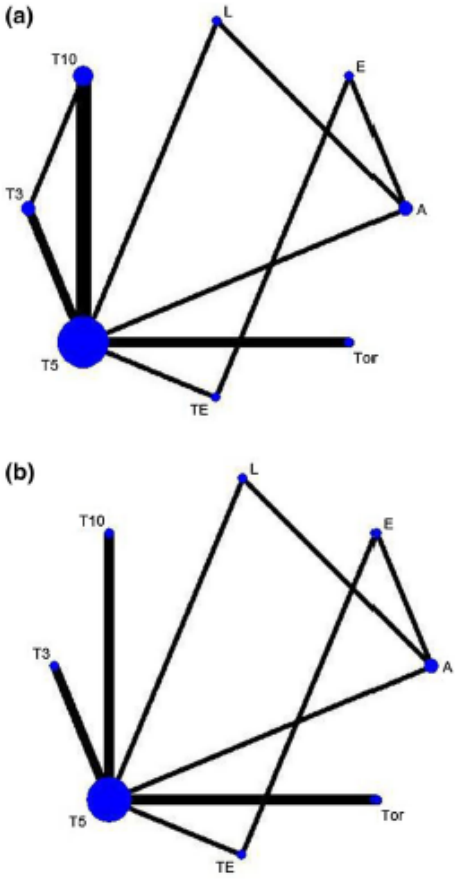


Fig. 3 Network of analyzed comparisons. The notes size of DFS (**a**) and OS (**b**) are thickness of the line corresponding to the number of trial per comparison

Table 3 Pooled hazard ratios for DFS (A) and OS (B) by Bayesian network meta-analysis and pair-wise meta-analysis

A						
T5	0.86 (0.80–0.92)	0.87 (0.80–0.94)	1.20 (1.07–1.34)	0.84 (0.77–0.92)	0.86 (0.76–0.96)	0.95 (0.76–1.17)
	0.84 (0.79–0.91)	*0.86 (0.78–0.95)*	**1.23 (1.09–1.41)**	*0.86 (0.78–0.96)*		**0.94 (0.75–1.17)**
	T10	1.02 (0.91–1.13)	1.40 (1.24–1.58)	0.98 (0.88–1.11)	1.01 (0.88–1.15)	1.11 (0.88–1.39)
			1.27 (1.02–1.56)			
		A	1.38 (1.21–1.58)	0.97 (0.88–1.07)	0.99 (0.88–1.11)	1.09 (0.86–1.36)
				0.93 (0.80–1.07)	*1.02 (0.87–1.18)*	
			T3	0.70 (0.61–0.81)	0.72 (0.61–0.84)	0.79 (0.62–1.00)
				L	1.02 (0.89–1.17)	1.13 (0.89–1.41)
					E	1.1 (0.86–1.41)
						Tor
B						
T5	0.94 (0.85–1.03)	0.89 (0.79–0.99)	0.86 (0.74–1.00)	0.95 (0.70–1.24)	0.89 (0.81–0.96)	1.17 (0.99–1.39)
	0.95 (0.84–1.06)	*0.87 (0.77–0.999)*		**0.95 (0.71–1.26)**	**0.886 (0.81–0.96)**	**1.16 (0.98–1.39)**
	A	0.95 (0.84–1.07)	0.92 (0.80–1.07)	1.02 (0.75–1.35)	0.95 (0.84–1.08)	1.26 (1.03–1.53)
		0.98 (0.82–1.17)	*0.93 (0.77–1.13)*			
		L	0.98 (0.82–1.15)	1.08 (0.78–1.44)	1.00 (0.87–1.15)	1.33 (1.08–1.62)
			E	1.11 (0.79–1.49)	1.03 (0.87–1.21)	1.36 (1.08–1.72)
				Tor	0.95 (0.71–1.27)	1.26 (0.90–1.73)
					T10	1.33 (1.10–1.60)
						T3

The italiced number in one cell is original data from original article. The bold number was the amalgamative HRs which was calculated by pair-wise meta-analysis, if there were two or more articles have HRs of DFS or OS

CI confidence interval for traditional meta-analysis, *CrI* credible interval for Bayesian network meta-analysis, *T3* less than 5 years of tamoxifen, *T5* 5 years of tamoxifen, *T10* 10-year tamoxifen, *E* 5-year exemestane, *L* 5-year letrozole, *A* 5-year anastrozole, *Tor* 5-year toremifene, *TE* 2–3 years of tamoxifen followed by 2–3 years of exemestane

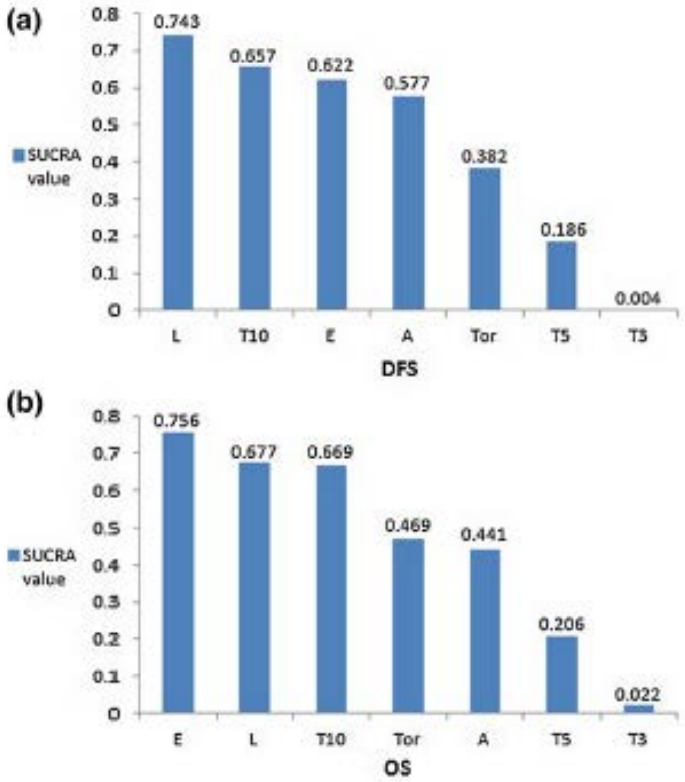


Fig. 4 Ranking of interventions with respect to the DFS (**a**) and OS (**b**): SUCRA values

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our network meta-analysis suggested that adjuvant endocrine monotherapy with letrozole or exemestane is the optimum endocrine therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive early stage breast cancer. Simultaneously, it is a great possibility

that the efficacy of 10-year tamoxifen for early breast cancer patients is noninferior to 5-year letrozole or 5-year exemestane, and even more effective than 5-year anastrozle.

Wu Y-T et al., 2018 [46].

Efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The purpose of this study was to evaluate the efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive locally advanced breast cancer.

Methodik

Population:

(HER2)-positive locally advanced breast cancer

Intervention:

Fulvestrant (250 or 500 mg)

Komparator:

aromatase inhibitors (anastrozole, exemestane, letrozole)

Endpunkte:

- The primary outcomes were the absolute rates of pCR and the OR of the pCR, when comparing concurrent use with nonconcurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC for HER2-positive breast cancer. The pCR is defined as the state in which no residual invasive carcinoma is found in the breast and axillary lymph nodes or the breast.
- The secondary outcomes were the absolute rates and OR of cardiac ejection fraction decrease (CED), cardiac failure (CF), complete response (CR), partial response (PR), breast conservation surgery (BCS), recurrence-free survival (RFS), and OS.

Recherche/Suchzeitraum:

- July 1, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

Newcastle–Ottawa scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

13 (n=1391)

- Of the 13 studies, four studies were randomized trials, six studies were prospective cohorts, and three studies were retrospective cohorts.
- Five studies had two arms; meanwhile, eight studies in the meta-analysis were single-armed ones (experimental arm), of which three studies' control groups were abandoned because the patients were not HER2 positive or because the treatment regimen was not suitable for comparing with the experimental group.

Charakteristika der Population:

Of the 13 studies, four studies were randomized trials, six studies were prospective cohorts, and three studies were retrospective cohorts. Five studies had two arms; meanwhile, eight studies in the meta-analysis were single-armed ones (experimental arm), of which three studies' control groups were abandoned because the patients were not HER2 positive or because the treatment regimen was not suitable for comparing with the experimental group.

Qualität der Studien:

We found that all of the included studies were of moderate or high quality, and hence the included studies were reliable. Besides, we assessed the publication bias of the included studies using symmetrical funnel plot analysis and Egger's tests, and the result showed no significant publication bias.

Table S3 Quality assessment of the included studies using the Newcastle-Ottawa scale

	Selection†				Comparability‡	Outcome§			
Study, Year (Reference)	**Representativeness of the exposed cohort (maximum:*)**	**Selection of the non-exposed cohort (maximum:*)**	**Ascertainment of exposure (maximum:*)**	**Demonstration that outcome of interest was not present at start of study (maximum:*)**	**Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis (maximum:**)**	**Assessment of outcome (maximum:*)**	**Was follow up long enough for outcomes to occur (maximum:*)**	**Adequacy of follow up of cohorts (maximum:*)**	**Aggregate score**
Uriarte-Pinto et al, 2016	*	NA	*	*	NA	*	*	*	******
Buzdar et al, 2005	*	*	*	*	**	*	*	*	********
Buzdar et al, 2007	*	*	*	*	**	*	*	*	********
Huang et al, 2015	*	*	*	*	**	*	*	/	*******
Bayraktar et al, 2012	*	*	*	*	**	*	*	*	********
Pizzuti et	*	NA	*	*	NA	*	*	*	******

al, 2016									
Dawood et al, 2007	*	NA	*	*	NA	*	*	*	******
Wenzel et al, 2004	*	NA	*	*	NA	*	*	/	*****
Gavila et al, 2015	*	NA	*	*	NA	*	*	*	******
Untch et al, 2010	*	/	*	*	/	*	*	/	*****
Gianni et al, 2010	*	*	*	*	**	*	*	*	******* **
Untch et al, 2012	*	/	*	*	/	*	*	/	*****
Tuxen et al, 2014	*	/	*	*	/	*	*	/	*****

For our main outcome(Pathologic complete response, pCR), the points for confounding were allocated as follows: one point was allocated for controlling for type or duration of chemotherapy and an additional point for age, sex ,country, race. We designated the lowest score for the main outcome(pCR) without controlling all the items. The final comparability score was the minimum score that a study received for all the outcomes.

/=study did not fulfill listed criteria; *=study fulfilled listed criteria; NA=criteria not applicable to the study.

†Representativeness of exposed cohort: *given if the cohort was representative of the average HER2-positive breast cancer patients with concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy; / given if the cohort was selected based on convenience (i.e., volunteers) or if there was no description of the derivation of the cohort. Selection of nonexposed cohort: * given if the nonexposed cohort was drawn from the same community as the exposed cohort; / was given if it was drawn from a different source or there was no description of the cohort derivation. Exposure ascertainment: * given if obtained from secure record (hospital chart); / was given if from a written self-report or no description given.* given if outcome of interest was not present at start of study.

‡ * given if study controlled for or adjusted for type or duration of chemotherapy used; additional * if controlled for age or sex.

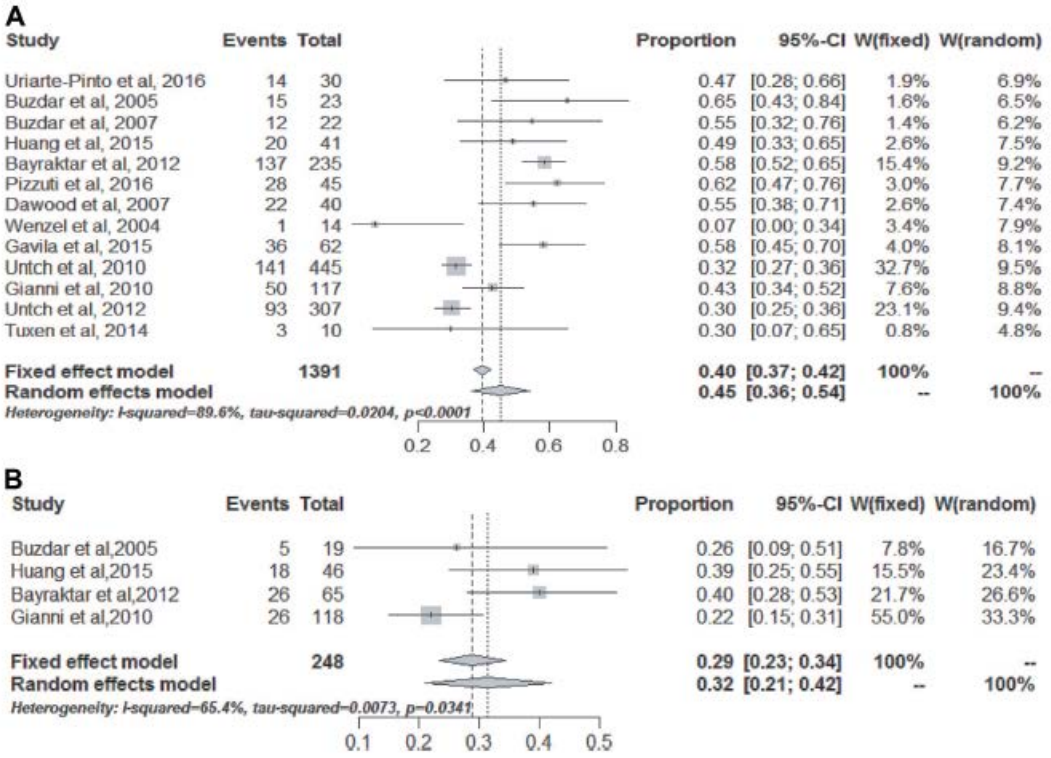
Studienergebnisse:

- pathologic complete response (pCR)

All 13 studies, which included 1,391 patients, were analyzed for the pCR rate after concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC in HER2-positive breast cancer patients. The pCR rate ranged from 7% to 65% in the 13 studies, and the pooled absolute rate of pCR was 45% (95% CI: 0.36–0.54)

Figure 2 The pooled absolute rate of pCR for the concurrent (A) and nonconcurrent (B) use of trastuzumab and anthracycline-based NAC for HER2-positive breast cancer.

Abbreviations: HER2, human epidermal growth factor receptor 2; NAC, neoadjuvant chemotherapy; pCR, pathologic complete response.



- The CR rate of concurrent vs nonconcurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC in HER2-positive breast cancer patients

Seven studies reported the CR rate of concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC in HER2-positive breast cancer patients. Meanwhile, three studies reported the CR rate of nonconcurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC in HER2-positive breast cancer patients. The pooled absolute rate of CR was 51% (95% CI: 0.34–0.68) and 37% (95% CI: 0.11–0.63) in the experimental group and the control group, respectively (Figure S1), and the OR was 3.03 (95% CI: 1.50–6.13, P=0.002) (Figure 4).

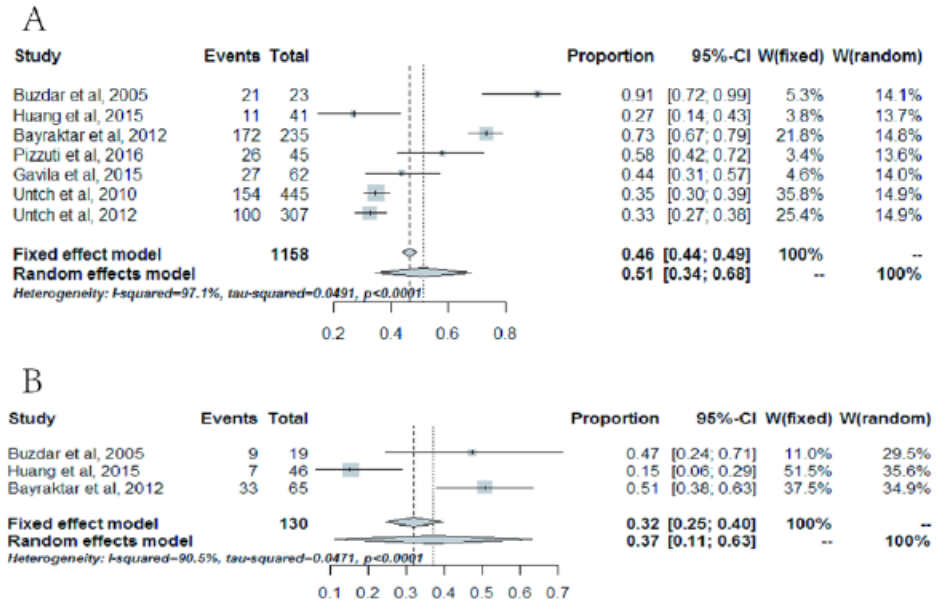


Figure S1 The pooled absolute rate of CR for the concurrent (A) and non-concurrent (B) use of trastuzumab and anthracycline-based NAC for HER2-positive breast cancer

The PR rate of concurrent vs nonconcurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC in HER2-positive breast cancer patients

Ten studies analyzed the PR rate for the concurrent combination therapy, and three studies reported the PR rate for nonconcurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC. The pooled absolute rate of PR was 49% (95% CI: 0.31–0.68) and 47% (95% CI: 0.04–0.91) in the experimental group and the control group, respectively (Figure S2), and the OR was 0.32 (95% CI: 0.11–0.92, P=0.03) (Figure 4).

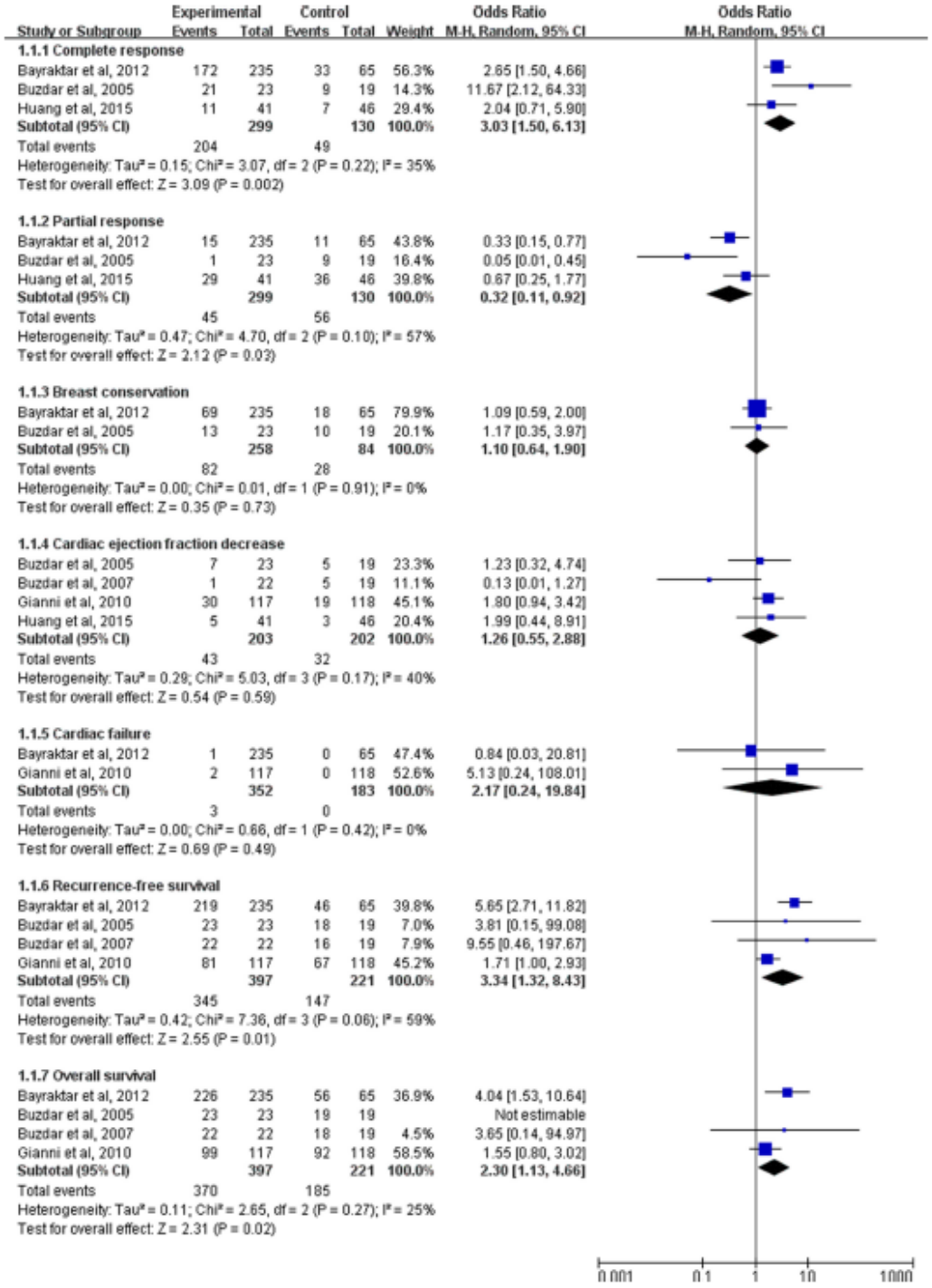


Figure 4 The pooled OR of secondary outcomes for the comparison of the concurrent vs nonconcurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC for HER2-positive breast cancer.
Abbreviations: HER2, human epidermal growth factor receptor 2; NAC, neoadjuvant chemotherapy; pCR, pathologic complete response.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Taken together, our study indicates that the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC for HER2-positive locally advanced breast cancer significantly improves the pCR rates without obvious increase in the cardiotoxicity events. During the period of follow-up, the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC was superior to the nonconcurrent use of trastuzumab and anthracycline-based NAC in terms of RFS and OS.

Our results support the efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab plus anthracycline-based NAC for certain patients with HER2-positive locally advanced breast cancer.

Shen Y et al., 2018 [41].

Comparative efficacy of adjuvant trastuzumab-containing chemotherapies for patients with early HER2-positive primary breast cancer: a network meta-analysis

Fragestellung

Trastuzumab (H) with chemotherapy benefits patients with HER2+ breast cancer (BC); however, we lack head-to-head pairwise assessment of survival or cardiotoxicity for specific combinations. We sought to identify optimal combinations.

Methodik

Population:

To ensure a reasonably homogeneous cohort of patients with early-stage HER2+ breast cancer, we excluded RCTs for patients with stage IV HER2+ breast cancers, trials in neoadjuvant settings, and trials that evaluated H combined with hormonal therapies. For trials represented in multiple publications, we used the publication with the most updated results. To facilitate indirect comparisons and link two separate networks with adjuvant H-containing chemotherapies, we included three RCTs of adjuvant treatments without H for early-stage breast cancer that compared AC versus ACT

Intervention:

anti-HER2 agent, trastuzumab (H)

Komparator:

k.A.

Endpunkte:

The primary outcome was OS, and EFS and cardiotoxicity were secondary outcomes. We define OS as the time from the date of randomization to the date of death or last follow-up; EFS as the time from the date of randomization to the date of first cancer recurrence, including locoregional, contralateral breast cancer, distant recurrence, or death; and SCAEs using the original definition given in each RCT. SCAEs included New York Heart Association class III/ IV heart failure, possible/ probable cardiac death, and discontinuation of treatment due to cardiac toxicities, for which some studies defined cardiac toxicities using significant left ventricular ejection fraction (LVEF) decrease ≥ 10% from baseline and absolute LVEF < 50% or symptomatic heart failure.

Recherche/Suchzeitraum:

We employed a computerized search of PubMed up to October 2013 and updated our search in October 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk-of-bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

6 RCT: 13621 HER2+ primary breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy regimens with or without H

3 RCT that compared ACT to AC for 5422 patients with early-stage breast cancer

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of studies analyzed for comparing trastuzumab in the setting of adjuvant chemotherapy

Study	Journal/year published	Median follow-up (months)	Age[a] (years)	# per arm (# analyzed)	Adjuvant treatment	Dose of trastuzumab (H)	Duration of H (weeks)
NSABP B-31 [19–21]	JCO/2005 JCO/2012 JCO/2014	101[b]	22–80	1024 (814)	ACT	None	NA
				1019 (850)	ACT+H	4 mg/kg loading 2 mg/kg q. wk	52
FinHer [31]	JCO/2009	62	NA	58	ACT	None	NA
				54	ACT+H	4 mg/kg loading 2 mg/kg q. wk	9
PACS-04 [32]	JCO/2009	47	48	268	AC	None	NA
				260	AC-H	8 mg/kg loading 6 mg/kg q. 3 wk	52
BCIRG 006 [33]	NEJM/2011	65	49	1073	ACT	None	NA
				1074	ACT+H	Not reported	52
				1075	TC+H	Not reported	52
N9831 [20, 22]	JCO/2011	72	22–80	819	ACT	None	NA
				981	ACT-H	4 mg/kg loading 2 mg/kg q. wk	52
				814	ACT+H	4 mg/kg loading 2 mg/kg q. wk	52
HERA [34, 35]	Lancet/2013 Lancet/2017	132	49	1698 (1697)	AC	None	NA
				1703 (1702)	AC-H	8 mg/kg loading 6 mg/kg q. 3 wk	52
				1701 (1700)	AC-H2y	8 mg/kg loading 6 mg/kg q. 3 wk	104
NABCTTE 2197 [36]	JCO/2008	79.4	51	1476 (1441)	ACT	NA	NA
				1476 (1441)	AC	NA	NA
ADNPBC [37]	NEJM/2005	55	49	745 (744)	ACT	NA	NA
				746 (736)	AC	NA	NA
ADHRNNBC [38]	NEJM/2010	77	23–74	521	ACT	NA	NA
				539	AC	NA	NA

NABCTTE North American Breast Cancer Intergroup Trial E 2197, *ADNPBC* adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer, *ADHRNNBC* adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer, *NSABP B-31* doxorubicin plus cyclophosphamide (60 mg/m^2 and 600 mg/m^2, respectively, every 21 days for 4 cycles) followed by paclitaxel (175 mg/m^2 every 21 days for 4 cycles), *FinHer* docetaxel (100 mg/m^2 every 3 weeks for 3 cycles) followed by fluorouracil plus epirubicin plus cyclophosphamide (600 mg/m^2, 60 mg/m^2, and 600 mg/m^2, respectively, every 3 weeks for 3 cycles), *PACS-04* fluorouracil plus epirubicin plus cyclophosphamide (FE100C: F and C 500 mg/m^2, E 100 mg/m^2) every 3 weeks for 6 cycles, or epirubicin plus docetaxel (both 75 mg/m^2) every 3 weeks for 6 cycles, *BCIRG 006* doxorubicin plus cyclophosphamide (60 mg/m^2 and 600 mg/m^2, respectively, every 3 weeks for 4 cycles) followed by docetaxel (100 mg/m^2 every 3 weeks for 4 cycles), docetaxel plus carboplatin (both 75 mg/m^2 every 3 weeks for 6 cycles), *N9831* doxorubicin plus cyclophosphamide (60 mg/m^2 and 600 mg/m^2, respectively, every 21 days for 4 cycles) followed by paclitaxel (80 mg/m^2 weekly for 12 doses), *HERA* anthracyclines alone (68% of patients in each group), anthracyclines plus taxanes (26% of patients in each group) or a regimen without anthracyclines, including cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (6% of patients in each group), *AC* Anthracycline-containing regimen without taxane, *ACT*: anthracycline with sequential or concurrent taxane, *ACT+H* ACT with concurrent trastuzumab, *ACT-H* ACT followed by sequential trastuzumab, *AC-H* AC followed by sequential trastuzumab, *AC-H2y* AC with sequential trastuzumab for 2 years, *TC+H* docetaxel and carboplatin (TC) with concurrent trastuzumab

[a]Age: median, mean, or range in years

[b]The joint analysis of B31 and N9831 based on results reported in JCO 2014 [20]

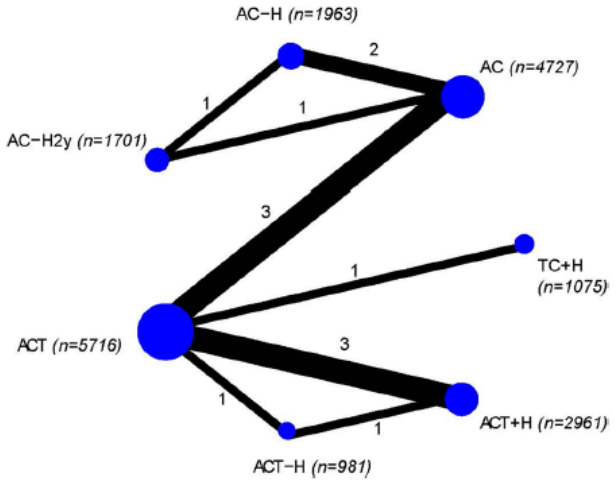


Fig. 1 Network of meta-analysis comparisons. *AC* anthracycline-containing regimen without taxane, *ACT* anthracycline with sequential or concurrent taxane, *ACT+H* ACT with concurrent trastuzumab, *ACT-H* ACT followed by sequential trastuzumab, *AC-H* AC followed by sequential trastuzumab, *AC-H2y* AC with sequential trastuzumab of 2 years, *TC+H* docetaxel, and carboplatin with concurrent trastuzumab

Qualität der Studien:

Table S1. Cochrane risk-of-bias tool for quality assessment of 7 randomized controlled trials.

Study publication	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Blinding outcome	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other source of bias
Tan-Chiu, JCO, 2005[19]	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Goldhirsch, Lancet, 2013[34]	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes
Joensuu, JCO, 2009[31]	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes
Spielmann, JCO, 2009[32]	Unclear	Unclear	No	No	Yes	Yes	Yes
Perez, JCO, 2011[20]	Unclear	Unclear	No	No	Yes	Yes	Yes
Perez, JCO, 2011[22] Sequential versus concurrent	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes
Slamon, NEJM, 2011[33]	Unclear	Unclear	No	No	Yes	Yes	Yes

Yes: Low risk of bias; No: High risk of bias; Unlcear: Unlcear risk of bias

Studienergebnisse:

- Summary of direct comparisons

Figure S2a: Hazards ratios and 95% confidence intervals (CIs) to compare overall survival times between treatments in each study

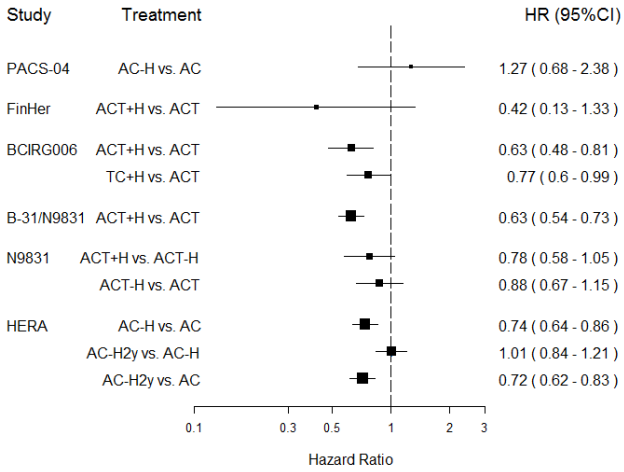
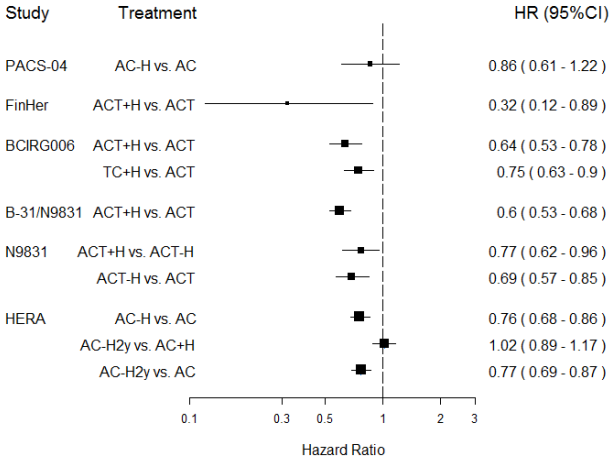


Figure S2b: Hazards ratios and 95% confidence intervals (CIs) to compare event-free survival times between treatments in each study



Table·S2.·Estimated·hazard·ratio·of·pairwise·comparison·of·overall·survival·times·between·treatments.·¶

*¤	AC¤	AC-H¤	AC-H2y¤	ACT¤	ACT-H¤	ACT+H¤	TC+H¤
AC¤	1·(·1·,··1·)·¤	1.31·(·1.12·,··1.55·)·¤	1.36·(·1.15·,··1.61·)·¤	1.21·(·1.02·,··1.43·)·¤	1.42·(·1.08·,··1.88·)·¤	1.91·(·1.54·,··2.37·)·¤	1.57·(·1.15·,··2.14·)·¤
AC-H¤	0.76·(·0.65·,··0.9·)·¤	1·(·1·,··1·)·¤	1.04·(·0.85·,··1.26·)·¤	0.92·(·0.73·,··1.16·)·¤	1.08·(·0.79·,··1.49·)·¤	1.45·(·1.11·,··1.91·)·¤	1.19·(·0.84·,··1.7·)·¤
AC-H2y¤	0.73·(·0.62·,··0.87·)·¤	0.96·(·0.79·,··1.18·)·¤	1·(·1·,··1·)·¤	0.89·(·0.7·,··1.12·)·¤	1.05·(·0.76·,··1.44·)·¤	1.4·(·1.06·,··1.84·)·¤	1.15·(·0.81·,··1.64·)·¤
ACT¤	0.83·(·0.7·,··0.98·)·¤	1.09·(·0.86·,··1.38·)·¤	1.13·(·0.89·,··1.43·)·¤	1·(·1·,··1·)·¤	1.18·(·0.95·,··1.47·)·¤	1.58·(·1.38·,··1.81·)·¤	1.3·(·1·,··1.69·)·¤
ACT-H¤	0.7·(·0.53·,··0.92·)·¤	0.92·(·0.67·,··1.27·)·¤	0.96·(·0.69·,··1.32·)·¤	0.85·(·0.68·,··1.05·)·¤	1·(·1·,··1·)·¤	1.34·(·1.07·,··1.67·)·¤	1.1·(·0.78·,··1.55·)·¤
ACT+H¤	0.52·(·0.42·,··0.65·)·¤	0.69·(·0.52·,··0.9·)·¤	0.71·(·0.54·,··0.94·)·¤	0.63·(·0.55·,··0.72·)·¤	0.75·(·0.6·,··0.93·)·¤	1·(·1·,··1·)·¤	0.82·(·0.61·,··1.1·)·¤
TC+H¤	0.64·(·0.47·,··0.87·)·¤	0.84·(·0.59·,··1.19·)·¤	0.87·(·0.61·,··1.24·)·¤	0.77·(·0.59·,··1·)·¤	0.91·(·0.65·,··1.28·)·¤	1.22·(·0.91·,··1.64·)·¤	1·(·1·,··1·)·¤

Table S3. Estimated hazard ratios of pairwise comparisons of event-free survival times between treatments.

	AC	AC-H	AC-H2y	ACT	ACT-H	ACT+H	TC+H
AC	1 (1, 1)	1.28 (1.06, 1.55)	1.28 (1.04, 1.58)	1.23 (1.04, 1.45)	1.69 (1.29, 2.21)	2.07 (1.65, 2.59)	1.64 (1.21, 2.22)
AC-H	0.78 (0.65, 0.94)	1 (1, 1)	1 (0.8, 1.24)	0.96 (0.75, 1.23)	1.32 (0.95, 1.83)	1.61 (1.2, 2.17)	1.28 (0.89, 1.83)
AC-H2y	0.78 (0.63, 0.96)	1 (0.8, 1.25)	1 (1, 1)	0.96 (0.73, 1.25)	1.32 (0.94, 1.85)	1.62 (1.19, 2.2)	1.28 (0.89, 1.85)
ACT	0.81 (0.69, 0.96)	1.04 (0.81, 1.34)	1.04 (0.8, 1.36)	1 (1, 1)	1.38 (1.12, 1.7)	1.69 (1.45, 1.96)	1.33 (1.04, 1.72)
ACT-H	0.59 (0.45, 0.77)	0.76 (0.55, 1.05)	0.76 (0.54, 1.06)	0.73 (0.59, 0.9)	1 (1, 1)	1.22 (0.99, 1.51)	0.97 (0.7, 1.35)
ACT+H	0.48 (0.39, 0.61)	0.62 (0.46, 0.83)	0.62 (0.45, 0.84)	0.59 (0.51, 0.69)	0.82 (0.66, 1.01)	1 (1, 1)	0.79 (0.59, 1.06)
TC+H	0.61 (0.45, 0.83)	0.78 (0.55, 1.12)	0.78 (0.54, 1.13)	0.75 (0.58, 0.97)	1.03 (0.74, 1.43)	1.26 (0.94, 1.7)	1 (1, 1)

Table S4. Estimated odds ratios of pairwise comparisons of cardiotoxicities between treatments.

Treatment	AC	AC-H	AC-H2y	ACT	ACT-H	ACT+H	TC+H
AC	1 (1, 1)	0.16 (0.04, 0.58)	0.14 (0.03, 0.67)	0.46 (0.23, 0.91)	0.12 (0.04, 0.41)	0.11 (0.04, 0.29)	0.81 (0.18, 3.69)
AC-H	6.37 (1.74, 23.36)	1 (1, 1)	0.87 (0.35, 2.16)	2.92 (0.67, 12.7)	0.78 (0.13, 4.56)	0.69 (0.14, 3.52)	5.15 (0.7, 37.97)
AC-H2y	7.33 (1.5, 35.84)	1.15 (0.46, 2.86)	1 (1, 1)	3.36 (0.59, 18.94)	0.89 (0.12, 6.54)	0.8 (0.12, 5.14)	5.92 (0.66, 53.25)
ACT	2.18 (1.1, 4.36)	0.34 (0.08, 1.49)	0.3 (0.05, 1.68)	1 (1, 1)	0.27 (0.1, 0.71)	0.24 (0.12, 0.47)	1.77 (0.46, 6.82)
ACT-H	8.21 (2.46, 27.32)	1.29 (0.22, 7.56)	1.12 (0.15, 8.2)	3.76 (1.4, 10.05)	1 (1, 1)	0.89 (0.4, 1.98)	6.63 (1.24, 35.31)
ACT+H	9.17 (3.47, 24.26)	1.44 (0.28, 7.29)	1.25 (0.19, 8.05)	4.2 (2.12, 8.33)	1.12 (0.5, 2.48)	1 (1, 1)	7.41 (1.63, 33.73)
TC+H	1.24 (0.27, 5.65)	0.19 (0.03, 1.43)	0.17 (0.02, 1.52)	0.57 (0.15, 2.19)	0.15 (0.03, 0.8)	0.13 (0.03, 0.61)	1 (1, 1)

- Network meta- analysis

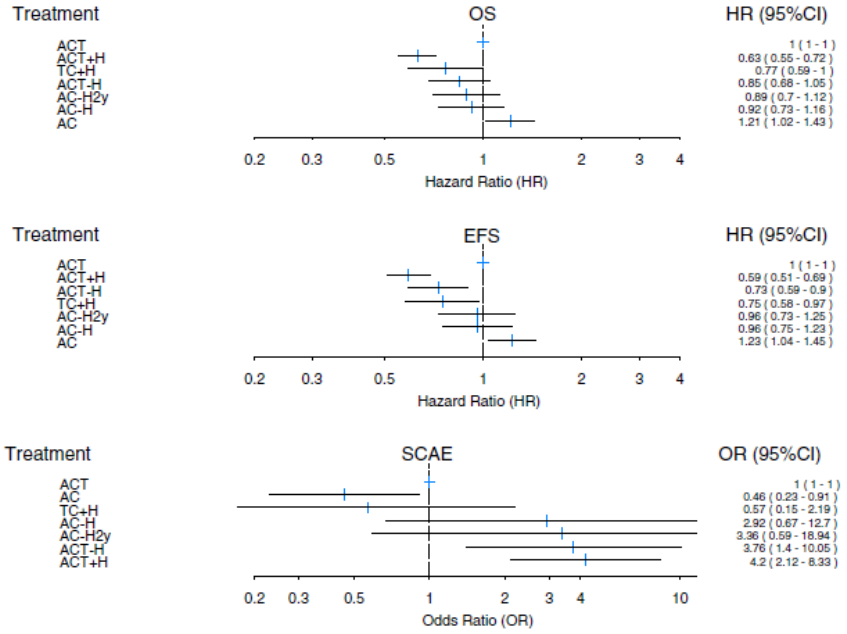


Fig. 2 Network meta-analysis estimated hazard ratios (HRs) for comparison of overall survival (OS) or event-free survival (EFS) between each adjuvant therapy and ACT and odds ratios (ORs) for comparison of incidence of severe cardiac adverse events (SCAEs) between each adjuvant therapy and ACT

Table S5. P-scores to rank treatment agents based on overall survival (OS), event-free survival (EFS) and cardiotoxicity

Treatment¤	OS¤	EFS¤	Cardiotoxicity¤
ACT+H¤	0.9812¤	0.9845¤	0.189¤
TC+H¤	0.7324¤	0.7146¤	0.843¤
ACT-H¤	0.586¤	0.7502¤	0.245¤
AC-H2y¤	0.5174¤	0.3762¤	0.278¤
AC-H¤	0.4327¤	0.3779¤	0.339¤
ACT¤	0.2464¤	0.2926¤	0.675¤
AC¤	0.004¤	0.004¤	0.931¤

A bigger p-score corresponds to better treatment for the corresponding outcome. The highest p-score indicates the best treatment. For example, ACT+H is ranked the best in terms of OS and EFS

SCAEs

ACT+H was associated with the highest SCAE risk compared to ACT alone (OR 4.2, 95% CI 2.12, 8.33), and ACT-H had the second highest OR (OR 3.76, 95%CI 1.4, 10.5) (Fig. 2). TC+H had the lowest SCAE risk compared with ACT alone (OR 0.57, 95% CI 0.15, 2.19). Among the H-containing chemotherapies in the pairwise comparisons, TC+H had a statistically significant lower SCAE risk than ACT+H (OR 0.13, 95% CI 0.03, 0.61) and ACT-H (OR 0.15, 95 CI 0.03, 0.8), and had non-significant lower risks than the other two H-containing adjuvant therapies (Supplementary Table S4).

Fig. 2 Network meta-analysis estimated hazard ratios (HRs) for comparison of overall survival (OS) or event-free survival (EFS) between each adjuvant therapy and ACT and odds ratios (ORs) for comparison of incidence of severe cardiac adverse events (SCAEs) between each adjuvant therapy and ACT

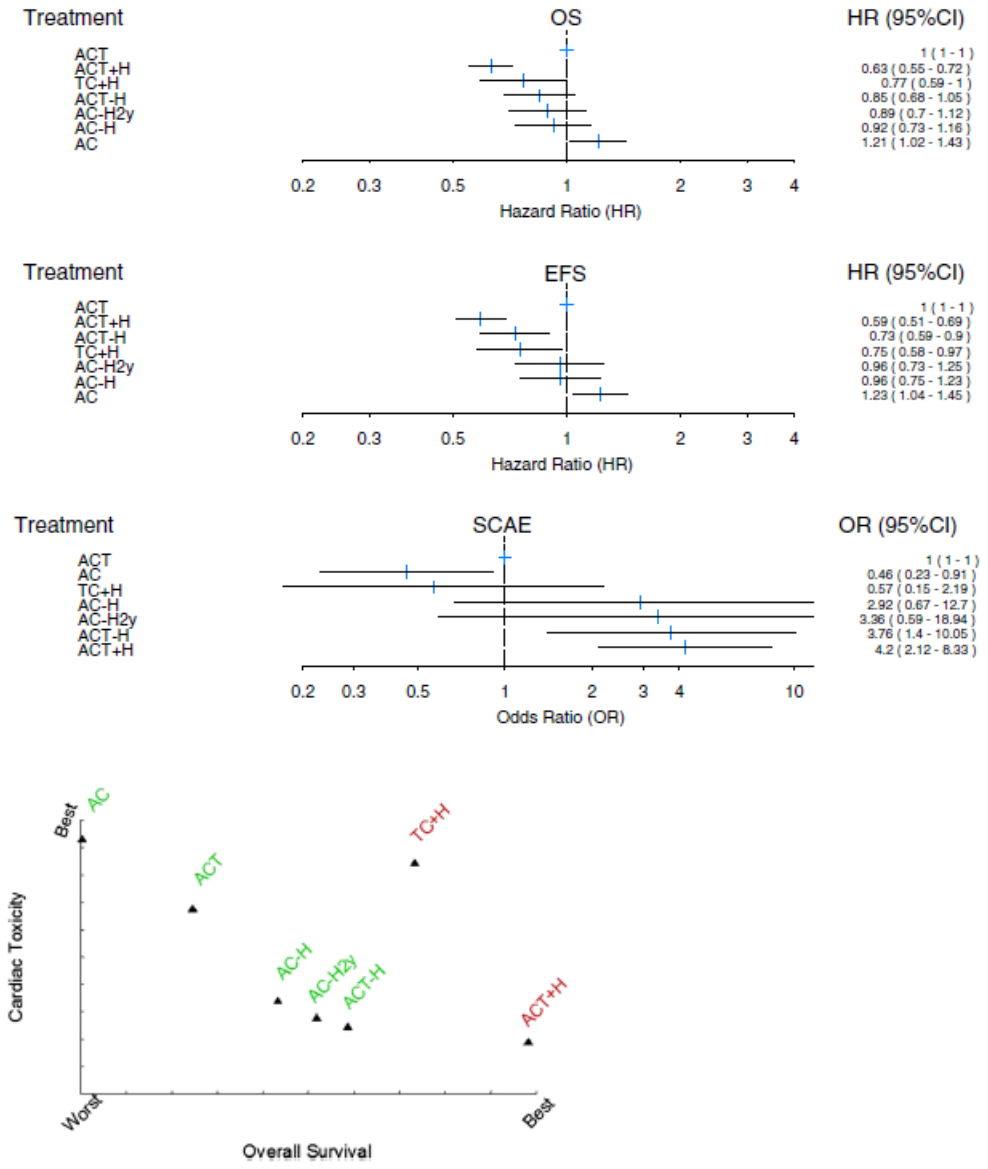


Fig. 3 Ranking of treatments in terms of overall survival and cardiotoxicity

Anmerkung/Fazit der Autoren

Concurrent H with ACT or TC showed most clinical benefit for early-stage HER2+ BC; TC+H had lowest cardiotoxicity.

Kommentare zum Review

Die Literatursuche fand nur in PubMed statt.

Die methodische Güte der NMA ist nicht abschließend beurteilbar. Es handelt sich ohnehin um indirekte Vergleiche, die gegenüber direkten Vergleiche ein höheres Verzerrungspotezial aufweisen. Deshalb sind die Ergebnisse auch der direkten Vergleiche dargestellt.

Nakashoji A et al., 2018 [36].

The updated network meta-analysis of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer

(Erstanalyse hierzu war publiziert worden in: **Nagayama A et al., 2014 [14]**.)

Fragestellung

We previously described a systematic assessment of the neoadjuvant therapies for human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) positive breast cancer, using network meta-analysis. Accumulation of new clinical data has compelled us to update the analysis.

Methodik

Population:

HER2-positive breast cancer patients in the neoadjuvant settings

Intervention/ Komparator:

All randomized trials that compared at least two arms of different treatment regimens involving CT and/or anti-HER2 agents in HER2-positive breast cancer patients in the neoadjuvant settings were considered. All cytotoxic CT regimens were considered eligible for the meta-analysis.

Endpunkte:

- The primary outcome in this study was the number of patients who achieved pCR, which was defined as the absence of invasive residual cancer in the breast tissue and nodes (ypT0/is ypN0); noninvasive breast residuals were allowed. Other definitions of pCR were substituted if not reported.
- Secondary outcomes were the number of patients who completed the treatment as planned and the number of patients who had grade 3 or 4 adverse events, including diarrhea, neutropenia, and skin disorders. Adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria (NCI-CTC) version 4.0. If adverse events were not graded as per the NCI-CTC, the corresponding numbers of the adverse events were used. Cardiac events, including asymptomatic events, such as less than 50% left ventricular ejection fraction or a drop of at least 10% from baseline, and symptomatic events, such as congestive heart failure or cardiac deaths were reported separately.
- However, outcomes, such as overall survival (OS) and disease-free survival (DFS), were not analyzed because of insufficient data.

Recherche/Suchzeitraum:

11/2016

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Collaboration risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

13

Charakteristika der Population:

From the eligible studies, 10 direct comparisons were made

- CT vs CT + tzmb [27–31]
- CT + tzmb vs CT + lpnb [21–23,25,26,32,33]
- CT + tzmb vs CT + pzmb [24]
- CT + tzmb vs tzmb + pzmb [24]
- CT + tzmb vs CT + tzmb + lpnb [21–23,25,26]
- CT + tzmb vs CT + tzmb + pzmb [24]
- CT + lpnb vs CT + tzmb + lpnb [21–23,25,26]
- CT + pzmb vs tzmb + pzmb [24]
- CT + pzmb vs CT + tzmb + pzmb [24]
- CT + tzmb + pzmb vs tzmb + pzmb [24]

Table 1
Characteristics of eligible studies.

	No. of pts	Clinical stage	Neoadjuvant chemotherapy	Neo-adjuvant anti-HER2 agent	Arms	HR positive pts (%)	Duration (week)	Adjuvant therapy
Buzdar (27)	64	II-IIIA	Paclitaxel → FEC	tzmb	23	13 (56)	24	None
				–	19	11 (58)		
NOAH (29)	235	T3N1, T4, any T N2-3	AP → paclitaxel → CMF	tzmb	117	40 (35)	33	tzmb
				–	118	40 (35)		None
Pierga (30)	120	II-III	EC → docetaxel	tzmb	62	34 (55)	24	tzmb ± 5FU ± vinorelbine
				–	58	37 (63)		
NeoSphere (24)	417	T2-4	Docetaxel	tzmb	107	50 (47)	12	tzmb + FEC
			Docetaxel	tzmb + pzmb	107	50 (47)		tzmb + FEC
			–	tzmb + pzmb	107	51 (48)		tzmb + docetaxel → FEC
			Docetaxel	pzmb	96	46 (48)		tzmb + FEC
Neo ALTTO (25)	455	T2-4	Paclitaxel	tzmb	149	75 (50)	18	tzmb + FEC
				lpnb	154	80 (52)		lpnb + FEC
				tzmb + lpnb	152	77 (51)		tzmb + lpnb + FEC
Gepar Quinto (32)	615	T1 pNSLN+, T2 cN+,T3-4, HR negative	EC → docetaxel	tzmb	307	170 (55)	24	tzmb
				lpnb	308	171 (56)		
CHER-LOB (26)	121	II-IIIA	Paclitaxel → FEC	tzmb	36	21 (58)	26	tzmb
				lpnb	39	24 (62)		
				tzmb + lpnb	46	28 (61)		
H2269s (28)	29	T2-4	Docetaxel + carboplatin	tzmb	15	NR	12	Docetaxel + carboplatin + tzmb
				–	14	NR		
ABCSG-24 (31)	89	T1-4	Epirubicin + docetaxel + capecitabine	tzmb	44	26 (59)	18	NR
				–	49	30 (61)		
GEICAM 2006-14 (33)	102	T2-4	EC → docetaxel	tzmb	50	30 (60)	24	NR
				lpnb	52	31 (60)		
CALGB 40601 (23)	295	II-III	Paclitaxel	tzmb	117	69 (59)	16	tzmb + TC
				lpnb	62	35 (56)		
				tzmb + lpnb	116	69 (59)		
EORTC 10054 (22)	123	IIA-IIIC	Docetaxel + carboplatin → FEC	tzmb	53	27 (51)	18	tzmb
				lpnb	22	14 (64)		
				tzmb + lpnb	48	23 (48)		
NSABP B-41 (21)	519	IIA-IIIA	AC → paclitaxel	tzmb	177	122 (69)	28	tzmb
				lpnb	171	100 (58)		
				tzmb + lpnb	171	108 (63)		

HR = hormone receptor; tzmb = trastuzumab; lpnb = lapatinib; pzmb = pertuzumab; NR = not reported; FEC = fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide; AP = doxorubicin-paclitaxel; CMF = cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil; EC = epirubicin-cyclophosphamide.

Qualität der Studien:

Supplementary Table 1. Risk of bias summary

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ABCSG-24 (31)	?	?	-	?	?	+	?
Buzdar (27)	+	+	?	?	?	+	-
CHER-LOB (26)	+	?	?	?	+	+	?
GEICAM 2006-14 (33)	?	?	-	?	?	+	?
GeparQuinto (32)	+	+	-	+	+	+	-
H2269s (28)	?	?	-	?	-	-	?
NeoALTTO (25)	+	+	-	+	+	+	+
NeoSphere (24)	+	?	-	?	+	+	+
NOAH (29)	+	+	-	?	+	+	+
Pierga (30)	?	?	?	+	+	+	+
CALBG40601(23)	+	?	?	?	+	+	+
EORTC 10054(22)	+	+	?	?	-	+	+
NSASBP B-41 (21)	+	+	-	?	+	+	+

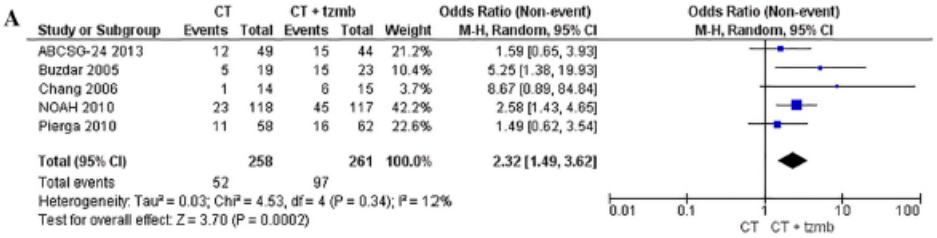
* + = low risk of bias; - = high risk of bias; ? = unclear risk of bias.

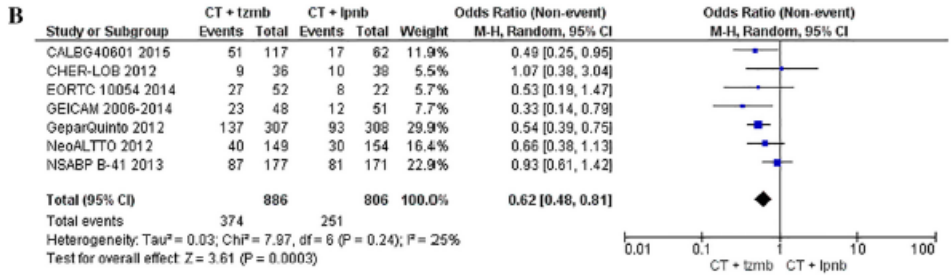
† Other bias is defined as the manner of diagnosis of HER2 positivity (i.e., whether it is confirmed centrally).

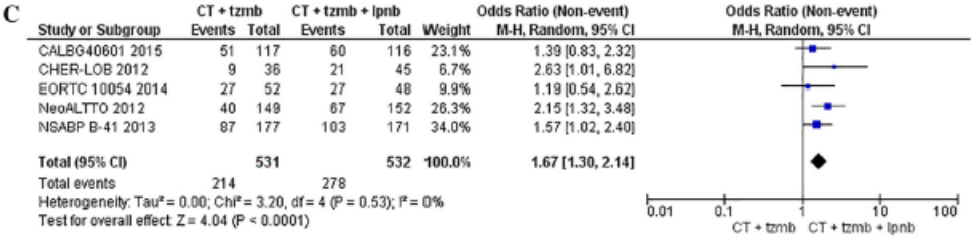
‡ Risk of bias tool, developed by the Cochrane Collaboration, to assess the potential limitations in randomized trials separates a judgment about risk of bias from a description of the support for that judgment, for a series of items covering different domains of bias.

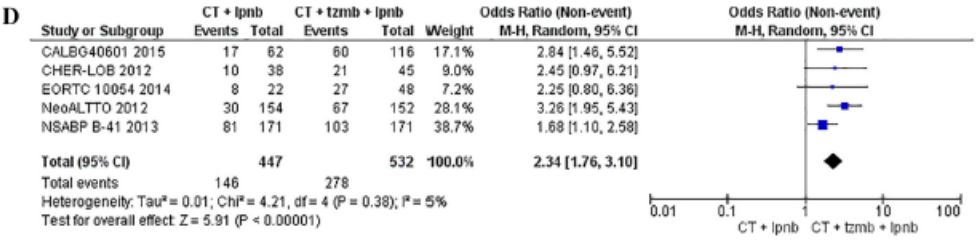
Studienergebnisse:

Fig. 1. Forest plots of odds ratios (ORs) for pathologic complete response (pCR) comparing different anti-human epidermal growth factor receptor-2 treatment arms. The reference for OR is a treatment arm in the left. ORs for each trial are represented by the squares and the horizontal lines crossing the square represent the 95% confidence intervals (CI). The diamonds represent the estimated overall effect based on the DerSimonian-Laird random effects model. All statistical tests were two-sided. (A) Forest plot of OR comparing pCR in CT and CT + trastuzumab (tzmb). (B) Forest plot of OR comparing pCR in CT + tzmb and CT + lapatinib (lpnb). (C) Forest plot of OR comparing pCR in CT + tzmb and CT + tzmb + lpnb. (D) Forest plot of OR comparing pCR in CT + lpnb and CT + tzmb + lpnb.


A
CT
CT + tzmb
Odds Ratio (Non-event)
Odds Ratio (Non-event)
Study or Subgroup Events Total Events Total Weight M-H, Random, 95% CI
M-H, Random, 95% CI
ABCSG-24 2013 12 49 15 44 21.2% 1.59 [0.65, 3.93]
Buzdar 2005 5 19 15 23 10.4% 5.25 [1.38, 19.93]
Chang 2006 1 14 6 15 3.7% 8.67 [0.89, 84.84]
NOAH 2010 23 118 45 117 42.2% 2.58 [1.43, 4.65]
Pierga 2010 11 58 16 62 22.6% 1.49 [0.62, 3.54]
Total (95% CI) 258 261 100.0% 2.32 [1.49, 3.62]
Total events 52 97
Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 4.53, df = 4 (P = 0.34); I² = 12%
Test for overall effect: Z = 3.70 (P = 0.0002)
0.01 0.1 1 10 100
CT CT + tzmb


B
CT + tzmb
CT + lpnb
Odds Ratio (Non-event)
Odds Ratio (Non-event)
Study or Subgroup Events Total Events Total Weight M-H, Random, 95% CI
M-H, Random, 95% CI
CALBG40601 2015 51 117 17 62 11.9% 0.49 [0.25, 0.95]
CHER-LOB 2012 9 36 10 38 5.5% 1.07 [0.38, 3.04]
EORTC 10054 2014 27 52 8 22 5.7% 0.53 [0.19, 1.47]
GEICAM 2006-2014 23 48 12 51 7.7% 0.33 [0.14, 0.79]
GeparQuinto 2012 137 307 93 308 29.9% 0.54 [0.39, 0.75]
NeoALTTO 2012 40 149 30 154 16.4% 0.66 [0.38, 1.13]
NSABP B-41 2013 87 177 81 171 22.9% 0.93 [0.61, 1.42]
Total (95% CI) 886 806 100.0% 0.62 [0.48, 0.81]
Total events 374 251
Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 7.97, df = 6 (P = 0.24); I² = 25%
Test for overall effect: Z = 3.61 (P = 0.0003)
0.01 0.1 1 10 100
CT + tzmb CT + lpnb


C
CT + tzmb
CT + tzmb + lpnb
Odds Ratio (Non-event)
Odds Ratio (Non-event)
Study or Subgroup Events Total Events Total Weight M-H, Random, 95% CI
M-H, Random, 95% CI
CALBG40601 2015 51 117 60 116 23.1% 1.39 [0.83, 2.32]
CHER-LOB 2012 9 36 21 45 6.7% 2.63 [1.01, 6.82]
EORTC 10054 2014 27 52 27 48 9.9% 1.19 [0.54, 2.62]
NeoALTTO 2012 40 149 67 152 26.3% 2.15 [1.32, 3.48]
NSABP B-41 2013 87 177 103 171 34.0% 1.57 [1.02, 2.40]
Total (95% CI) 531 532 100.0% 1.67 [1.30, 2.14]
Total events 214 278
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.20, df = 4 (P = 0.53); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.04 (P < 0.0001)
0.01 0.1 1 10 100
CT + tzmb CT + tzmb + lpnb


D
CT + lpnb
CT + tzmb + lpnb
Odds Ratio (Non-event)
Odds Ratio (Non-event)
Study or Subgroup Events Total Events Total Weight M-H, Random, 95% CI
M-H, Random, 95% CI
CALBG40601 2015 17 62 60 116 17.1% 2.84 [1.46, 5.52]
CHER-LOB 2012 10 38 21 45 9.0% 2.45 [0.97, 6.21]
EORTC 10054 2014 8 22 27 48 7.2% 2.25 [0.80, 6.36]
NeoALTTO 2012 30 154 67 152 28.1% 3.26 [1.95, 5.43]
NSABP B-41 2013 81 171 103 171 38.7% 1.68 [1.10, 2.58]
Total (95% CI) 447 532 100.0% 2.34 [1.76, 3.10]
Total events 146 278
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 4.21, df = 4 (P = 0.38); I² = 5%
Test for overall effect: Z = 5.91 (P < 0.00001)
0.01 0.1 1 10 100
CT + lpnb CT + tzmb + lpnb

AE

Table 2
The odds ratios and heterogeneity for direct comparisons.*

Outcome	No. of studies	Events	Total	Events	Total	OR [95% CI]	P	I^2 (%)
		CT		CT + tzmb				
pCR	5	52	258	97	261	2.32 [1.49, 3.62]	<0.01	12
Completion	2	104	118	111	117	2.49 [0.92, 6.72]	0.07	–
Diarrhea	2	4	171	1	177	0.24 [0.03, 2.17]	0.44	28
Neutropenia	3	54	190	60	200	1.28 [0.33, 4.29]	0.79	67
Cardiac events	4	19	239	26	244	1.33 [0.70, 2.53]	0.38	0
Skin disorder	2	9	107	5	106	0.55 [0.18, 1.72]	0.31	0
		CT + tzmb		CT + lpnb				
pCR	7	374	886	251	806	0.62 [0.48, 0.81]	<0.01	25
Completion	7	779	890	542	797	0.28 [0.16, 0.48]	<0.01	66
Diarrhea	7	21	890	146	809	8.56 [5.33, 13.75]	<0.01	53
Neutropenia	7	314	890	318	809	1.59 [0.87, 2.91]	0.13	74
Cardiac events	7	63	890	49	809	0.78 [0.52, 1.15]	0.2	0
Skin disorder	7	9	890	57	808	7.04 [3.35, 14.80]	<0.01	0
		CT + tzmb		CT + pzmb				
pCR	1	23	96	17	107	0.79 [0.39–1.58]	0.5	–
Completion	1	102	107	90	96	0.74 [0.22, 2.49]	0.62	–
Diarrhea	1	4	107	4	94	1.14 [0.28, 4.71]	0.85	–
Neutropenia	1	61	107	52	94	0.93 [0.53, 1.63]	0.81	–
Cardiac events	1	1	107	1	94	1.14 [0.07, 18.48]	0.93	–
Skin disorder	1	2	107	2	94	1.14 [0.16, 8.26]	0.9	–
		CT + tzmb		tzmb + pzmb				
pCR	1	23	107	12	107	0.46 [0.22, 0.98]	0.05	–
Completion	1	102	107	93	107	0.33 [0.11, 0.94]	0.04	–
Diarrhea	1	4	107	0	108	0.11 [0.01, 1.99]	0.13	–
Neutropenia	1	61	107	1	108	0.01 [0.00, 0.05]	<0.01	–
Cardiac events	1	1	107	1	108	0.99 [0.06, 16.05]	0.99	–
Skin disorder	1	2	107	0	108	0.19 [0.01, 4.10]	0.29	–
		CT + tzmb		CT + tzmb + lpnb				
pCR	5	214	531	278	532	1.67 [1.30, 2.14]	<0.01	0
Completion	5	467	533	370	529	0.29 [0.14, 0.60]	<0.01	71
Diarrhea	5	12	533	134	535	14.36[7.84,26.32]	<0.01	0
Neutropenia	5	72	533	92	535	1.37 [0.89, 2.10]	0.15	18
Cardiac events	5	28	533	25	535	1.31 [0.33, 5.26]	0.71	58
Skin disorder	5	7	533	33	535	4.11 [1.78, 9.51]	<0.01	0
		CT + tzmb		CT + tzmb + pzmb				
pCR	1	23	107	42	107	2.36 [1.29, 4.31]	<0.01	–
Completion	1	102	107	102	107	1.00 [0.28, 3.56]	1	–
Diarrhea	1	4	107	6	107	1.53 [0.42, 5.58]	0.52	–
Neutropenia	1	61	107	48	107	0.61 [0.36, 1.05]	0.08	–
Cardiac events	1	1	107	3	107	3.06 [0.31, 29.87]	0.34	–
Skin disorder	1	2	107	2	107	1.00 [0.14, 7.23]	1	–
		CT + lpnb		CT + tzmb + lpnb				
pCR	5	146	447	278	532	2.34 [1.76, 3.10]	<0.01	5
Completion	5	294	437	370	529	1.17 [0.59, 2.29]	0.65	77
Diarrhea	4	65	297	96	386	1.23 [0.85, 1.78]	0.27	0
Neutropenia	5	86	449	92	535	0.80 [0.54, 1.21]	0.29	22
Cardiac events	5	25	449	22	535	0.94 [0.22, 3.99]	0.93	60
Skin disorder	5	31	449	33	535	0.76 [0.44, 1.30]	0.31	0
		CT + pzmb		tzmb + pzmb				
pCR	1	17	96	12	107	0.59 [0.26, 1.30]	0.19	–
Completion	1	90	96	93	107	0.44 [0.16, 1.20]	0.11	–
Diarrhea	1	4	94	0	108	0.09 [0.00, 1.74]	0.11	–
Neutropenia	1	52	94	1	108	0.01 [0.00, 0.06]	<0.01	–
Cardiac events	1	1	94	1	108	0.87 [0.05, 14.09]	0.92	–
Skin disorder	1	2	94	0	108	0.17 [0.01, 3.60]	0.26	–
		CT + pzmb		CT + tzmb + pzmb				
pCR	1	17	96	42	107	3.00 [1.56, 5.76]	<0.01	–
Completion	1	90	96	102	107	1.36 [0.40, 4.61]	0.49	–
Diarrhea	1	4	94	6	107	1.34 [0.37, 4.89]	0.66	–
Neutropenia	1	52	94	48	107	0.66 [0.38, 1.15]	0.14	–
Cardiac events	1	1	94	3	107	2.68 [0.27, 26.24]	0.4	–
Skin disorder	1	2	94	2	107	0.88 [0.12, 6.35]	0.9	–
		CT + tzmb + pzmb		tzmb + pzmb				
pCR	1	42	107	12	107	5.12 [2.50, 10.46]	<0.01	–
Completion	1	102	107	93	107	3.07 [1.06, 8.86]	0.04	–
Diarrhea	1	6	107	0	108	13.90[0.77, 249.83]	0.07	–
Neutropenia	1	48	107	1	108	87.05[11.72,646.85]	<0.01	–
Cardiac events	1	3	107	1	108	3.09 [0.32, 30.15]	0.33	–
Skin disorder	1	2	107	0	108	5.14 [0.24, 108.38]	0.29	–

OR = odds ratio; CT = chemotherapy; lpnb = lapatinib; pzmb = pertuzumab; pCR = pathological complete response; tzmb = trastuzumab.

NMA

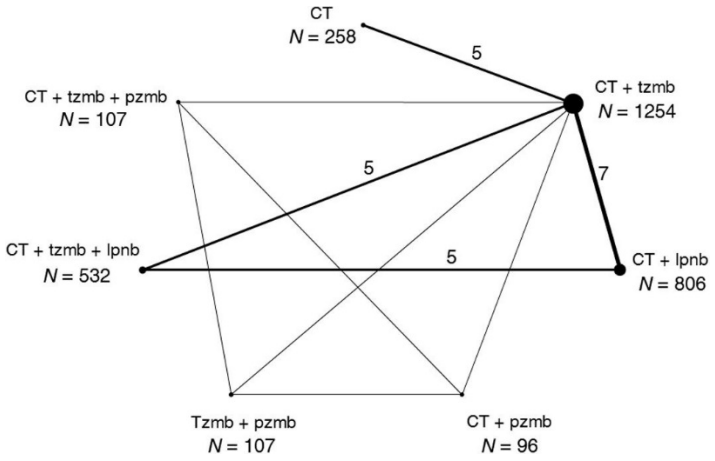


Table 3
The odds ratio and 95% credibility intervals calculated by Bayesian network meta-analysis.*

		1 CT	2 CT + tzmb	3 CT + lpnb	4 CT + pzmb	5 tzmb + pzmb	6 CT + tzmb + lpnb	7 CT + tzmb + pzmb
1	**CT**							
2	**CT + tzmb**	**2.37 [1.51–3.79]**						
3	**CT + lpnb**	1.45 [0.85–2.52]	**0.61 [0.46–0.81]**					
4	**CT + pzmb**	1.86 [0.7–4.79]	0.78 [0.34–1.78]	1.28 [0.53–3.07]				
5	**tzmb + pzmb**	1.08 [0.4–2.84]	**0.46 [0.19–1.06] $P = 0.034$**	0.74 [0.3–1.82]	0.58 [0.23–1.43]			
6	**CT + tzmb + lpnb**	**3.73 [2.16–6.55]**	**1.58 [1.15–2.16]**	**2.57 [1.84–3.59]**	2.01 [0.83–4.93]	**3.45 [1.4–8.80]**		
7	**CT + tzmb + pzmb**	**5.59 [2.32–13.64]**	**2.36 [1.13–5.03]**	**3.85 [1.74–8.65]**	**3.01 [1.30–6.71]**	**5.17 [2.27–12.32]**	1.5 [0.67–3.38]	

CT = chemotherapy; lpnb = lapatinib; pzmb = pertuzumab; pCR = pathological complete response; tzmb = trastuzumab.
* The reference of odds ratio is treatment arm in the left column. Comparisons which presented statistical differences are shown in bold numbers. The model applied to analyze the data is a Bayesian consistency model as described in Ref. [9]. All statistical tests were two-sided.

Fig. 2. Heat map of the overall efficacy based on the surface under the cumulative ranking probability curve (SUCRA). Comparative strengths and limitations of each treatment arm are shown. The thickness of colors indicates higher SUCRA values. The green color indicates higher SUCRA values for pathologic complete response (pCR) and treatment completion. The red color indicates higher SUCRA values for incidences of adverse events. The SUCRA values are shown in each box. Chemotherapy (CT) + trastuzumab (tzmb) + lapatinib (lpnb) and CT + tzmb + pertuzumab (pzmb) are the most effective treatment arms. CT + tzmb has the best result for treatment completion and the second best for diarrhea. Lpnb-containing treatment arms have lower SUCRA values for treatment completion, higher SUCRA values for incidence of diarrhea, neutropenia, and skin disorders compared to the other treatment arms. Tzmb + pzmb has low SUCRA values for incidence of diarrhea, neutropenia, and skin disorder. All statistical tests were two-sided.

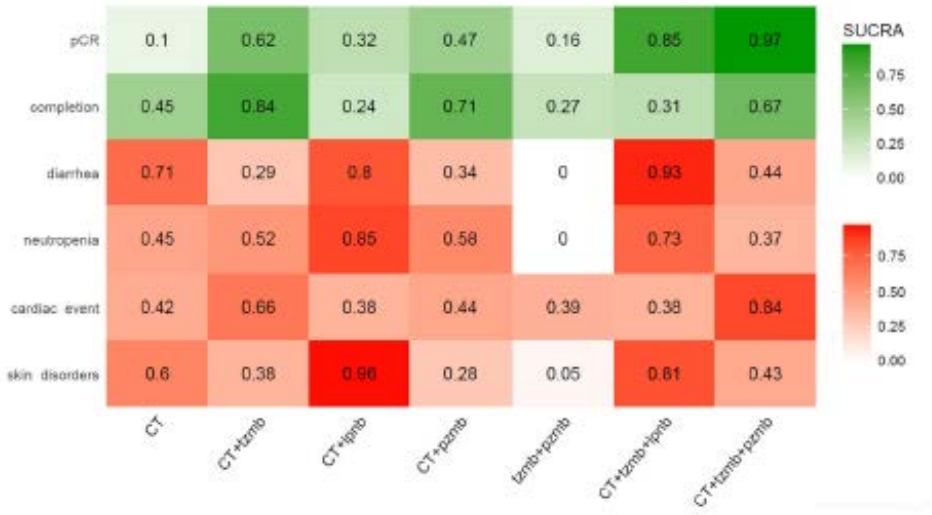
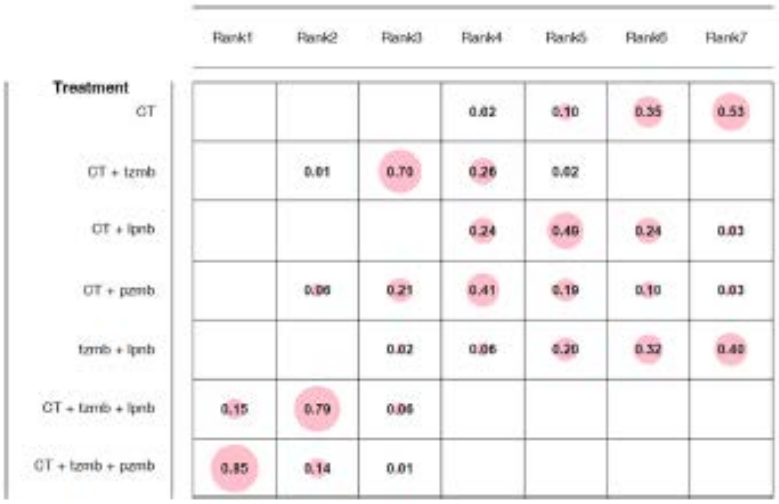


Fig. 3. Ranking for the pathologic complete response (pCR). Each value represents the probability of each treatment to be a specific rank. The pink balloon area is proportional to the probability. For example, the probability of chemotherapy (CT) + trastuzumab (tzmb) + pertuzamab (pzmb) to have the largest number of patients with pCR among all treatments is 85%, and the probability of CT to have the smallest number of patients with pCR is 53%. All statistical tests were two-sided. lpnb = lapatinib. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)



Anmerkung/Fazit der Autoren

Network meta-analysis using new clinical data firmly establish that combining two anti- HER2 agents with CT is most effective against HER2-positive breast cancer in the neoadjuvant setting. New pzmb related trials are required to fully determine the best neoadjuvant dual-HER2 blockade regimen.

Kommentare zum Review

Die methodische Güte der NMA ist nicht abschließend beurteilbar. Es handelt sich ohnehin um indirekte Vergleiche, die gegenüber direkten Vergl eiche ein höheres Verzerrungspotezial aufweisen. Desahlab sind die Ergebnisse auch der direkten Vergleiche dargestellt.

Abkürzungen: HR = hormone receptor; tzmb = trastuzumab; lpnb = lapatinib; pzmb = pertuzumab; NR = not reported; FEC = fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide; AP = doxorubicinpaclitaxel; CMF = cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil; EC = epirubicin-cyclophosphamide.

Matthews A et al., 2018 [35].

Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review

Fragestellung

To investigate the effect of endocrine therapies on a wide range of specific clinical cardiovascular disease outcomes in women with a history of non-metastatic breast cancer.

Methodik

Population:

women with a history of non-metastatic breast cancer

Intervention/ Komparator:

tamoxifen or an aromatase inhibitor, or compared the two treatments

Endpunkte:

risk of a specific cardiovascular disease outcome

Recherche/Suchzeitraum:

06/2018

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Collaboration’s tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

The final 26 included studies consisted of 15 randomised controlled trials and 11 observational studies.

Charakteristika der Population:

Table 1 | Overview of characteristics of studies included in systematic review. Values are numbers (percentages)	
	Value (n=26)
Study type	
Randomised controlled trial	15 (58)
Observational	11 (42)
Case-control	4 (15)
Cohort	7 (27)
Country/region	
North America	8 (31)
Canada	2 (8)
USA	5 (19)
USA and Canada	1 (4)
Europe	11 (42)
Denmark	2 (8)
Germany	1 (4)
Italy	1 (4)
Scotland	1 (4)
Sweden	1 (4)
UK	3 (12)
Europe-wide	2 (8)
Rest of world	3 (12)
Taiwan	2 (8)
Egypt	1 (3)
International	4 (15)
Study population	
<80 years old	1 (4)
<70 years old	1 (4)
35-70 years old	1 (4)
45-69 years old	2 (8)
All women	7 (27)
Postmenopausal	13 (50)
Premenopausal	1 (4)
Year of study	
Before 2000	4 (15)
2000-10	13 (50)
After 2010	9 (35)
Outcomes*	
Vascular disease	
Myocardial infarction	14 (54)
Stroke	12 (46)
Angina	4 (15)
Peripheral vascular disease	1 (4)
Myocardial disease	
Heart failure	4 (15)
Arrhythmia	1 (4)
Thromboembolic events	15 (58)

*Individual studies often included more than one outcome.

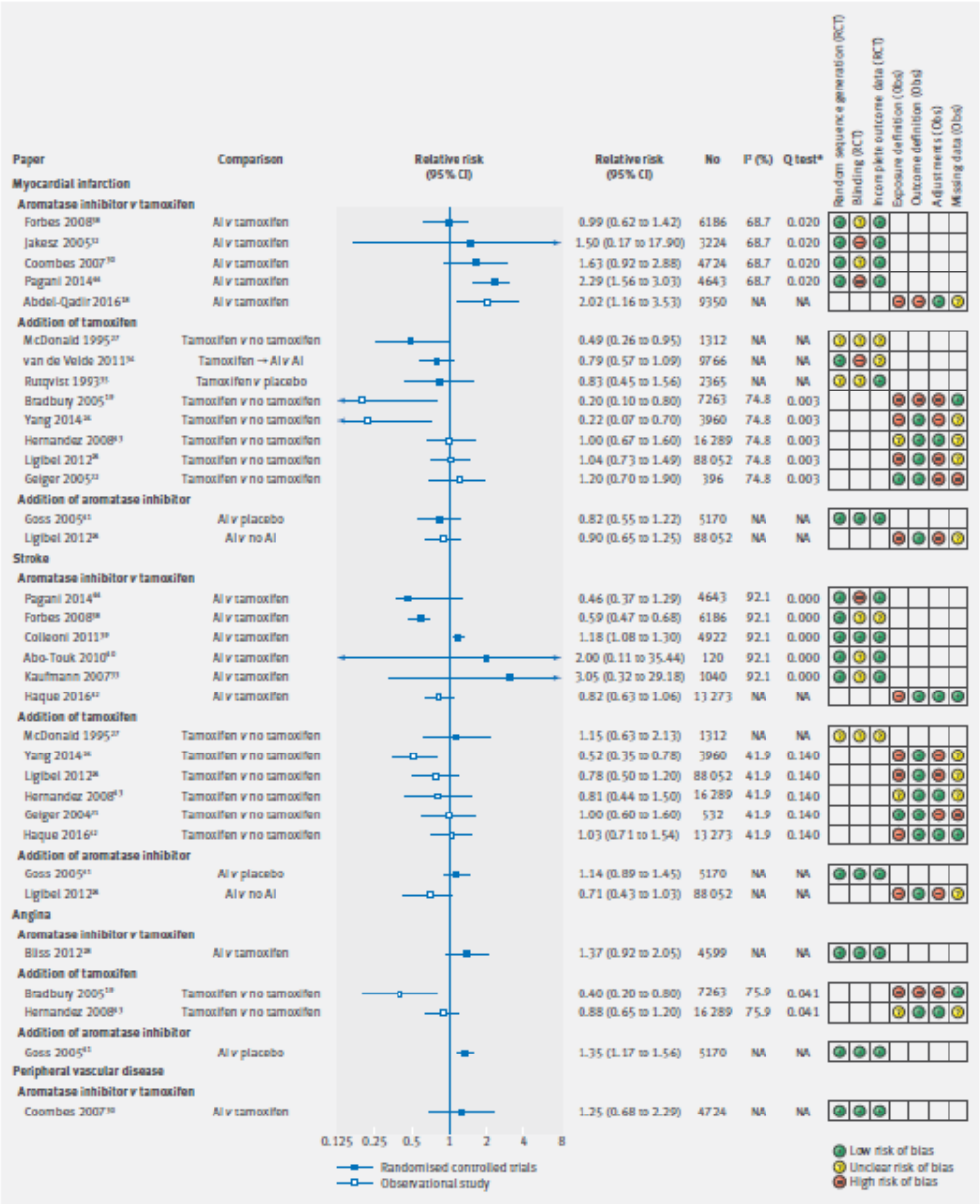
Qualität der Studien:

Table 2 | Risk of bias assessment overview: observational studies							
Paper	**Study design**	**Exposure definition**	**Outcome/case definition**	**Control selection**	**Confounding**	**Missing data**	**Censoring**
Abdel-Qadir 2016	Cohort	High	High	NA	Low	Unknown	Low
Chen 2014	Cohort	High	Low	NA	High	Unknown	Low
Haque 2016	Cohort	High	Low	NA	Low	Low	Low
Hernandez 2008	Cohort	Unknown	Low	NA	Low	Unknown	Low
Hernandez 2009	Cohort	Unknown	Low	NA	Low	High	Low
Ligibel 2012	Cohort	High	Low	NA	High	Unknown	Low
Yang 2014	Cohort	High	Low	NA	High	Unknown	Unknown
Bradbury 2005	Case-control	High	High	Low	High	Low	NA
Geiger 2004	Case-control	Low	Low	Low	High	High	NA
Geiger 2005	Case-control	Low	Low	Low	High	High	NA
Meier 1998	Case-control	Low	Low	Low	High	High	NA

NA=not applicable

Studienergebnisse:

Fig 2 | Estimated relative risk (95% CI) for studies examining use of endocrine therapy and risk of specific vascular diseases, with corresponding I2 tests, Q tests, and assessment of bias according to prespecified criteria. *P value. AI=aromatase inhibitor; NA=not applicable



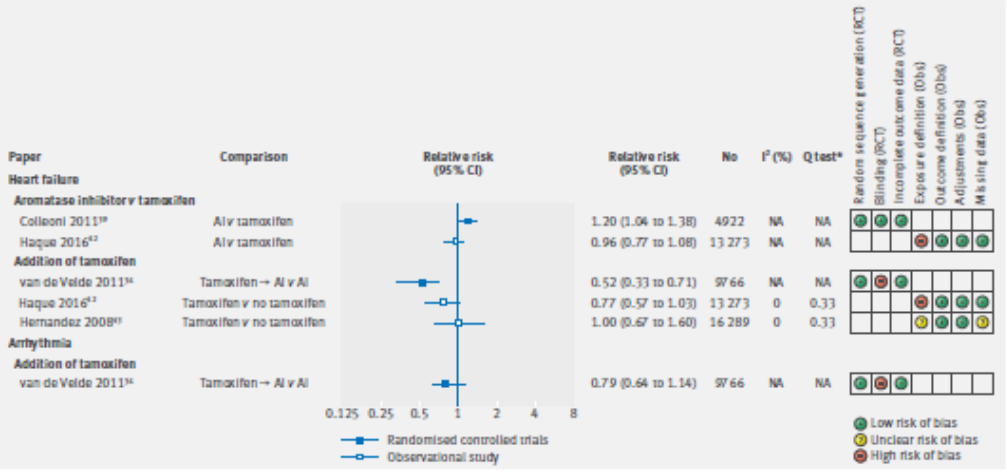
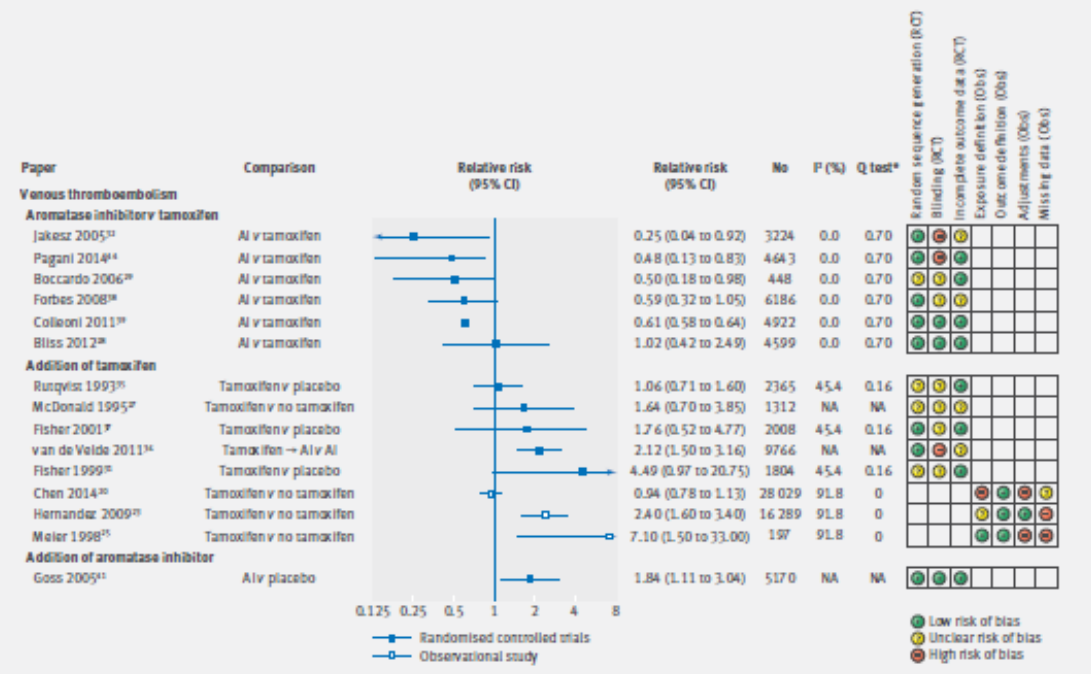


Fig 3 | Estimated relative risk (95% CI) for studies examining use of endocrine therapy and risk of specific myocardial diseases, with corresponding I^2 tests, Q tests and assessment of bias according to prespecified criteria

Fig 4 | Estimated relative risk (95% CI) for studies examining use of endocrine therapy and risk of venous thromboembolism, with corresponding I^2 tests, Q tests, and assessment of bias according to prespecified criteria



Anmerkung/Fazit der Autoren

This review has collated substantial randomised controlled trial and observational evidence on the effect of endocrine therapies on several specific cardiovascular disease outcomes including venous thromboembolism and myocardial infarction, progressing knowledge. Although the choice of aromatase inhibitor or tamoxifen will primarily be based on the effectiveness against the recurrence of breast cancer, this review shows that the individual patient's risk of venous or arterial vascular disease should be an important secondary consideration.

Debiasi M et al., 2018 [12].

Efficacy of Anti-HER2 Agents in Combination With Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy for Early and Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer Patients: A Network Meta-Analysi

Fragestellung

Several (neo)adjuvant treatments for patients with HER2-positive breast cancer have been compared in different randomized clinical trials. Since it is not feasible to conduct adequate pairwise comparative trials of all these therapeutic options, network meta-analysis offers an opportunity for more detailed inference for evidence-based therapy.

Network meta-analysis (also commonly referred to as multiple treatment comparison—MTC) is a generalization of classic metaanalysis that combines direct and indirect evidence to compare multiple treatment arms across studies with similar populations and outcomes with the proviso that there is at least one linkingarm between them (22). Direct evidence is defined as the

headto- head comparison between two treatment arms in a clinical trial, while indirect evidence is the estimation of the relative effect between two arms that is obtained indirectly through one or more common comparators.

Methodik

Population:

- patients with HER2-positive breast cancer
- in the adjuvant or neoadjuvant settings

Intervention/ Komparator:

CT plus any anti-HER2 therapy with CT alone or any different combination of CT plus anti-HER2 therapy

In order to organize the existing treatment options tested in clinical trials in clinically meaningful arms, some general pre-specified criteria were used to gather the treatment arms as follows:

- ARM 1. chemotherapy alone1
- ARM 2. chemotherapy (see text footnote 1) + trastuzumab 12 months
- ARM 3. chemotherapy (see text footnote 1) + trastuzumab ≤ 6 months
- ARM 4. chemotherapy (see text footnote 1) (taxane + carboplatin) + trastuzumab 12 months
- ARM 5. chemotherapy (see text footnote 1) + lapatinib 12 months
- ARM 6. chemotherapy (see text footnote 1) + trastuzumab 3 months (sequential to trastuzumab)
- ARM 7. chemotherapy (see text footnote 1) + trastuzumab 12 months + lapatinib2 (concomitant with trastuzumab)
- ARM 8. chemotherapy (see text footnote 1) + trastuzumab 12 months + pertuzumab (see text footnote 2) (concomitant with trastuzumab)
- ARM 9. chemotherapy (see text footnote 1) + trastuzumab 12 months months (sequential to trastuzumab)

☐ lapatinib 9 m

☐ neratinib 1

Endpunkte:

- Overall survival was the primary outcome of this study and was similarly defined among studies as the time from randomization until death, using an intention to treat analysis.
- DFS was defined as time from randomization to death or any DFS event.

Recherche/Suchzeitraum:

2005 – 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Collaboration risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

17 clinical trials met our eligibility criteria. Two different networks of trials were created based on the availability of the outcomes: OS network (15 trials: 37,837 patients); and DFS network (17 trials: 40,992 patients). Two studies—the ExteNET and the NeoSphere trials—were included only in this DFS network because OS data have not yet been reported.

Charakteristika der Population:

STUDY	Chemo setting	Industry sponsored	Which industry	Phase	Number of patients	Multicentric	N Countries
ALTTO [40-42]	Adj*	Yes: fully	GSK / Novartis	III	8381	Yes	44
APHINITY [11]	Adj*	Yes: fully	Roche / Genentech	III	4805	Yes	43
BCIRG006 [43-45]	Adj*	Yes: fully	More than one industry	III	3222	Yes	41
CALGB40601 [46-47]	Adj*	Yes: fully	Schering-Plough	II	179	Yes	N/A
E-2198 [48]	Adj*	No	----	II	227	Yes	1
EXTENET [34-35]	Adj*	Yes: fully	Puma Biotech	III	2840	Yes	40
FINHER [49-50]	Adj*	Yes: partially	More than one industry	III	232	Yes	N/A
HERA/BIG01-01 [13, 51-56]	Adj*	Yes: fully	Roche	III	3401	Yes	39
MAVROUDIS [57-58]	Adj*	No	----	N/A	481	Yes	1
NCCTG N9831 [59-65]	Adj*	Yes: partially	Genentech	III	2184	N/A	N/A
NSABP B31 [60-61, 64-67]	Adj*	Yes: partially	Genentech	III	1736	N/A	N/A
NEOALTO [68-71]	Neo**	Yes: fully	GSK	III	455	1	23
NEOSPHERE [72-73]	Neo**	Yes: fully	Roche	II	417	Yes	16
PACS 04 [74]	Adj*	Yes: partially	Roche	III	528	Yes	2
PHARE [75-76]	Adj*	No	----	III	3380	Yes	1
SHORTHER [77-78]	Adj*	No	----	III	1253	Yes	1
SOLD [79]	Adj*	No	----	III	2176	Yes	5
TEACH [80-81]	Adj*	Yes: fully	GSK	III	3147	Yes	33

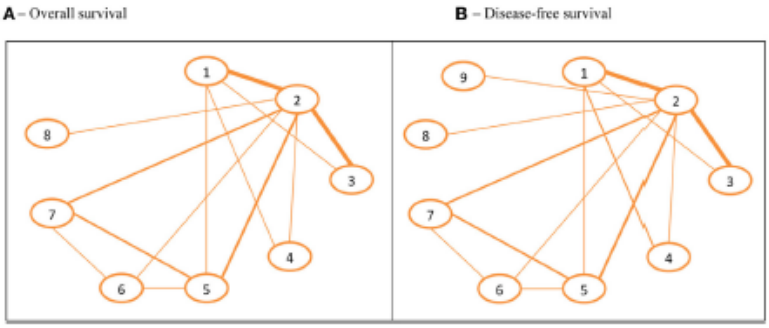


FIGURE 2 | Networks for overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). **(A)** OS. **(B)** DFS. The width of the lines represents the relative weight of the direct evidence for a given comparison, based on the number of patients included in trials. ARM 1, chemotherapy alone. ARM 2, chemotherapy + trastuzumab 12 months. ARM 3, chemotherapy + trastuzumab ≤ 6 months. ARM 4, chemotherapy (taxane + carboplatin) + trastuzumab 12 months. ARM 5, chemotherapy + lapatinib 12 months. ARM 6, chemotherapy + trastuzumab 3 months → lapatinib 9 months (sequential to trastuzumab). ARM 7, chemotherapy + trastuzumab 12 months + lapatinib (concomitant with trastuzumab). ARM 8, chemotherapy + trastuzumab 12 months + pertuzumab (concomitant with trastuzumab). ARM 9, chemotherapy + trastuzumab 12 months → NERATINIB 12 months (sequential to trastuzumab).

Qualität der Studien:

STUDY	RISK OF BIAS EVALUATION DOMINIUM (21)				
	Allocation sequence	Allocation conceal	Blinding	Incomplete outcome	Selective Reporting
ALTTO	Unclear	Unclear	High risk	Unclear	Unclear
APHINITY	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
BCIRG006	Unclear	Unclear	High risk	Low risk	Low risk
CALGB40601	Unclear	Unclear	High risk	Low risk	Low risk
E-2198	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk
EXTENET	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
FINHER	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk
HERA/BIG01-01	Unclear	Unclear	High risk	Low risk	Low risk
MAVROUDIS	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk
NCCTG N9831	Unclear	Unclear	High risk	Low risk	Low risk
NEOALTO	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk
NEOSPHERE	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk
NSABP B31	Unclear	Unclear	High risk	Low risk	Low risk
PACS 04	Unclear	Unclear	High risk	Low risk	Low risk
PHARE	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk
SHORTHER	Unclear	Unclear	High risk	Low risk	Low risk
SOLD	Unclear	Unclear	High risk	Low risk	Low risk
TEACH	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Studienergebnisse:

STUDY	COMPARISON BETWEEN ARMS	HR	COMPARISON BETWEEN ARMS	HR	COMPARISON BETWEEN ARMS	HR
BCIRG006	2 vs. 1	0.59 (0.42-0.85)	4 vs. 1	0.66 (0.47-0.93)	----------	--
HERA	2 vs. 1	0.66 (0.47-0.91)	----------	--	----------	--
NSABP_B31 AND NCCTGN9831	2 vs. 1	0.61 (0.50-0.75)	----------	--	----------	--
PACS 04	2 vs. 1	1.27 (0.68-2.38)	----------	--	----------	--
FINHER	3 vs. 1	0.41 (0.16-1.08)	----------	--	----------	--
TEACH	5 vs. 1	0.99 (0.74-1.31)	----------	--	----------	--
E2198	3 vs. 2	1.37 (0.46-3.13)	----------	--	----------	--
MAVROUDIS	3 vs. 2	1.45 (0.57-3.67)	----------	--	----------	--
PHARE	3 vs. 2	1.46 (1.06-2.01)	----------	--	----------	--
SHORTHER	3 vs. 2					
SOLD	3 vs. 2					
ALTTO	5 vs. 2	1.36 (1.09-1.72)	6 vs. 2	0.91 (0.71-1.16)	7 vs. 2	0.80 (0.62-1.03)
CALGB40601	5 vs. 2	0.82 (0.32-2.06)	7 vs. 2	0.22 (0.06-0.76)	----------	--
NEOALTTO	5 vs. 2	0.86 (0.45-1.63)	7 vs. 2	0.62 (0.30-1.25)	----------	--
APHINITY	8 vs. 2	0.89 (0.66-1.21)	----------	--	----------	--

Legend for treatment arms

ARM 1. CHEMOTHERAPY* ALONE*
ARM 2. CHEMOTHERAPY* + TRASTUZUMAB 12 months
ARM 3. CHEMOTHERAPY * + TRASTUZUMAB ≤6 months
ARM 4. CHEMOTHERAPY (TAXANE + CARBOPLATIN) + TRASTUZUMAB 12 months
ARM 5. CHEMOTHERAPY* + LAPATINIB 12months
ARM 6. CHEMOTHERAPY* + TRASTUZUMAB 3 months → LAPATINIB 9months (sequential to trastuzumab)
ARM 7. CHEMOTHERAPY* + TRASTUZUMAB 12 months + LAPATINIB (concomitant with trastuzumab)
ARM 8. CHEMOTHERAPY* + TRASTUZUMAB 12 months + PERTUZUMAB (concomitant with trastuzumab)

SUPPLEMENTARY MATERIAL G: Network for disease-free survival

STUDY	COMPARISON BETWEEN ARMS	HR	COMPARISON BETWEEN ARMS	HR	COMPARISON BETWEEN ARMS	HR
BCIRG006	2 vs. 1	0.61 (0.48-0.76)	4 vs. 1	0.67 (0.54-0.83)	----------	--
HERA	2 vs. 1	0.64 (0.54-0.76)	----------	--	----------	--
NSABP_B31 AND NCCTGN9831	2 vs. 1	0.52 (0.45-0.60)	----------	--	----------	--
PACS 04	2 vs. 1	0.86 (0.61-1.22)	----------	--	----------	--
FINHER	3 vs. 1	0.42 (0.21-0.83)	----------	--	----------	--
TEACH	5 vs. 1	0.83 (0.70-1.00)	----------	--	----------	--
E2198	3 vs. 2	1.31 (0.79-2.12)	----------	--	----------	--
MAVROUDIS	3 vs. 2	1.58 (0.86-2.10)	----------	--	----------	--
PHARE	3 vs. 2	1.28 (1.05-1.56)	----------	--	----------	--
SHORTHER	3 vs. 2	1.15 (0.91-1.46)	----------	--	----------	--
SOLD	3 vs. 2	1.39 (1.12-1.72)	----------	--	----------	--
ALTTO	5 vs. 2	1.34 (1.13-1.60)	6 vs.2	0.96 (0.80-1.15)	7 vs. 2	0.84 (0.70-1.02)
CALGB40601	5 vs. 2	1.24 (0.61-2.51)	7 vs. 2	0.35 (0.15-0.83)	----------	--
NEOALTTO	5 vs. 2	1.06 (0.66-1.65)	7 vs. 2	0.78 (0.47-1.28)	----------	--
NEOSPHERE	8 vs. 2	0.60 (0.28-1.27)	----------	--	----------	--
APHINITY	8 vs. 2	0.81 (0.66-1.00)	----------	--	----------	--
EXTENET	9 vs. 2	0.67 (0.50-0.91)	----------	--	----------	--

Legend for treatment arms

ARM 1. CHEMOTHERAPY ALONE*
ARM 2. CHEMOTHERAPY + TRASTUZUMAB 12 months
ARM 3. CHEMOTHERAPY + TRASTUZUMAB ≤6 months
ARM 4. CHEMOTHERAPY (TAXANE + CARBOPLATIN) + TRASTUZUMAB 12 months
ARM 5. CHEMOTHERAPY + LAPATINIB 12months
ARM 6. CHEMOTHERAPY + TRASTUZUMAB 3 months → LAPATINIB 9months (sequential to trastuzumab)
ARM 7. CHEMOTHERAPY + TRASTUZUMAB 12 months + LAPATINIB (concomitant with trastuzumab)
ARM 8. CHEMOTHERAPY + TRASTUZUMAB 12 months + PERTUZUMAB (concomitant with trastuzumab)
ARM 9. CHEMOTHERAPY + TRASTUZUMAB 12 months → NERATINIB 12 months (sequential to trastuzumab)

Overall Survival Network

Fifteen trials published from 2005 to 2017 accounting for 37,837 patients were included in this network, which is described in the Supplementary Material F and in the Figure 2A. The eight treatment arms that constitute this network are ranked in Table 1. Based on the ordered ranks, the regimens containing CT associated with trastuzumab and lapatinib (CT + T + L) for 12 months are probably the best option for OS, with 62.47% of posterior probability of being the best, followed by CT + T + P with 22.06%. On the other hand, arms containing chemotherapy without any anti-HER2-targeted therapy or CT with lapatinib (with no trastuzumab) or CT with trastuzumab for no longer than 6 months are probably the worst options, with posterior probabilities of being the worst of 85, 6.46, and 4.48%, respectively.

All HRs between treatment arms and their 95% CrI for this network are shown in Table 2. This analysis shows that the combination of CT plus 12 months of dual blockade with trastuzumab and lapatinib almost achieved the significance threshold for superiority when compared to the standard regimen of CT + T for 12 months (HR 0.75; 95% CrI: 0.51–1.01). The comparison between the two dual blockade strategies included in this network (CT + T + L versus CT + T + P) favored the lapatinib arm but was not significant (HR 1.18; 95% CrI: 0.71–2.14). Other important findings yielded by this analysis are: the OS and the omission of anthracycline did not seem to jeopardize treatment efficacy. Six months of anti-HER2 therapy is probably inferior to 12 months with an estimated 27% increase in the probability of death (HR 1.27; 95% CrI: 0.99–1.59). On the other hand, the schedule composed of a taxane without anthracycline plus trastuzumab for 1 year (TCH—arm 4) had similar efficacy when compared to the standard regimen of CT + T for 12 months (HR 1.00; 95% CrI: 0.71–1.64). It is important to emphasize that more than 90% of patients included in the CT + T for 12 months arm in this comparison did receive an anthracycline-containing regimens.

DFS Network

This network is composed of 17 trials, published from 2005 to 2017, and includes 40,992 patients. The design of this network as well as the trials included are summarized in Figure 2B and Supplementary Material F, respectively. The ranking of the nine included arms and their HRs are summarized in Tables 1 and 2. Two studies—the ExteNET and the NeoSphere trials—were included only in this network, and not in the OS network, because they only reported DFS data (13, 32, 33). The inclusion of the ExteNET trial to this network brought up that using an additional year of neratinib after the standard chemotherapy plus 1 year

TABLE 1 | OS and DFS rankings for the (neo)adjuvant treatment strategies available for early and locally advanced HER2 + breast cancer.*

	Rank	ARM 1 (%)	ARM 2 (%)	ARM 3 (%)	ARM 4 (%)	ARM 5 (%)	ARM 6 (%)	ARM 7 (%)	ARM 8 (%)	ARM 9 (%)
Disease-free survival	Rank 9	95.88	0.00	1.72	0.65	1.61	0.08	0.00	0.01	0.04
	Rank 8	3.67	0.00	42.29	6.45	47.08	0.32	0.01	0.05	0.13
	Rank 7	0.40	0.39	45.66	11.50	40.31	1.27	0.01	0.22	0.23
	Rank 6	0.05	18.28	9.30	48.34	9.83	11.34	0.48	1.23	1.15
	Rank 5	0.00	56.38	0.88	16.42	0.91	19.11	1.37	2.71	2.20
	Rank 4	0.00	22.80	0.11	10.75	0.24	41.08	7.38	10.89	6.76
	Rank 3	0.00	2.04	0.03	4.13	0.01	18.17	35.39	25.51	14.71
	Rank 2	0.00	0.10	0.00	1.40	0.01	6.75	34.73	32.78	24.23
	Rank 1	0.00	0.01	0.00	0.37	0.00	1.87	20.62	28.59	50.55
Overall survival	Rank 1	0.00	0.35	0.09	3.68	0.03	11.32	62.47	22.06	N/A
	Rank 2	0.01	5.02	0.37	7.98	0.25	35.09	26.76	24.51	N/A
	Rank 3	0.01	26.30	1.28	12.92	1.08	28.63	7.81	21.97	N/A
	Rank 4	0.11	48.01	4.29	15.36	2.87	13.82	2.00	13.53	N/A
	Rank 5	0.43	18.66	19.30	31.87	10.62	8.11	0.76	10.24	N/A
	Rank 6	2.05	1.54	42.90	15.69	31.03	2.26	0.16	4.37	N/A
	Rank 7	12.39	0.12	27.29	9.70	47.65	0.56	0.03	2.26	N/A
	Rank 8	85.00	0.00	4.48	2.80	6.46	0.22	0.00	1.05	N/A

*This table indicates the posterior estimates of the probability of each treatment arm being the best (green squares—rank 1) or the worst (red squares—rank 9 for DFS or rank 8 for OS).

ARM 1, chemotherapy alone. ARM 2, chemotherapy + trastuzumab 12 months. ARM 3, chemotherapy + Trastuzumab ≤ 6 months. ARM 4, chemotherapy (taxane + carboplatin) + trastuzumab 12 months. ARM 5, chemotherapy + lapatinib 12 months. ARM 6, chemotherapy + trastuzumab 3 months → lapatinib 9 months (sequential to trastuzumab). ARM 7, chemotherapy + trastuzumab 12 months + lapatinib (concomitant with trastuzumab). ARM 8, chemotherapy + trastuzumab 12 months + pertuzumab (concomitant with trastuzumab). ARM 9, chemotherapy + trastuzumab 12 months → neratinib 12 months (sequential to trastuzumab).

TABLE 2 | Mixed treatment comparison hazard ratios (HRs) and their respective 95% CrI for overall survival and disease-free survival (DFA) comparing the (neo)adjuvant treatment strategies available for early and locally advanced breast cancer.[a,b]

	DFS								
	1	0.62 (0.55–0.72)	0.80 (0.66–0.99)	0.68 (0.51–0.90)	0.81 (0.66–0.98)	0.58 (0.44–0.77)	0.49 (0.37–0.63)	0.49 (0.35–0.66)	0.45 (0.32–0.66)
Overall survival	0.62 (0.52–0.78)	2	1.29 (1.10–1.50)	1.08 (0.82–1.44)	1.30 (1.06–1.55)	0.93 (0.70–1.20)	0.79 (0.61–0.99)	0.78 (0.58–1.02)	0.73 (0.52–1.02)
	0.79 (0.59–1.07)	1.27 (0.99–1.59)	3	0.84 (0.61–1.17)	1.01 (0.78–1.27)	0.73 (0.53–0.97)	0.61 (0.45–0.80)	0.61 (0.43–0.83)	0.57 (0.39–0.82)
	0.68 (0.45–1.04)	1.00 (0.71–1.64)	0.86 (0.53–1.39)	4	1.20 (0.85–1.65)	0.86 (0.58–1.25)	0.73 (0.49–1.04)	0.72 (0.47–1.06)	0.67 (0.43–1.05)
	0.83 (0.61–1.09)	1.34 (0.97–1.69)	1.05 (0.72–1.47)	1.22 (0.74–1.95)	5	0.72 (0.55–0.94)	0.61 (0.48–0.77)	0.60 (0.43–0.84)	0.56 (0.39–0.85)
	0.55 (0.37–0.81)	0.89 (0.59–1.24)	0.70 (0.44–1.06)	0.81 (0.47–1.37)	0.66 (0.47–0.97)	6	0.85 (0.63–1.12)	0.84 (0.57–1.22)	0.78 (0.52–1.22)
	0.47 (0.31–0.66)	0.75 (0.51–1.01)	0.59 (0.38–0.87)	0.69 (0.40–1.13)	0.56 (0.41–0.77)	0.85 (0.57–1.21)	7	0.99 (0.69–1.45)	0.92 (0.62–1.43)
	0.55 (0.35–0.92)	0.89 (0.57–1.38)	0.70 (0.43–1.17)	0.82 (0.45–1.53)	0.67 (0.41–1.16)	1.00 (0.58–1.82)	1.18 (0.71–2.14)	8	0.93 (0.61–1.47)
	–	–	–	–	–	–	–	–	9

[a]In this table, the diagonal squares numbered 1–9 represent the nine treatment arms included in the OS and/or DFS networks. By crossing the row and the column of two treatment arms in the table, the reader will find the HR for the comparison of these two arms in the corresponding square. HRs were computed considering the hazard of the treatment arm assigned the higher number as the numerator and the hazard of the treatment arm assigned the lower number as the denominator (e.g., when comparing the treatment arms 1 and 2; the reader must consider that it is the hazard of the arm 2 over the hazard of the arm 1).

[b]CrI that do not cross the non-significance threshold (value 1,0) are highlighted in red.

ARM 1, chemotherapy alone.[a] ARM 2, chemotherapy + trastuzumab 12 months. ARM 3, chemotherapy + trastuzumab ≤ 6 months. ARM 4, chemotherapy (taxane + carboplatin) + trastuzumab 12 months. ARM 5, chemotherapy + lapatinib 12 months. ARM 6, chemotherapy + trastuzumab 3 months → lapatinib 9 months (sequential to trastuzumab). ARM 7, chemotherapy + trastuzumab 12 months + lapatinib (concomitant with trastuzumab). ARM 8, chemotherapy + trastuzumab 12 months + pertuzumab (concomitant with trastuzumab). ARM 9, chemotherapy + trastuzumab 12 months → neratinib 12 months (sequential to trastuzumab).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Conclusion: This network meta-analysis suggests that dual anti-HER2 blockade with trastuzumab plus either lapatinib or pertuzumab are probably the best treatment options in the (neo)adjuvant setting for HER2-positive breast cancer patients in terms of OS gain. Mature OS results are still expected for the Aphinity trial and for the sequential use of trastuzumab followed by neratinib, the treatment that showed the best performance in terms of DFS in our analysis

Kommentare zum Review

Die methodische Güte der NMA ist nicht abschließend beurteilbar. Es handelt sich ohnehin um indirekte Vergleiche, die gegenüber direkten Vergl eiche ein höheres Verzerrungspotezial aufweisen. Desahlab sind die Ergebnisse auch der direkten Vergleiche dargestellt.

Davari M et al., 2017 [11].

Effectiveness of trastuzumab as adjuvant therapy in patients with early stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

Trastuzumab in combination with chemotherapy has long been established as a standard treatment for HER2-positive patients in early stage breast cancer (BC). The present study aimed at assessing the effectiveness of trastuzumab adjuvant therapy in early stage BC in overall survival (OS) and disease-free survival (DFS).

Methodik

Population:

women with early BC

Intervention:

trastuzumab as adjuvant therapy

Komparator:

basic treatment without trastuzumab.

Endpunkte:

Overall survival (OS) and

disease- free survival (DFS)

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed, Cochrane library, Web of Science, Embase, and Google Scholar databases were searched from the beginning to February 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of Bias Tool and Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 (20 924 patients)

Charakteristika der Population:

Table 1. Study characteristics

No.	Study	N	Duration	Intervention	Comparison	Jadad scale
1	B31(10)	394	>6 months	Trastuzumab	Without Trastuzumab	2
2	BCIRG006(11)	1703	>6 months	Trastuzumab	Without Trastuzumab	1
3	Buzdar(12)	42	6 months	Trastuzumab	Without Trastuzumab	3
4	Finher(13)	1010	<6 months	Trastuzumab	Without Trastuzumab	3
5	Hera(14)	5081	>6 months	Trastuzumab	Without Trastuzumab	3
6	Noah(15)	235	>6 months	Trastuzumab	Without Trastuzumab	3
7	Pacs-04(16)	528	>6 months	Trastuzumab	Without Trastuzumab	1
8	Goldhirsch(17)	5102	>6 months	Trastuzumab	Without Trastuzumab	3
9	Joensuu(18)	1500	<6 months and >6 months	Trastuzumab	Chemotherapy without Trastuzumab	2
10	Schneider(19)	227	<6 months and >6 months	Trastuzumab	1 year or 12 weeks Trastuzumab	3
11	Gianni(20)	5102	>6 months	Trastuzumab	Without trasuzumab	3

Qualität der Studien:

- Siehe Charakteristika der Population sowie:

Table 4. The summary of risk of BIAS results

Study	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting
B31	Low	Unclear	High	High	Unclear
BCIRG006	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	High
Buzdar	Low	Low	High	Low	High
FinHer	Low	Low	High	Low	High
HERA	Low	Unclear	High	Low	Unclear
NOAH	Low	Unclear	High	Low	Low
PACS-04	Unclear	Unclear	High	Low	Unclear
Gianni	Low	Unclear	High	Low	Low
Goldhirsch	Low	Unclear	High	Low	Low
Joensuu	Low	Unclear	High	Low	Low
Schneider	Low	Unclear	High	Low	Low

Studienergebnisse:

- Our findings and meta-analysis results revealed that trastuzumab is effective in increasing OS (OS hazard ratio: -0.286 ± 0.049, 95%CI (-0.381, - 0.191)) and improving DFS (DFS hazard ratio: -0.419± 0.077, 95%CI (-0.569, -0.269)). The most serious but negligible side effect of trastuzumab is congestive heart failure
- OS

The results of the Cochran`s Q test revealed that the homogeneity between selected studies was appropriate (Cochran`s Q= 12.3437, I^2= 0.35%)

Table 2. The results of the meta-analysis of OS outcome

Study	$Ln(HR)$	$SE(Ln(HR))$	Confidence interval	Weight
B31	-0.4	0.17	(-0.733,-0.067)	8.16
BCIRG006	-0.46	0.13	(-0.715,-0.205)	13.95
Finher	-0.6	0.36	(-1.3,0.106)	1.82
Hera	-0.46	0.17	(-0.793,-0.127)	8.16
Noah	-0.48	0.3	(-1.07,0.108)	2.62
Pacs-04	0.24	0.32	(-0.387,0.867)	2.3
Goldhirsch	-0.274	0.079	(-0.429,-0.120)	37.96
Schneider	0.336	0.325	(-0.299,0.973)	2.24
Gianni	-0.162	0.102	(-0.362,0.037)	22.79
Overall effect	-0.286	0.049	(-0.381,-0.191)	
Directional Zero-Effect Test	$\chi^2 = 34.689,\ df = 1,\ P-value = 0.000$			

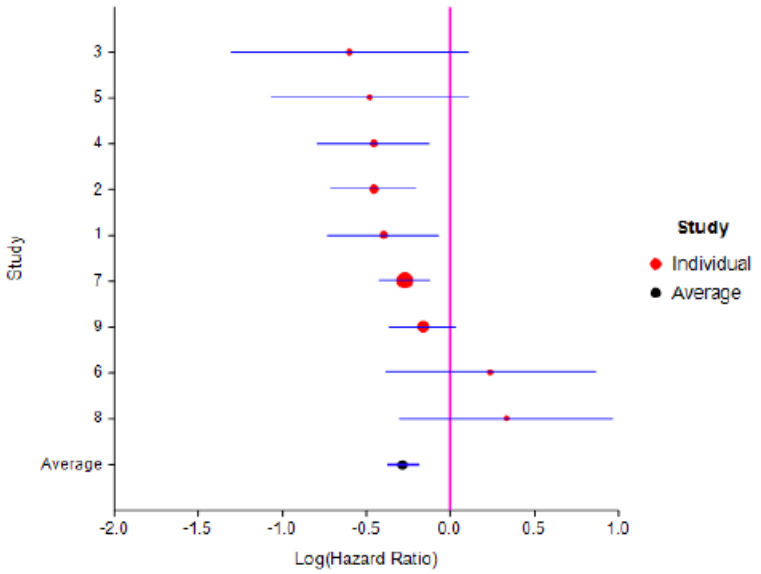


Fig. 3. Forest plot for meta-analysis of OS studies

DFS

The results of the Cochran`s Q test indicated that homogeneity was not met among the selected studies(Cochran`s Q= 32.9034, I^2= 0.69%).

Table 3. The results of meta-analysis of DFS outcome

Study	$Ln(HR)$	$SE(Ln(HR))$	Confidence interval	Weight
B31	-0.73	0.11	(-0.946,-0.514)	12.49
Bcirg006	-0.45	0.1	(-0.646,-0.254)	13.07
Buzdar	-2.27	1.11	(-4.44,-0.094)	0.462
Finher	-0.87	0.35	(-1.56,-0.184)	3.72
Hera	-0.46	0.09	(-0.636,-0.284)	13.65
Noah	-0.53	0.22	(-0.961,-0.099)	7.04
Pacs-04	-0.15	0.18	(-0.503,0.203)	8.72
Goldhirsch	-0.274	0.07	(-0.412,-0.137)	14.75
Joensuu	-0.892	0.271	(-1.423,-0.514)	5.51
Schneider	0.262	0.253	(-0.234,0.758)	5.93
Gianni	-0.274	0.07	(-0.412,-0.137)	14.75
Overall effect	-0.419	0.077	(-0.569,-0.269)	
Directional Zero-Effect Test	$\chi^2 = 116.915,\ df = 1,\ P-value = 0.000$			

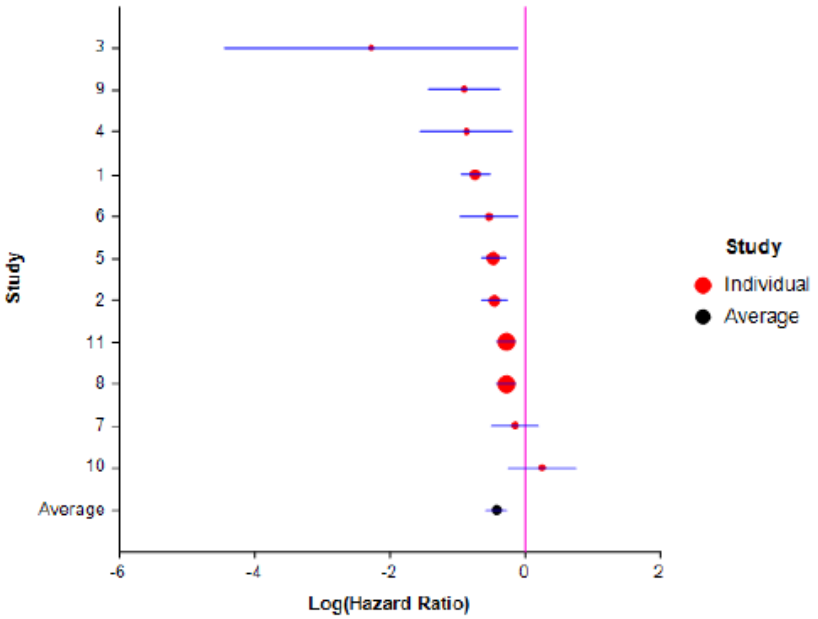


Fig. 5. Forest plot for meta-analysis of DFS studies

Anmerkung/Fazit der Autoren

The addition of trastuzumab as adjuvant therapy in early stages of BC in HER2 positive patients could increase OS and DFS of the patients effectively. The result of FinHer study encourage conducting further studies on this treatment protocol to manage BC.

Chen G et al., 2017 [7].

Clinical Value of Capecitabine-Based Combination Adjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled TrialsTitel des Reviews

Fragestellung

No consensus has been reached on the role of capecitabine-based combination adjuvant chemotherapy in EBC. This topic was intensely debated at the annual meeting of ASCO in 2016 and has attracted considerable attention. Accordingly, we systematically analyzed the existing evidence on the clinical value of capecitabine-based combination adjuvant chemotherapy in EBC.

Methodik

Population:

- Patients with operable, nonmetastatic BC
- adjuvant chemotherapy setting

Intervention:

capecitabine-based regimens

Komparator:

capecitabine-free regimens

Endpunkte:

sufficient efficacy and safety data for analysis.

Recherche/Suchzeitraum:

To identify potential articles, the Web of Science, Cochrane Library, PubMed, and annual conference proceedings, including the San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) and ASCO, were searched from the earliest record to December 2016.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane’s risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight RCTs that included 14,072 patients

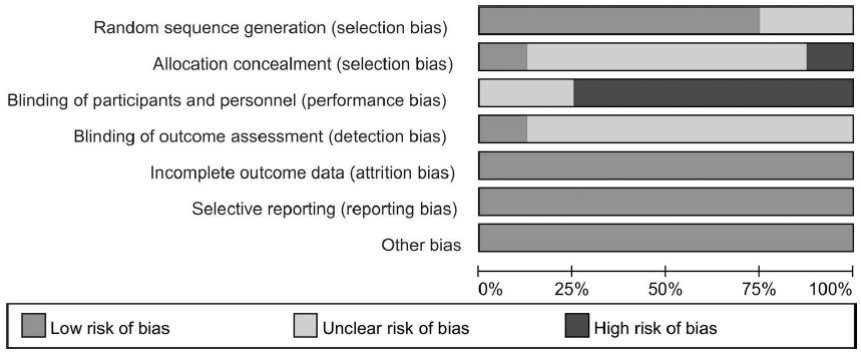
Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of the Included Studies

Study	Year	Location	No. of Patients	Trial Phase	Capecitabine Based	Capecitabine Free	Capecitabine Schedule (mg/m^2, Cycles)	Follow-Up (Median Years)
CBCSG-10[21]	2016	China	561	III	TX-XEC	T-FEC	1,000, 6	2.5
FinXX[20]	2016	Finland	1,495	III	TX-CEX	T-CEF	900, 6	10.3
GAIN[24]	2014	Germany	2,994	III	EC-TX	ETC/idd-ETC	1,000–1,250, 4	6.2
GEICAM/2003-10[19]	2015	Spain	1,384	III	ET-X	EC-T	1,250, 4	6.6
ICE II-GBC 52[23]	2015	Germany	391	II	nPX/PX	EC/CMF	1,000, 6	2
TACT2[22]	2014	UK	4,358	III	E-X	E-CMF	1,250, 4	5
USON 01062[18]	2015	USA	2,611	III	AC→TX	AC→T	825, 4	5
XH Zhang et al.[25]	2015	China	278	II	AX	AC	1,000, 4	4

T, docetaxel; X, Xeloda/capecitabine; E, epirubicin; F, fluorouracil; C, cyclophosphamide; ST, standard treatment; M, methotrexate; A, doxorubicin; idd, intense dose-dense; I, ibandronate; P, paclitaxel; nP, nab-paclitaxel.

Qualität der Studien:



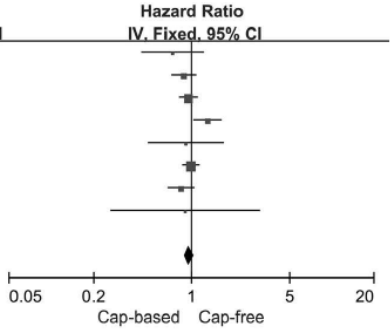
Studienergebnisse:

DFS und OS

a

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Cap-based Total	Cap-free Total	Weight	Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI
CBCSG-10	-0.3147	0.2622	273	288	2.4%	0.73 [0.44, 1.22]
FinXX	-0.1278	0.107	751	744	14.6%	0.88 [0.71, 1.09]
GAIN	-0.0513	0.0804	1496	1498	25.9%	0.95 [0.81, 1.11]
GEICAM/2003-10	0.2624	0.1186	715	669	11.9%	1.30 [1.03, 1.64]
ICE II-GBC 52	-0.0943	0.3188	193	198	1.6%	0.91 [0.49, 1.70]
TACT2	-0.0101	0.0741	2180	2178	30.4%	0.99 [0.86, 1.14]
USON 01062	-0.1744	0.1146	1307	1304	12.7%	0.84 [0.67, 1.05]
XH Zhang, et al	-0.1054	0.6276	139	139	0.4%	0.90 [0.26, 3.08]
Total (95% CI)			**7054**	**7018**	**100.0%**	**0.96 [0.89, 1.05]**

Heterogeneity: Chi² = 9.86, df = 7 (P = 0.20); I² = 29%
Test for overall effect: Z = 0.87 (P = 0.38)



b

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Cap-based Total	Cap-free Total	Weight	Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI
CBCSG-10	0.8654	0.5459	273	288	0.9%	2.38 [0.82, 6.93]
FinXX	-0.1744	0.1233	751	744	17.8%	0.84 [0.66, 1.07]
GAIN	-0.1625	0.1047	1496	1498	24.7%	0.85 [0.69, 1.04]
GEICAM/2003-10	0.1222	0.1624	715	669	10.3%	1.13 [0.82, 1.55]
ICE II-GBC 52	0.1655	0.4155	193	198	1.6%	1.18 [0.52, 2.66]
TACT2	0	0.091	2180	2178	32.6%	1.00 [0.84, 1.20]
USON 01062	-0.3857	0.1515	1307	1304	11.8%	0.68 [0.51, 0.92]
XH Zhang, et al	-0.8916	0.8104	139	139	0.4%	0.41 [0.08, 2.01]
Total (95% CI)			**7054**	**7018**	**100.0%**	**0.91 [0.82, 1.00]**

Heterogeneity: Chi² = 11.84, df = 7 (P = 0.11); I² = 41%
Test for overall effect: Z = 1.87 (P = 0.06)

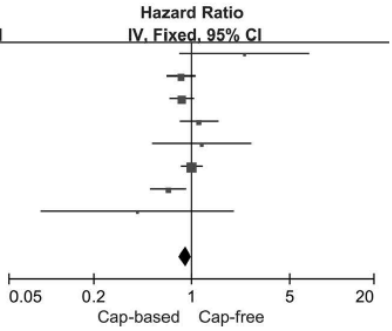


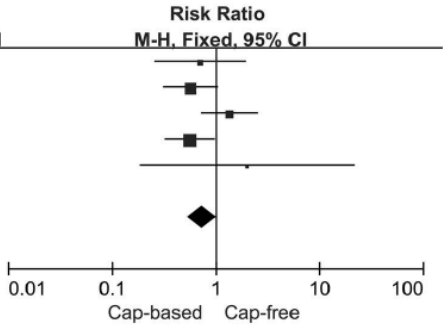
Figure 3. Capecitabine-based versus capecitabine-free combination adjuvant chemotherapy: (a) meta-analysis of disease-free survival (DFS) and (b) overall survival (OS).

Recurrence and distant metastasis

a

Study or Subgroup	Cap-based Events	Cap-based Total	Cap-free Events	Cap-free Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
CBCSG-10	6	273	9	288	9.9%	0.70 [0.25, 1.95]
FinXX	16	751	28	744	31.8%	0.57 [0.31, 1.04]
GEICAM/2003-10	23	715	16	669	18.7%	1.35 [0.72, 2.52]
USON 01062	19	1307	34	1304	38.5%	0.56 [0.32, 0.97]
XH Zhang, et al	2	139	1	139	1.1%	2.00 [0.18, 21.80]
Total (95% CI)		**3185**		**3144**	**100.0%**	**0.74 [0.54, 1.01]**
Total events	66		88			

Heterogeneity: Chi² = 5.88, df = 4 (P = 0.21); I² = 32%
Test for overall effect: Z = 1.88 (P = 0.06)



b

Study or Subgroup	Cap-based Events	Cap-based Total	Cap-free Events	Cap-free Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
CBCSG-10	16	273	26	288	6.2%	0.65 [0.36, 1.18]
FinXX	128	751	136	744	33.7%	0.93 [0.75, 1.16]
GEICAM/2003-10	108	715	88	669	22.4%	1.15 [0.88, 1.49]
USON 01062	115	1307	145	1304	35.8%	0.79 [0.63, 1.00]
XH Zhang, et al	6	139	7	139	1.7%	0.86 [0.30, 2.49]
Total (95% CI)		**3185**		**3144**	**100.0%**	**0.91 [0.80, 1.04]**
Total events	373		402			

Heterogeneity: Chi² = 5.71, df = 4 (P = 0.22); I² = 30%
Test for overall effect: Z = 1.39 (P = 0.17)

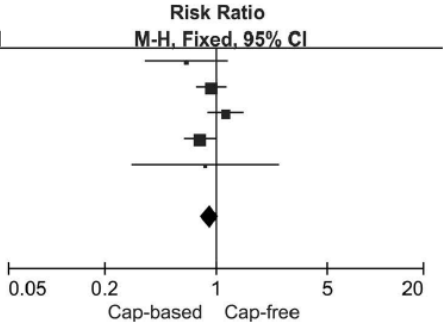


Figure 4. Capecitabine-based versus capecitabine-free combination adjuvant chemotherapy: (a) meta-analysis of local recurrence and b) distant metastasis.

Breast specific survival

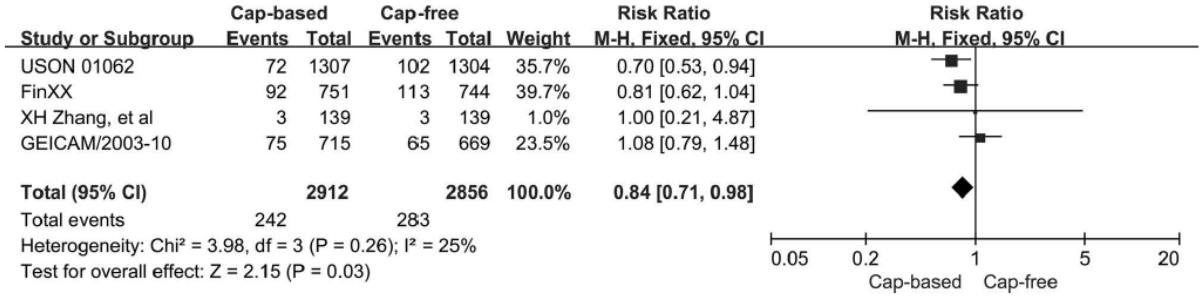


Figure 5. Capecitabine-based versus capecitabine-free combination adjuvant chemotherapy: meta-analysis of breast cancer-specific survival.

Figure 6. Capecitabine-based versus capecitabine-free combination adjuvant chemotherapy: meta-analysis of the subgroups based on hormone receptor (HR) and HER2 status.

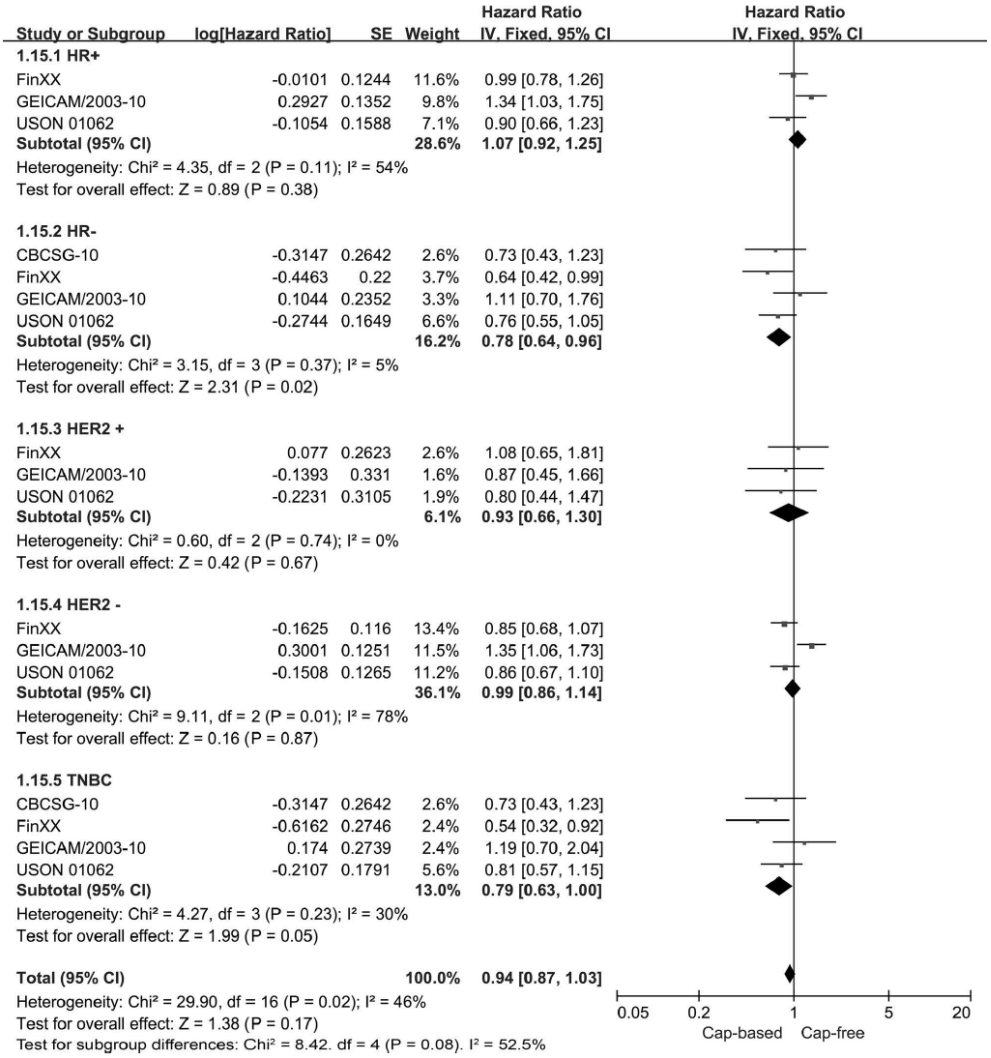
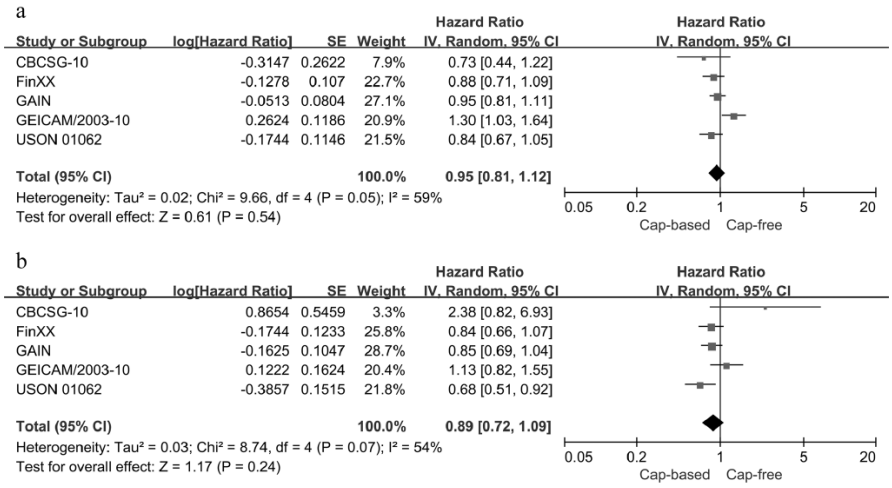


Figure 9. Capecitabine-based versus capecitabine-free combination adjuvant chemotherapy: (a) meta-analysis of DFS and (b) OS in an anthracycline-/taxane-based adjuvant setting



AE

Table 2. Outcomes of Grades 3–5 Drug-Related Adverse Events for Capecitabine-Based Versus Capecitabine-Free Combination Adjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer

Grades 3–5 AEs	No. of Studies	Capecitabine Based *n/N*	Capecitabine Free *n/N*	OR [95% CI]	*p*
Hematologic					
Neutropenia	7	1,977/4,839	2,460/4,836	0.53 (0.31–0.91)	0.02
Febrile neutropenia	5	321/4,507	323/4,499	0.98 (0.54–1.79)	0.94
Anemia	3	56/2,972	92/3,001	0.61 (0.43–0.85)	0.03
Thrombocytopenia	4	44/2,706	11/2,725	3.39 (0.67–17.17)	0.14
Gastrointestinal					
Nausea	5	111/2,632	117/2,671	0.96 (0.73–1.25)	0.76
Vomiting	6	120/3,343	159/3,338	0.74 (0.58–0.94)	0.01
Diarrhea	6	224/3,343	89/3,338	2.77 (1.64–4.67)	0.0001
Others					
HFS	7	672/4,839	80/4,836	13.47 (6.96–26.07)	<0.001
Fatigue	5	311/3,204	309/3,199	1.05 (0.79–1.39)	0.76
Mucositis	5	208/3,204	115/3,199	2.24 (1.17–4.30)	0.02
Myalgia	5	72/3,204	181/3,199	0.42 (0.23–0.76)	0.004

AEs, adverse events; HFS, hand–foot syndrome.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Capecitabine-based combination adjuvant chemotherapy might provide some BCSS benefit compared with capecitabine-free regimens in EBC, but the absolute survival gain is small, and the survival benefit appears to be restricted to patients with HR− EBC, which may indicate a target population for capecitabine-based combination adjuvant chemotherapy.

Xin Y et al., 2016 [47].

Effects of lapatinib or trastuzumab, alone and in combination, in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

A meta-analysis

of all relevant published randomized, controlled trials (RCTs) was performed to compare the efficiency and safety of lapatinib and trastuzumab, alone or in combination, administered with neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer

Methodik

Population:

- pathologically confirmed breast cancer and HER2 positivity
- patients aged over 18 years
- chemotherapy tolerance,
- expected lifetime of more than 3 months

Intervention:

- trastuzumab with lapatinib or trastuzumab

Komparator:

- combination therapy

Endpunkte:

- Several outcomes were measured: pCR, neutropenia, diarrhea, dermatologic toxicity, and congestive heart failure (CHF). pCR was defined as the absence of any invasive component in the resected breast specimen. Adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 3.0. The number of patients with grade 3–4 adverse events was determined from the articles. Disagreement regarding data extraction was resolved by discussion and consensus among the investigators.

Recherche/Suchzeitraum:

- The search strategy consisted of a systematic review of the literature for RCTs over the last 5 years in any language in the Wanfang Data, PubMed, the Cochrane Library, Medline, and EBSCO databases. The publication time searched was from March 2011 to March 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 (n= 2350)

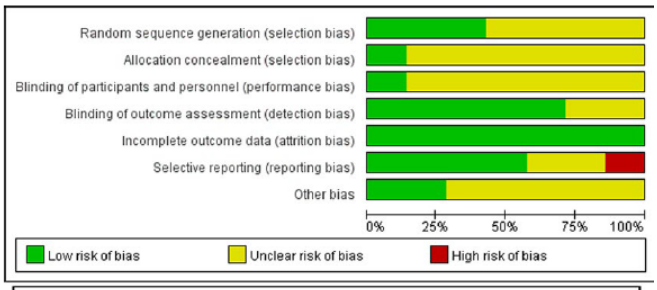
Charakteristika der Population:

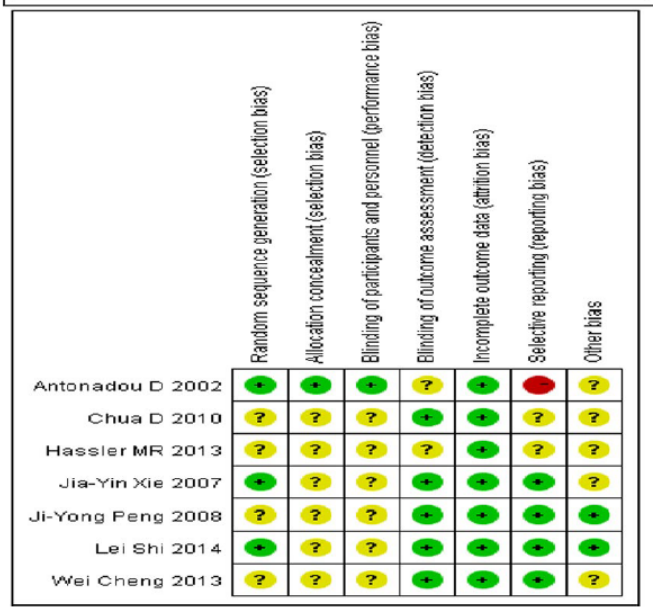
- Of these patients, 837 received lapatinib, 913 received trastuzumab, and 555 received the combination therapy. Each RCT applied different modes of neoadjuvant therapy and different
- doses of experimental drugs. Table 1 presents the characteristics of the RCTs.

Table 1. Characteristics of the eight RCTs (L: lapatinib; T: trastuzumab).

Author	Phase	Groups	No. of patients per group	Neoadjuvant anti-HER2 therapy	Duration of anti-HER2 therapy
Bonnefoi H (17)	II	L	22	1000mg daily	12weeks
		T	53	4mg/kg → 2mg/kg weekly	12weeks
		L+T	50	L:1000mg daily + T:2mg/kg weekly	12weeks
Baselga J (18)	III	L	154	1500mg daily	18weeks
		T	149	4mg/kg → 2mg/kg weekly	18weeks
		L+T	152	L:1000mg daily + T:2mg/kg weekly	18weeks
Untch M (15)	III	L	308	1250mg daily	24weeks
		T	307	8mg/kg → 6mg/kg every 3 weeks	24weeks
GuarneriV (3)	II	L	38	1500mg daily	26weeks
		T	36	4mg/kg → 2mg/kg weekly	26weeks
		L+T	45	L:1000mg daily + T:2mg/kg weekly	26weeks
Robidoux A (6)	III	L	171	1250mg daily	16weeks
		T	177	4mg/kg → 2mg/kg weekly	16weeks
		L+T	171	L:750mg daily + T:2mg/kg weekly	16weeks
Holmes FA (19)	II	L	26	1250mg daily	26weeks
		T	29	4mg/kg → 2mg/kg weekly	26weeks
		L+T	23	L:750mg daily + T:2mg/kg weekly	26weeks
Carey L (16)	III	L	64	1500mg daily	16weeks
		T	118	4mg/kg → 2mg/kg weekly	16weeks
		L+T	117	L:1000mg daily + T:2mg/kg weekly	16weeks
Alba E (20)	II	L	52	1250mg daily	12weeks
		T	50	8mg/kg → 6mg/kg every 3 weeks	12weeks

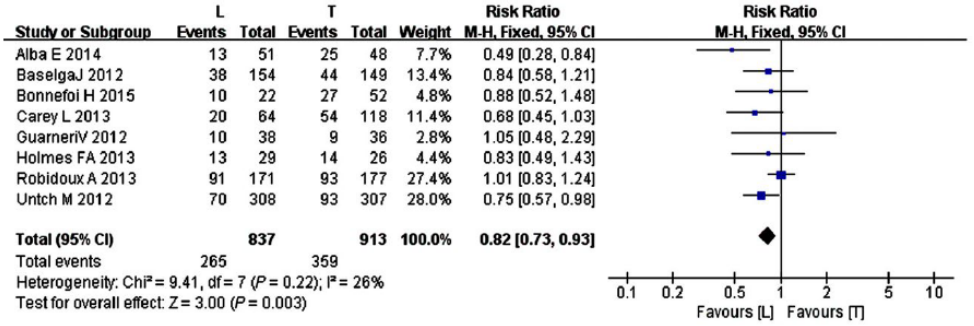
Qualität der Studien:

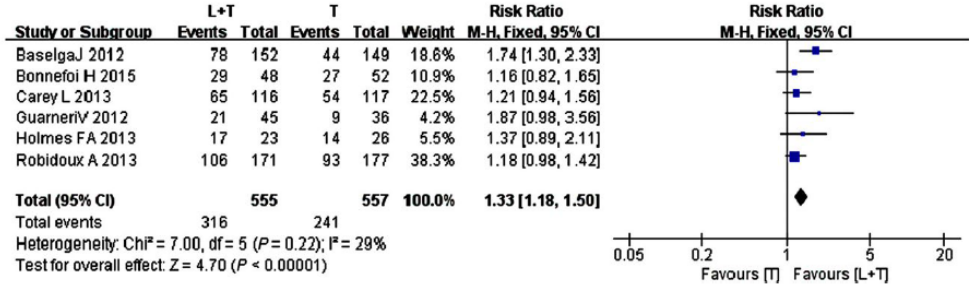




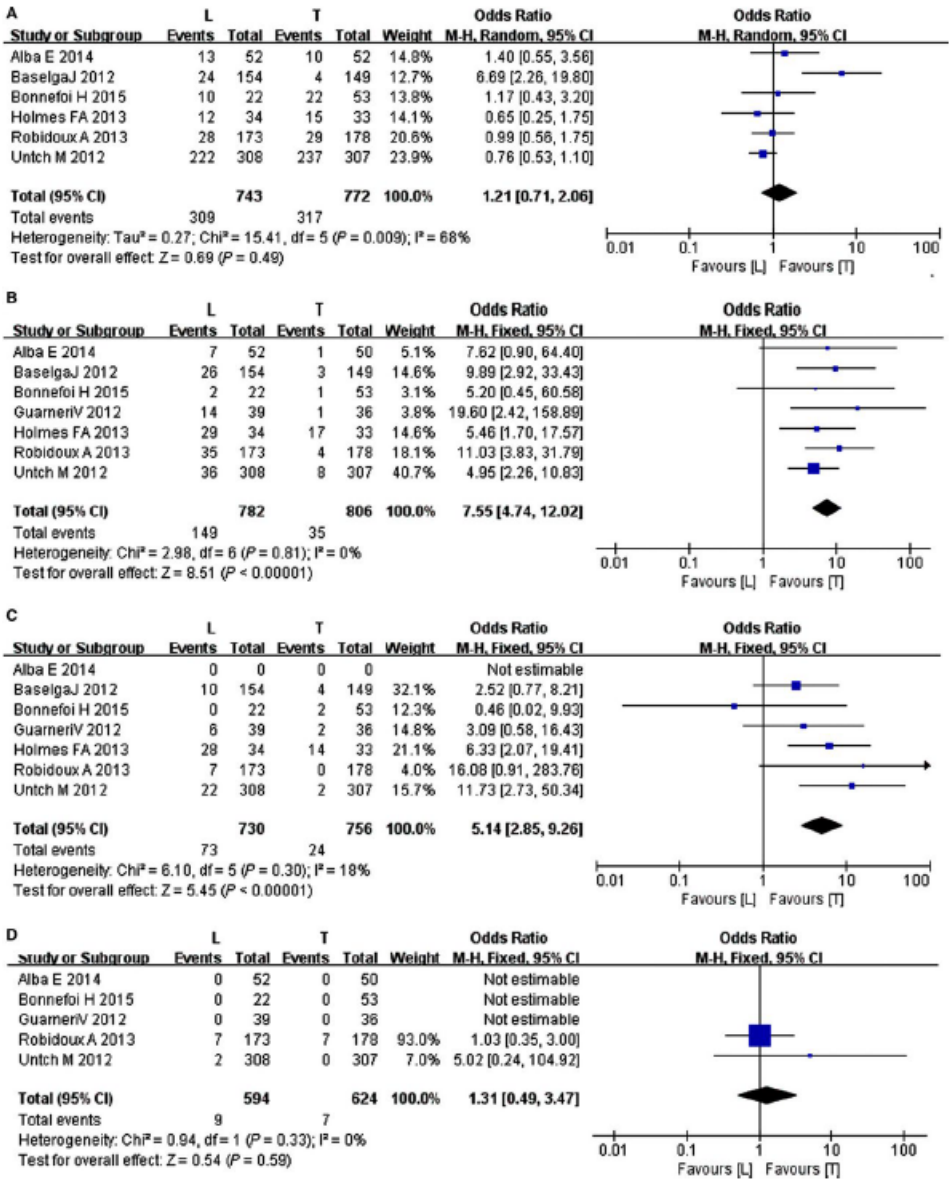
Studienergebnisse:

- pCR


L
T
Risk Ratio
Risk Ratio
Study or Subgroup Events Total Events Total Weight M-H, Fixed, 95% CI
M-H, Fixed, 95% CI
Alba E 2014 13 51 25 48 7.7% 0.49 [0.28, 0.84]
BaselgaJ 2012 38 154 44 149 13.4% 0.84 [0.58, 1.21]
Bonnefoi H 2015 10 22 27 52 4.8% 0.88 [0.52, 1.48]
Carey L 2013 20 64 54 118 11.4% 0.68 [0.45, 1.03]
GuarneriV 2012 10 38 9 36 2.8% 1.05 [0.48, 2.29]
Holmes FA 2013 13 29 14 26 4.4% 0.83 [0.49, 1.43]
Robidoux A 2013 91 171 93 177 27.4% 1.01 [0.83, 1.24]
Untch M 2012 70 308 93 307 28.0% 0.75 [0.57, 0.98]
Total (95% CI) 837 913 100.0% 0.82 [0.73, 0.93]
Total events 265 359
Heterogeneity: Chi² = 9.41, df = 7 (P = 0.22); I² = 26%
Test for overall effect: Z = 3.00 (P = 0.003)
0.1 0.2 0.5 1 2 5 10
Favours [L] Favours [T]


L+T
T
Risk Ratio
Risk Ratio
Study or Subgroup Events Total Events Total Weight M-H, Fixed, 95% CI
M-H, Fixed, 95% CI
BaselgaJ 2012 78 152 44 149 18.6% 1.74 [1.30, 2.33]
Bonnefoi H 2015 29 48 27 52 10.9% 1.16 [0.82, 1.65]
Carey L 2013 65 116 54 117 22.5% 1.21 [0.94, 1.56]
GuarneriV 2012 21 45 9 36 4.2% 1.87 [0.98, 3.56]
Holmes FA 2013 17 23 14 26 5.5% 1.37 [0.89, 2.11]
Robidoux A 2013 106 171 93 177 38.3% 1.18 [0.98, 1.42]
Total (95% CI) 555 557 100.0% 1.33 [1.18, 1.50]
Total events 316 241
Heterogeneity: Chi² = 7.00, df = 5 (P = 0.22); I² = 29%
Test for overall effect: Z = 4.70 (P < 0.00001)
0.05 0.2 1 5 20
Favours [T] Favours [L+T]

- AE



igure 5. Forest plot of the adverse events for lapatinib and trastuzumab: (A) neutropenia, (B) diarrhea, (C) dermatologic toxicity, (D) congestive heart ailure.

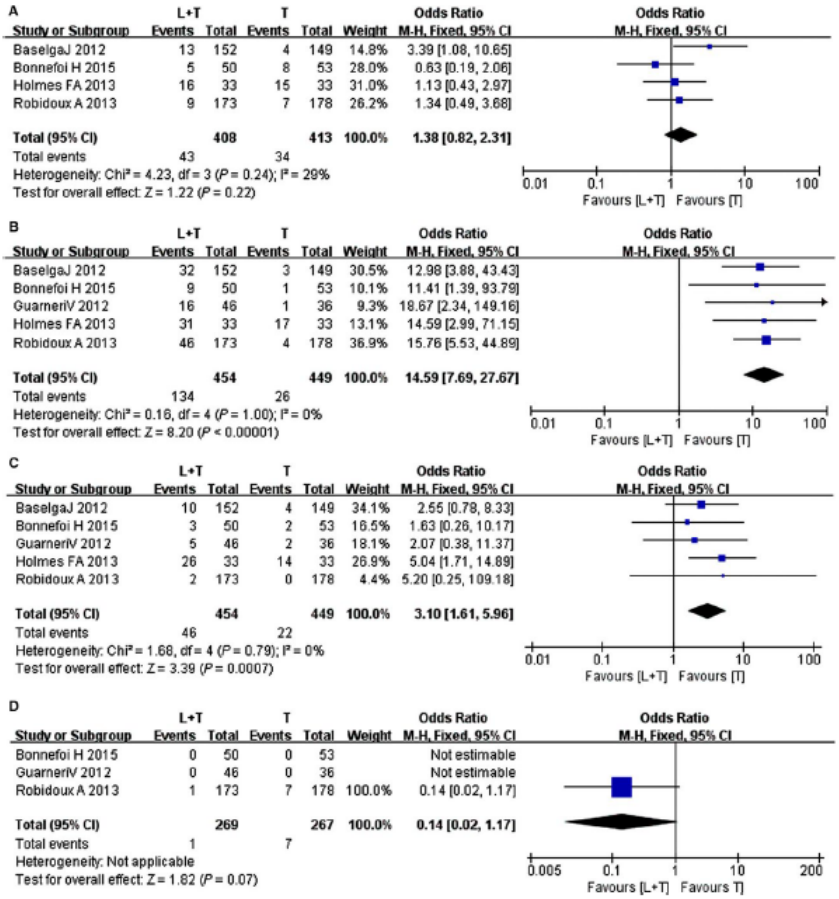


Figure 6. Forest plot of the adverse events for trastuzumab and combination therapy: (A), neutropenia, (B) diarrhea, (C) dermatologic toxicity, (D) congestive heart failure.

A significant difference was found between lapatinib and trastuzumab for pCR (RR = 0.82, 95% CI: 0.73–0.93; Z = 3.00; P = 0.003). In six studies, a significant difference was found between trastuzumab and combination therapy for pCR (RR = 1.33, 95% CI: 1.18–1.50; Z = 4.70; P < 0.00001), diarrhea (RR = 14.59, 95% CI: 7.69–27.67; Z = 8.20; P < 0.00001), and dermatologic toxicity (RR = 3.10, 95% CI: 1.61–5.96; Z = 3.39; P = 0.007), but none was found for neutropenia (RR = 1.38, 95% CI: 0.82–2.31; Z = 1.22; P = 0.22) or CHF (RR = 0.14, 95% CI: 0.02–1.17; Z = 1.02; P = 0.07)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Combination therapy compared to trastuzumab alone increases the pCR rate of HER2-positive breast cancer patients with no additional cardiac events. Trastuzumab, which is still the first-line therapy in breast cancer, increases the pCR rate more than lapatinib.

Clavvarezza M et al., 2016 [10].

Dual Block with Lapatinib and Trastuzumab Versus Single-Agent Trastuzumab Combined with Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment of HER2-Positive Breast Cancer: A Meta-analysis of Randomized Trials

Fragestellung

(Neo)adjuvant treatment with chemotherapy plus trastuzumab reduces recurrence and death risk in HER2-positive (HER2þ) breast cancer. Randomized trials assessed HER2 dual block

by adding lapatinib to trastuzumab and chemotherapy in the neoadjuvant setting using pathologic complete response (pCR) as the outcome measure. We conducted ametaanalysis of randomized trials testing neoadjuvant dual block with lapatinib and trastuzumab versus trastuzumab alone in HER2+ breast cancer.

Methodik

Population:

- neoadjuvant treatment of HER2þ breast cancer

Intervention:

- HER2 dual block with trastuzumab plus lapatini

Komparator:

- single-agent trastuzumab, all arms combined with chemotherapy

Endpunkte:

- primary endpoint: pCR
  pathologic complete response (pCR) rate as surrogate biomarker

Recherche/Suchzeitraum:

- Studies were identified by searching Medline (PubMed), ISI Web of Science (Science Citation Index Expanded), Embase, and the Cochrane library, by examining the reference lists of published studies, review articles, and editorials and by hand-searched reports from the following major cancer associations/symposia reports: American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society of Medical Oncology (ESMO), San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)
- published through March 30, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

6 (n= 1155)

Charakteristika der Population:

483 (41.8%) were hormone receptor–negative, 672 (58.2%) hormone receptor–positive, 534 (46.2%) received taxanes alone, and 621 (53.8%) anthracyclines plus taxanes or the docetaxel–carboplatin regimen.

Table 1. Characteristics of the identified studies in the meta-analysis

Trial	Chemo	HER2 therapy	*N*	*N* HoRe−	*N* HoRe+	% pCR All	% pCR HoRe−	% pCR HoRe+	% Difference All	% Difference HoRe−	% Difference HoRe+
Taxane-alone											
NEOALTTO[a]	wP ×12	L + T	152	75	77	51%	61%	42%	22%	25%	19%
		T	149	74	75	29%	36%	23%			
CALGB 40601[a]	wP ×16	L + T	116	47	69	56%	79%	41%	10%	25%	0%
		T	117	48	69	46%	54%	41%			
Polychemotherapy											
NSABP B-41[a]	AC ×4 – wP ×12	L + T	171	63	108	62%	73%	56%	10%	8%	9%
		T	177	55	122	52%	65%	47%			
EORTC 10054[a]	D ×3 – FEC ×3	L + T	48	25	23	60%	68%	52%	8%	16%	0%
		T	52	25	27	52%	52%	52%			
TRIO-US B07[b]	DCa ×6	L + T	58	24	34	52%	67%	40%	5%	10%	0%
		T	34	14	20	47%	57%	40%			
CHERLOB[b]	wP ×12 – FEC ×4	L + T	45	UNK		46%	UNK		21%	UNK	
		T	36	UNK		25%					

Abbreviations: D, docetaxel every 3 weeks; wP, weekly paclitaxel; AC, doxorubicin-cyclophosphamide; DCa, docetaxel–carboplatin; FEC, fluorouracil–epirubicin–cyclophosphamide; T, trastuzumab; L, lapatinib; HoRe−, hormone receptor negative; HoRe+, hormone receptor positive; UNK, unknown.
[a]pCR: ypT0/is.
[b]pCR: ypT0/is and ypN0.

Qualität der Studien:

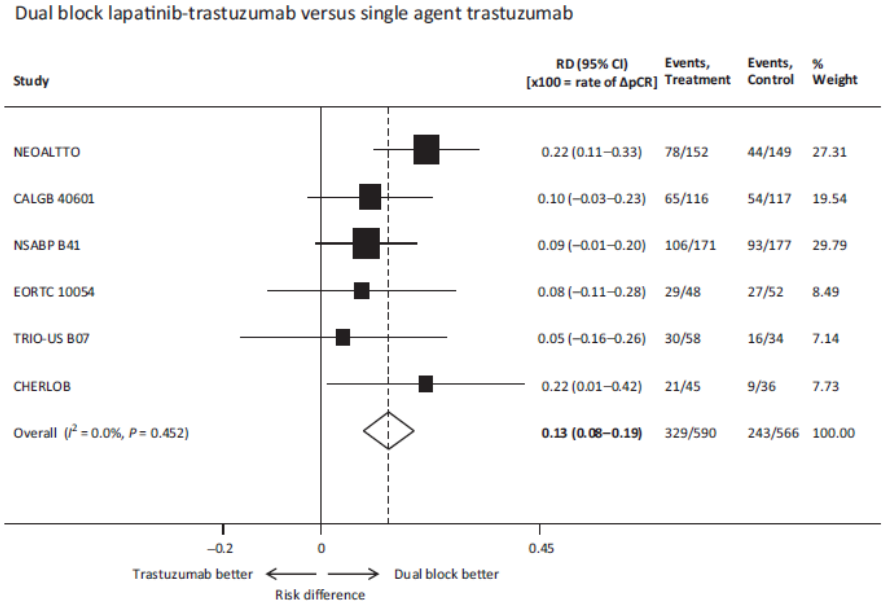
Supplementary Table S1. Results of assessment risk of bias, based on the domain-based evaluation of the Cochrane risk of bias tool*. Low, unclear, and high risk of bias are the 3 possible judgments for each item considered of each of the study assessed

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation sequence concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective outcome reporting (reporting bias)	Other potential sources of bias
NEOALTTO[39]	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CALGB 40601[40]	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
NSABP B-41[41]	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
EORT C10054[42]	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk
TRIO-US B07[43]	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Unclear risk
CHERLOB[44]	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

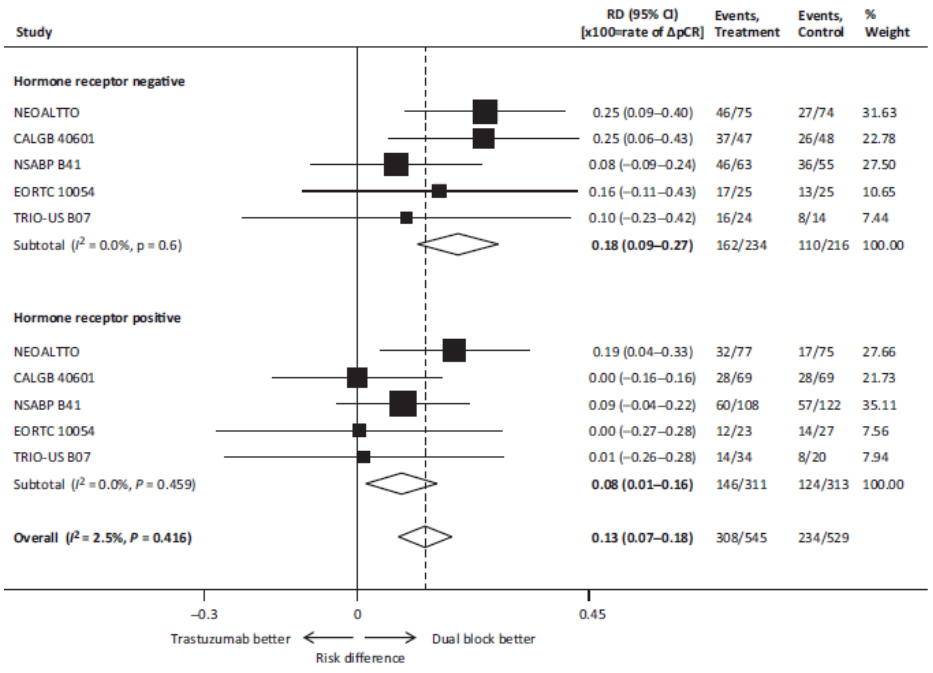
*Reference: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

Studienergebnisse:

pCR rate by dual block versus single-agent trastuzumab in HER2þ breast cancer women in the neoadjuvant setting: overall effect.



Subgroup analysis by hormone receptor status (negative vs. positive), $P_{interaction}$ = 0.157.



Anmerkung/Fazit der Autoren

On the basis of DpCR data, the dual block with trastuzumab and lapatinib plus chemotherapy is a very active treatment only in HER2þ and hormone receptor–negative breast cancer treated with taxane monochemotherapy.

Kommentare zum Review

Das SR untersuchte lediglich pCR als Endpunkt. Es ist unklar, ob pCR einen validierten patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Hier dargestellt sind nur die Gesamtergebnisse und die Subgruppenergebnisse nach HER2-Status. Andere Subgruppenauswertungen sind in dieser Synopse nicht abgebildet.

Chen Z-L et al., 2016 [9].

The efficiency and safety of trastuzumab and lapatinib added to neoadjuvant chemotherapy in Her2-positive breast cancer patients: a randomized meta-analysis

Fragestellung

The addition of human epidermal growth factor receptor 2 (Her2) therapies to neoadjuvant chemotherapy (NAC) during treatment of Her2-positive breast cancer has been proposed as an effective way to improve the prognosis. However, the treatment outcomes of adding trastuzumab, lapatinib, or both to NAC were not unequivocal in randomized clinical trials.

The main objective was to evaluate the efficiency and safety of trastuzumab and lapatinib added to NAC for treatment of Her2-positive breast cancer.

Methodik

Population:

Her2-positive operable breast cancer

Intervention/ Komparator:

NAC with trastuzumab, lapatinib, or both

Endpunkte:

- The main objective of this analysis was to determine the pCR rate after adding trastuzumab, lapatinib, or both to NAC, to estimate the efficacy of different methods in anti-Her2 therapy. Two definitions of pCR were used in the included studies, no invasive tumors in breast only, or in breast and axillary nodes. We therefore adopted both as the endpoints.
- Other objectives, such as evaluating the safety of the drug, the influence of HR status, comparing the clinical responses, and the rates of breast conservation were also included.

Recherche/Suchzeitraum:

k.A.

Qualitätsbewertung der Studien:

Jadad scoring

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

8 (n= 2349)

Table 1 Baseline characteristics of the eight clinical trials

Clinical trial	Recruitment period	No of patients	Her2 status	Chemotherapy	Arms	HR status (no of patients)		Anti-Her2 therapy
						Positive	Negative	
CHER-LOB[13]	August 2006–November 2010	121	IHC 3+ or FISH +	Weekly P 12 weeks→FEC ×4 (every 3 weeks), totally 26 weeks	T group	21	15	T 4 mg/kg→2 mg/kg once weekly
					L group	24	15	L 1,500 mg orally daily
					T+L group	28	18	T 4 mg/kg→2 mg/kg + L 1,000 mg orally daily
EORTC 10054[9]	October 2010–January 2013	128	IHC 3+/2+and FISH +, or FISH + only	Doc ×3 weekly→FEC ×3 (every 3 weeks)	T group	27	26	T 4 mg/kg→2 mg/kg once weekly
					L group	15	8	L 1,000 mg orally daily
					T+L group	25	26	T 4 mg/kg→2 mg/kg + L 1,000 mg orally daily
Holmes et al[23] (2013)	August 2007–February 2010	100	IHC 3+ or FISH (ratio >2.2)	FEC ×4 (every 3 weeks)→ weekly P 12 weeks	T group	15	18	T 4 mg/kg→2 mg/kg once weekly
					L group	14	20	L 1,500 mg→1,250 mg orally daily
					T+L group	20	13	T 4 mg/kg→2 mg/kg + L 1,000 mg orally daily
GEICAM[11]	February 2009–October 2010	102	IHC 3+ or FISH +	EC ×4→doc ×4 weekly	T group	30	20	T 8 mg/kg→6 mg/kg once weekly
					L group	31	21	L 1,250 mg orally daily
GeparQuinto, GBG44[12]	November 2007–July 2010	614	HercepTest or in-situ hybridization (ratio ≥2.0)	EC ×4→doc ×4 weekly	T group	170	137	T 8 mg/kg→6 mg/kg once weekly
					L group	171	137	L 1,250 mg orally daily
NeoALTTO[14]	January 2008–May 2010	455	IHC 3+ or FISH +	Weekly P 12 weeks	T group	75	74	T 4 mg/kg→2 mg/kg once weekly
					L group	80	774	L 1,500 mg orally daily
					T+L group	77	75	T 4 mg/kg→2 mg/kg + L 1,000 mg orally daily
NSABP[24]	July 2007–June 2011	524	FISH or CISH, or IHC 3+	AC ×4→weekly P	T group	122	59	T 4 mg/kg→2 mg/kg once weekly
					L group	101	73	L 1,500 mg→1,000 mg orally daily
					T+L group	108	66	T 4 mg/kg→2 mg/kg + L 1,000 mg orally daily
CALGB 40601[7]	December 2008–February 2012	305	IHC 3+ or FISH +	Weekly P 16 weeks	T group	70	48	T 4 mg/kg→ 2 mg/kg once weekly
					L group	37	27	L 1,500 mg orally daily
					T+L group	69	48	T 4 mg/kg→ 2 mg/kg + L 1,000 mg orally daily

Abbreviations: AC, doxorubicin-cyclophosphamide; CISH, chromogenic in situ hybridization; doc, docetaxel; EC, epirubicine–cyclophosphamide; FEC, fluorouracil–epirubicine–cyclophosphamide; FISH, fluorescent in situ hybridization; Her2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; kg, kilogram; L, lapatinib; mg, milligram; No, number; P, paclitaxel; T, trastuzumab; HR, hormone receptor.

Qualität der Studien:

Table 2 The Jadad scale

Clinical trials	CHER-LOB[13]	EORTC 10054[10]	Holmes et al[23]	GEICAM[11]	GeparQuinto, GBG44[12]	NeoALTTO[14]	NSABP[24]	CALGB 40601[27]
Randomization	2	2	2	1	2	2	2	1
Concealment of allocation	2	2	0	0	2	2	2	0
Double blinding	2	2	2	2	2	2	2	2
Withdrawals and dropouts	0	1	1	1	1	1	1	1
Jadad score[a]	6	7	5	4	7	7	7	4

Notes: [a]Methodological quality of meditative movements studies reviewed using Jadad scoring criteria. Total score is 7. Scores 1–3 considered as low quality; Scores 4–7 considered as high quality.

Studienergebnisse:

Figure 2 Forest plots of **pCR rates**: trastuzumab versus lapatinib, defined as no invasive disease in the breast only (A) or no invasive disease in the breast and lymph nodes (B).

Abbreviations: CI, confidence interval; df, degrees of freedom; M–H, Mantel–Haenszel; pCR, pathologically complete response.

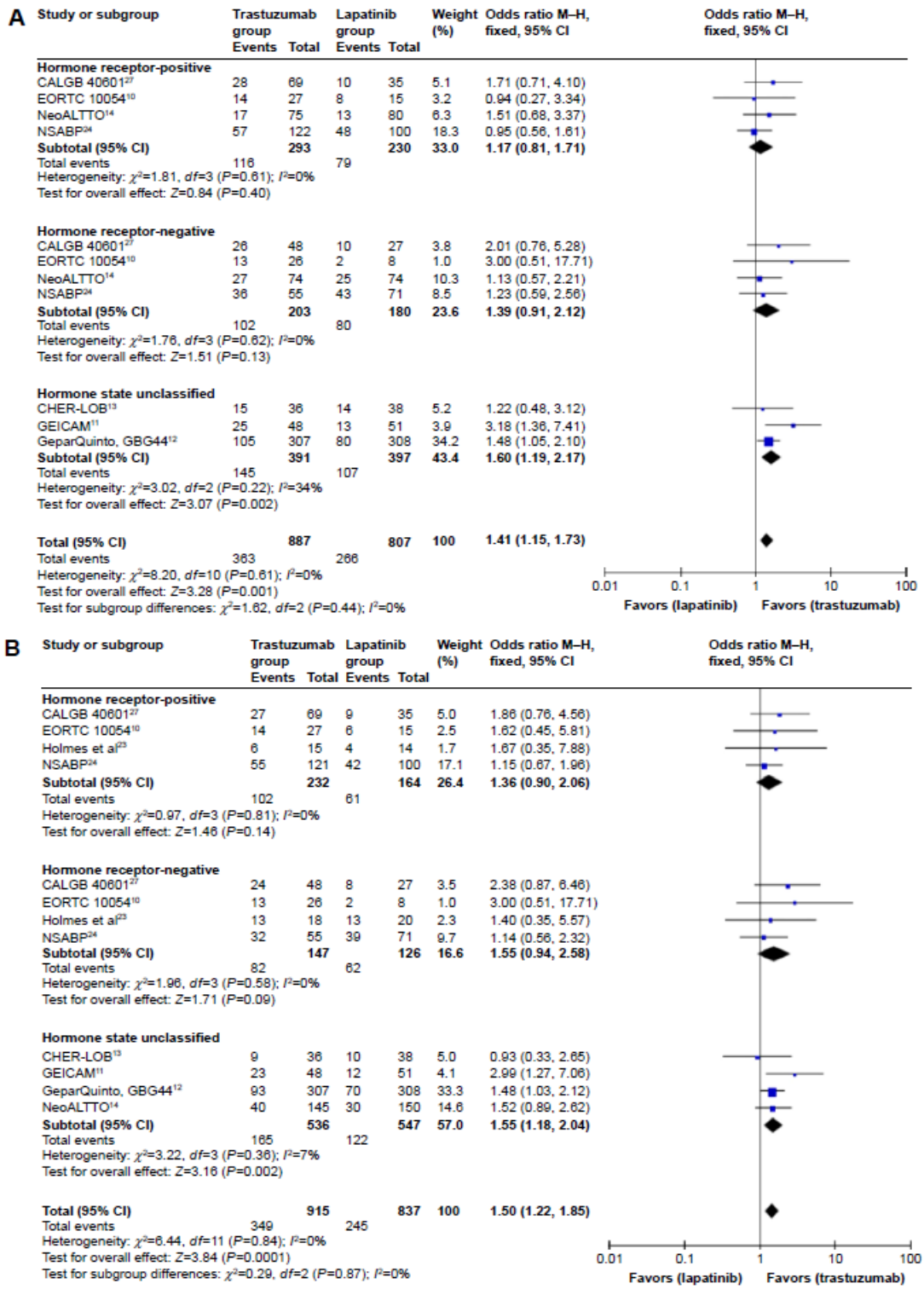


Figure 3 Forest plots of **pCR rates**: combination versus trastuzumab, defined as no invasive disease in the breast only (A) or no invasive disease in the breast and lymph nodes (B).

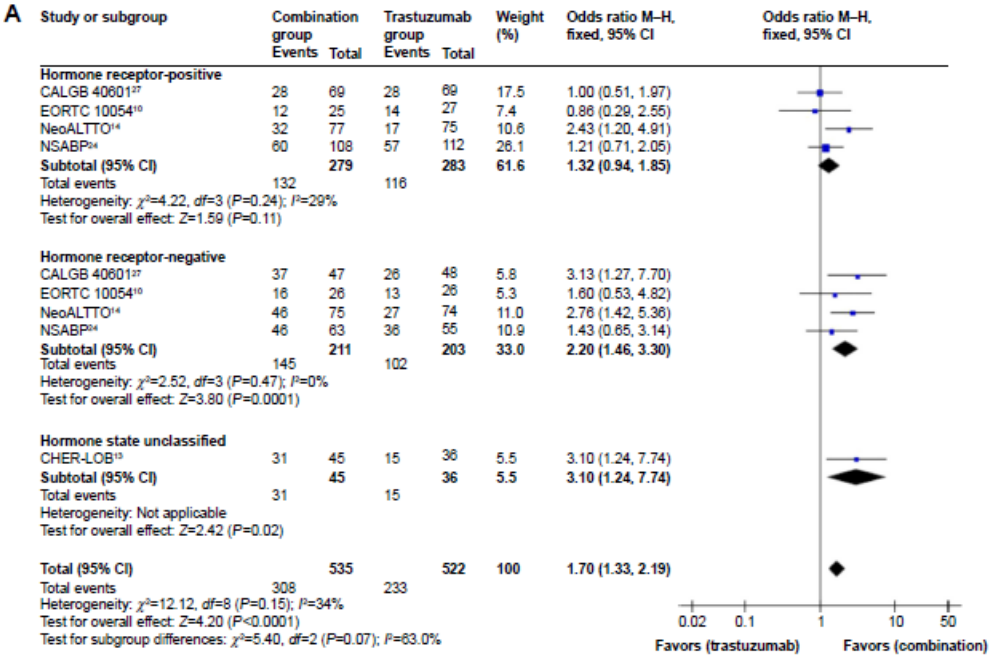


Figure 4 Forest plots of clinical **complete response rates**: trastuzumab versus lapatinib (A); combination versus trastuzumab (B).

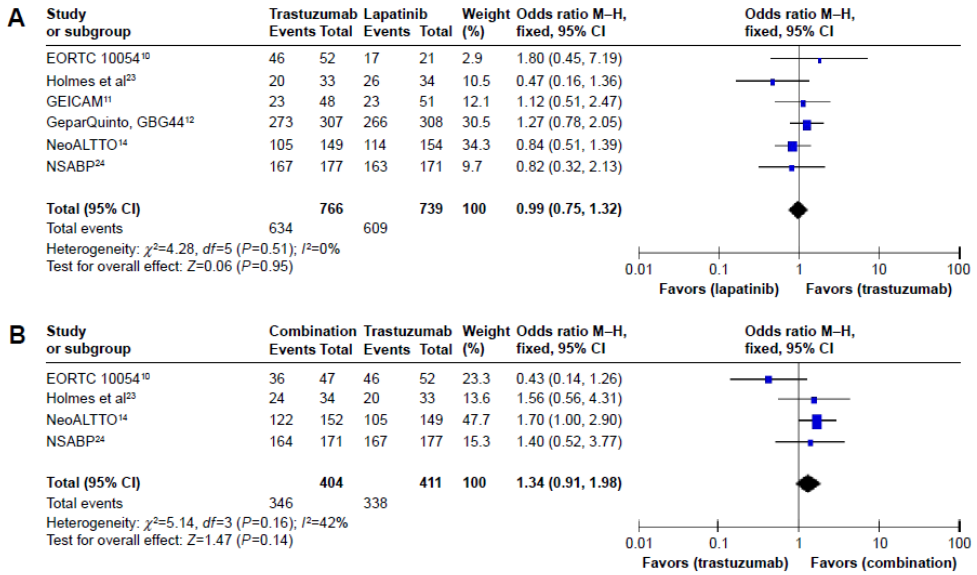
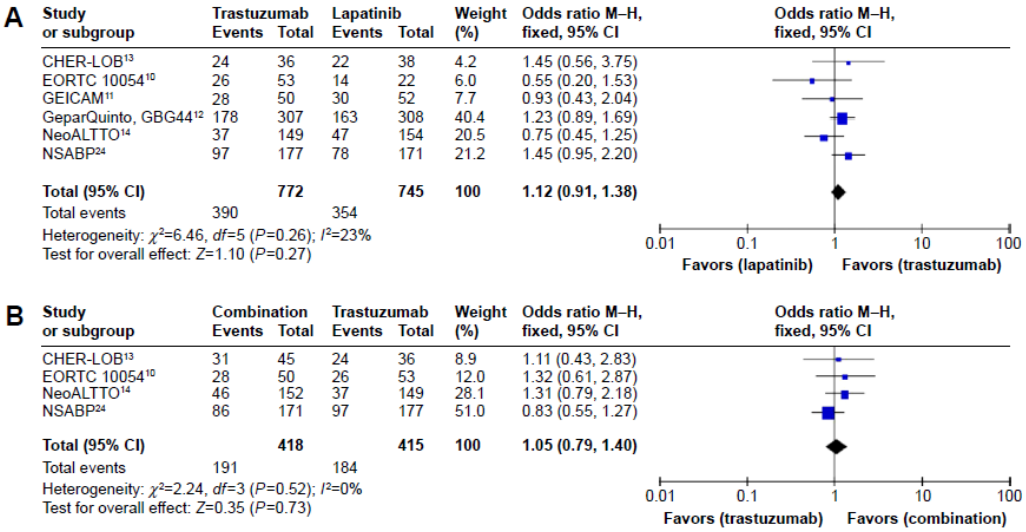


Figure 5 Forest plots of the **rate of breast conservation**: trastuzumab versus lapatinib (A); combination versus trastuzumab (B).



AE

Table 3 Selected toxic effects in the trastuzumab group and lapatinib group

Toxic effect	Studies	Participants	Odds ratio (M–H, fixed, 95% CI)
Diarrhea	8	1,769	0.11* (0.07, 0.18)
Other digestive tract symptoms	6	1,284	0.92 (0.59, 1.44)
Febrile neutropenia	5	1,289	0.85 (0.54, 1.34)
Neutropenia	7	1,694	0.90 (0.69, 1.15)
Hepatic	8	1,769	0.60* (0.39, 0.92)
Skin disorder	7	1,703	0.14* (0.08, 0.26)
CHF	3	1,041	0.76 (0.29, 2.03)
Hemoglobin	4	1,107	0.93 (0.57, 1.50)
LVSD	4	1,143	1.66 (0.98, 2.81)
Fatigue	5	1,218	0.83 (0.55, 1.26)
Dehydration	2	417	0.25 (0.03, 2.24)
Infection and inflammation	6	1,284	0.52* (0.29, 0.94)
Neuropathy sensory	5	1,298	0.69 (0.36, 1.31)
Dyspnea	3	492	1.27 (0.34, 4.71)

Note: *$P<0.05$.
Abbreviations: CHF, congestive heart failure; CI, confidence interval; LVSD, left ventricular systolic dysfunction; M–H, Mantel–Haenszel.

Table 4 Selected toxic effects in the combination group and trastuzumab group

Toxic effect	Studies	Participants	Odds ratio (M–H, fixed, 95% CI)
Diarrhea	6	1,135	14.38* (8.02, 25.78)
Other digestive tract symptoms	4	599	2.11* (1.17, 3.82)
Febrile neutropenia	4	517	0.92 (0.46, 1.85)
Neutropenia	5	1,053	1.37 (0.93, 2.02)
Hepatic	6	1,135	2.63* (1.51, 4.59)
Skin disorder	5	1,072	4.97* (2.56, 9.61)
CHF	2	454	0.14 (0.02, 1.17)
Hemoglobin	3	517	2.80 (0.74, 10.67)
LVSD	2	454	0.73 (0.28, 1.90)
Fatigue	3	536	1.01 (0.51, 2.01)
Dehydration	3	517	3.15 (0.32, 30.76)
Infection and inflammation	4	599	2.26 (0.82, 6.29)
Neuropathy sensory	4	771	1.97 (0.95, 4.11)
Dyspnea	3	517	0.84 (0.24, 2.96)

Note: *$P<0.05$.
Abbreviations: CHF, congestive heart failure; CI, confidence interval; LVSD, left ventricular systolic dysfunction; M–H, Mantel–Haenszel.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The combination of trastuzumab and lapatinib was superior to single-agent treatment for improved pCR rate. However, combination treatment was not effective in improving the rate of breast conservation. Furthermore, a higher risk for toxicity was associated with combined administration.

Chen Y-Y et al., 2016 [8].

Efficacy, safety and administration timing of trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer patients: A meta-analysis

Fragestellung

based on the publication of several high quality RCTs in recent years, an updated meta‐analysis was performed in the present study in order to evaluate the prognostic effects and the magnitude of AEs caused by trastuzumab in adjuvant and neoadjuvant settings

Methodik

Population:

patients with HER‐2 positive BC

Patients included in the current study required a good performance status (defined as a World Health Organization performance status of 0 or 1), adequate left ventricular ejection fraction (LVEF; as assessed by multiple‐gated acquisition or echocardiography scan, and was required to be within the institutional normal range, and within the lower limit of normal), and normal bone marrow (a blood leukocyte count >3.0×109 cells/l; neutrophil count >1.5×109 cells/l; platelet count >100×109 cells/l; hemoglobin >10 g/dl), liver and renal function laboratory results.

Intervention:

chemotherapy with trastuzumab

Komparator:

k.A.

Endpunkte:

- The primary endpoint was the number of disease‐free survival (DFS) patients, which was defined by events from the random assignment to the first documented disease progression (local, regional, distant recurrence or morality).
- Secondary endpoints included OS, tumor response and AEs. OS was defined as events from random assignment to mortality. The effects of treatment were assessed by the clinical response of the patient in an adjuvant setting, which included the complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD) and progressive disease (PD). The overall response (OR) was defined as CR plus PR. The effects of treatment in a neoadjuvant setting were divided into pathological CR (pCR) and non‐pCR.
- AEs were graded according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI‐CTC) version 2.0 (23). Serious AEs were defined as grade 3‐4 and fatal AEs were also included in the present study.

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed, Embase and Science Direct databases were used to identify eligible studies published between January 1995 and March 2014.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Collaboration's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 (n= 14056)

Charakteristika der Population:

Table I. Baseline characteristics of the 15 randomized control trials included in the meta-analysis.

Author, year	Patients (n)		T	T-group treatment	C-group treatment	Follow-up (months)[a]	(Refs.)
	T-group	C-group					
Adjuvant chemotherapy							
Slamon *et al*, 2011	2,149	1,073	Concurrent	(q3w) (Dox+Cyc+Doc)→(w→q3w) T	(q3w) (Dox+Cyc+Doc) (q3w) Doc+Car+(w→q3w) T	65.0	(31)
Perez *et al*, 2011	2,028	2,017	Concurrent	(q3w) (Dox+Cyc)+wP+ wT	(q3w) (Dox+Cyc)+wP	46.8	(32)
Gianni *et al*, 2011	3,397	1,698	Sequential	(q3w) T for 1 year	Observation (q3w) T for 2 years	48.4	(33)
von Minckwitz *et al*, 2009	78	78	Concurrent	Cap+(q3w) T	Cap	15.6	(34)
Spielman *et al*, 2009	260	268	Sequential	(q3w)T+(F+E+Cyc)/(E+Doc)	(F+E+Cyc)/(E+Doc)	47.0	(35)
Joensuu *et al*, 2009	116	116	Concurrent	Doc+F+E+Cyc+T V+F+E+Cyc+T	Doc+F+E+Cyc V+F+E+Cyc	62.0	(36)
Gasparini *et al*, 2007	63	60	Sequential	wP+wT	wP	16.6	(37)
Marty *et al*, 2005	92	94	Concurrent	(q3w) Doc+wT	(q3w) Doc	40.9/35.9[b]	(38)
Slamon *et al*, 2001	235	234	Concurrent (q3w) P+T	(q3w) (A+Cyc)+wT (q3w) P	(q3w) (A+Cyc)	35.0	(39)
Neoadjuvant chemotherapy							
Steger *et al*, 2014	44	49	Concurrent	(q3w) (E+Doc±Cap)+T	(q3w) (E+Doc±Cap)	NR	(40)
Pierga *et al*, 2010	62	58	Concurrent	(q3w) (E+Cyc+Doc)→(q3w) T	(q3w) (E+Cyc+Doc)	NR	(41)
Gianni *et al*, 2010	117	118	Concurrent (Cyc+M+F)→(q3w) T	(q3w) (Dox+P)→(q4w)	(q3w) (Dox+P)→(q4w) (Cyc+M+F)	38.4	(42)
Buzdar *et al*, 2007	23	19	Concurrent	P+F+E+Cyc+wT	P+F+E+Cyc	36.1	(43)

[a]Median value; [b]follow-up for T-group and C-group are 40.9 and 35.9 months. T-group, trastuzumab plus chemotherapy group; C-group, chemotherapy alone group; A, anthracycline; Cap, capecitabine; Cyc, cyclophosphamide; Car, carboplatin; Dox, doxorubicin; Doc, docetaxel; E, epirubicin; F, fluorouracil; M, methotrexate; P, paclitaxel; V, vinorelbine; T, trastuzumab; w, weekly; q3w, every 3-weeks; NR, no report.

Qualität der Studien:

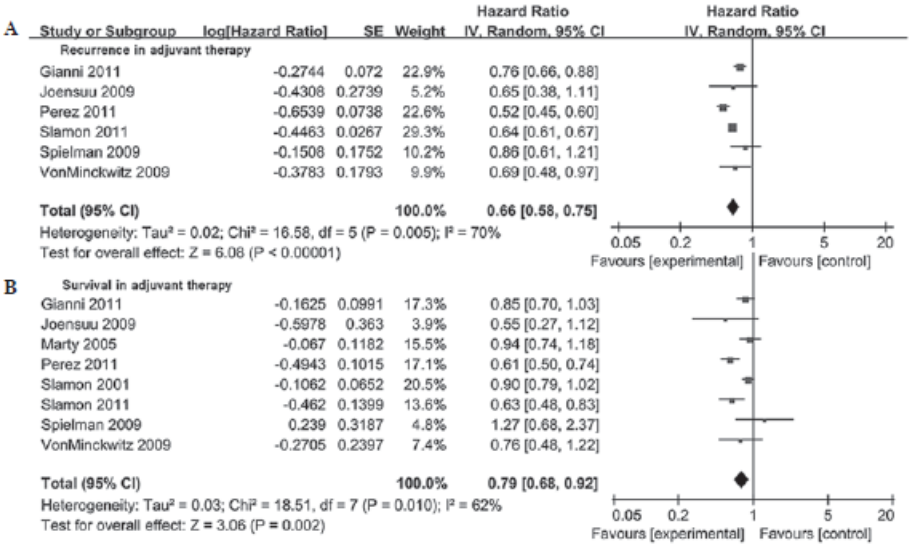
Each trial included a statement regarding randomization and a detailed description was included in 7 trials. One study was randomized using a code envelope (37), two by computer program (40,41), and four via block method (34,36,38,43). Two trials utilized the blind method (38,42). All trials published as full text articles were judged to be grade B.

Studienergebnisse:

- Efficacy and overall analysis of trastuzumab on DFS and OS in an adjuvant setting.

  In an adjuvant setting, 6 trials (31‑36) with 10,503 patients reported disease recurrence. The random effects model (I2=70%) indicated that the disease recurrence risk in C group (26.1%; 1,370/5,246) was higher compared that in the T group [18.8%; 987/5,257; HR=0.66; 95% CI (0.58‑0.75), P<0.00001; Fig. 2A]. There were 8 studies (30‑35,37,38) with complete information on OS. In comparison with the C‑group, there was a significant relative reduction in the risk of mortality in the T‑group [21%; HR=0.79; 95% CI (0.68‑0.92); P=0.002; I2=62%; Fig. 2B].

Figure 2. Forest‑plot of the efficacy of trastuzumab in an adjuvant setting. Analysis of (A) recurrence and (B) survival between trastuzumab and the control group.



- Overall analysis of trastuzumab on DFS and OS in a neoadjuvant setting.

  Only 2 RCTs contained survival analysis data in a neoadjuvant setting. The NOAH trial (42) demonstrated that the addition of trastuzumab could reduce the risk of relapse and mortality in comparison with the C‑group. Buzdar et al observed that the DFS at 1 and 3 years was 100% in the T‑group (P=0.041) (43). The data required to evaluate DFS and OS in neoadjuvant treatment groups was not available.

- Response rates in adjuvant and neoadjuvant settings.

  Tumor response data was available in 4 adjuvant and 4 neoadjuvant trials. Among these, 3 trials (37‑39) adopted the World Health Organization criteria (45) for the response measurement, 2 trials (34,42) used the response evaluation criteria in solid tumors and 1 (41) adopted chevalier criteria. The criteria in a further 2 trials were unclear (40,43). These studies (34,37‑43)were incorporated in the response analysis for relatively high concordance among these criteria (46). The OR, SD and PD was analyzed in 4, 3 and 2 adjuvant setting trials, respectively. The rate of OR was significantly higher in the T‑group in comparison with the C‑group [RR=1.58; 95% CI (1.37‑1.83); P<0.00001; Fig. 4A). However, the rate of SD in the T‑group was significantly lower than that in the C‑group

[RR=0.74, 95% CI (0.55‑0.99), P=0.04; Fig. 4B]. There was no statistical difference between the rate of PD between the two groups [RR=0.72; 95% CI (0.18‑2.88); P=0.64; Fig. 4C]. The estimated pCR in 4 neoadjuvant trials demonstrated that the pCR in the T‑group (61%; 150/246) was significantly higher compared with the C‑group [48%; 116/244; RR=1.29; 95% CI (1.12‑1.49); P=0.0005; Fig. 4D].

- AE

Table III. Relative risk of cardiac toxicity in patients with human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab, stratified by timing.

		T-group (n)		C-group (n)			
Treatment	Trials (n)	Cardiac events	Total	Cardiac events	Total	RR (95% CI)	P-value
LVEF reduction							
Concurrent	5	240	1,890	155	1,948	1.54 (1.27-1.86)	<0.00001
Sequential	2	91	1,942	20	1,987	4.66 (2.89-7.53)	<0.00001
Weekly	3	45	771	41	856	1.16 (0.77-1.76)	0.47
Every 3 weeks	3	92	2,019	20	2,061	4.62 (2.88-7.41)	<0.00001
CHF							
Concurrent	5	75	2,740	15	2,762	4.79 (2.80-8.17)	<0.00001
Sequential	2	37	1,942	3	1,987	12.63 (3.90-40.92)	<0.0001
Weekly	3	53	1621	8	1670	3.34 (0.55-20.44)	0.19
Every 3 weeks	3	38	2,019	3	2,061	11.2 (3.76-33.35)	<0.0001

LVEF, left ventricular ejection fraction; CHF, congestive heart failure; RR, risk ratio; CI, confidence interval; T-group, trastuzumab plus chemotherapy group; C-group, chemotherapy alone group.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the present meta‑analysis supports the clinical practice of treating patients with HER‑2 positive BC with a combination of trastuzumab and chemotherapy. AEs resulting from trastuzumab treatment were acceptable and manageable both in adjuvant and neoadjuvant settings. Furthermore, with regards to survival and cardiac toxicity, concurrent and weekly administration of trastuzumab has been demonstrated to be more effective than treatment with trastuzumab sequentially and every 3 weeks. Further research is required to confirm the findings of the present study and support the use of trastuzumab in clinical practice.

Fujii T et al., 2015 [18].

Effectiveness of an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis

Fragestellung

Different adjuvant chemotherapy regimens are available for early-stage breast cancer. Because conventional meta-analysis does not allow comparing all regimens, we performed a network meta-analysis to identify the most effective adjuvant chemotherapy regimen.

To find the most effective adjuvant therapy regimen for early-stage breast cancer.

Methodik

Population:

- early-stage breast cancer
- Early-stagebreast cancer was defined as pathological stage I to III.
- adjuvant treatments

Intervention:

- no adjuvant chemotherapy;
- sequential anthracycline-cyclophosphamide and taxane (AC-T);
- concurrent anthracycline-cyclophosphamide and taxane (ACT);
- anthracycline-cyclophosphamide without taxane (AC);
- docetaxel and cyclophosphamide (TC);
- cyclophosphamide,
- methotrexate, and fluorouracil (CMF); and
- platinum-containing regimens

Komparator:

analog Intervention

Endpunkte:

- OS
- event-free survival (EFS),
- unacceptable AEs, which were defined as AEs grade 3 or greater that can require dose reduction or schedule delay

Recherche/Suchzeitraum:

We searched MEDLINE, Embase, and the Cochrane Library for articles published before June 2015; the American Society of Clinical Oncology annual meeting abstracts from January 1983 through December 2014; and the American Association for Cancer Research annual meeting abstracts from January 1916 through December 2014. Additionally, we manually searched bibliographies for related references.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk-of-bias method

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

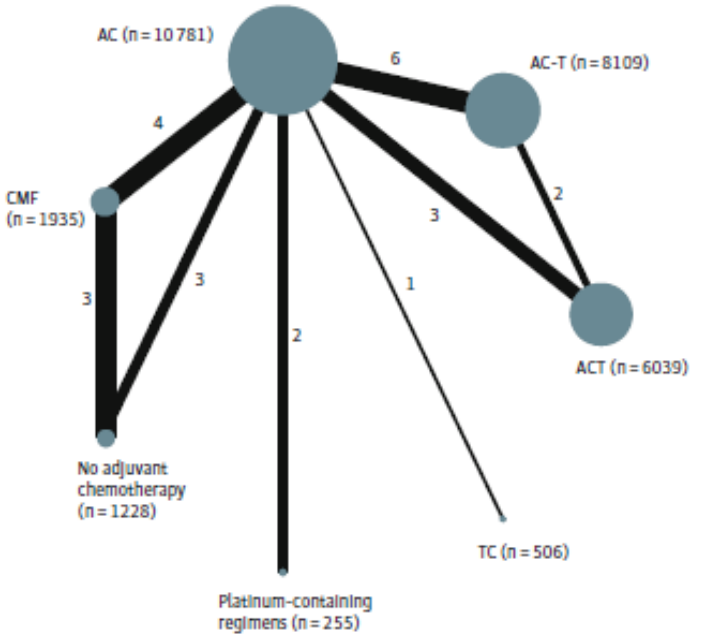
24 (n= 4324)

Charakteristika der Population:

eTable 3. Comparison of baseline patient and disease characteristics in each regimen

	Sequential AC-T	Concurrent ACT	AC	CMF	No adjuvant chemotherapy	Platinum-Containing Regimens	TC
Menopausal status							
Premenopause	3293 (50.7)	2921 (19.2)	4638 (55.1)	1397 (72.5)	437 (36.2)	N/A	N/A
Postmenopause	3204 (49.3)	3016 (50.8)	3777 (44.9)	530 (27.5)	770 (63.8)	N/A	N/A
Hormone receptor status							
Positive	5975 (75.8)	4532 (75.6)	6781 (67.9)	790 (51.5)	691 (67.4)	91 (63.6)	367 (72.8)
Negative	1905 (24.2)	1460 (24.4)	3207 (32.1)	745 (48.5)	334 (32.6)	52 (36.4)	137 (27.2)
Histology							
Ductal	1662 (85.6)	N/A	2761 (87.4)	660 (89.3)	193 (73.1)	N/A	446 (88.1)
Lobular	188 (9.7)	N/A	226 (7.2)	29 (3.9)	16 (6.1)	N/A	34 (6.7)
Others	91 (4.7)	N/A	173 (5.5)	50 (6.8)	55 (20.8)	N/A	26 (5.1)
Pathological T stage							
T1	3740 (47.3)	2513 (42.3)	4856 (49.6)	834 (45.2)	782 (66.3)	7 (9)	N/A
T2	3502 (44.3)	2977 (50.2)	4443 (45.4)	876 (47.5)	382 (32.4)	47 (60.3)	N/A
T3	668 (8.4)	444 (7.5)	484 (5.9)	134 (7.3)	16 (1.4)	24 (30.8)	N/A
Pathological N stage							
N0	951 (13.4)	956 (20.3)	2844 (30.6)	315 (16.6)	733 (60.5)	21 (8.4)	239 (47.2)
N1	3891 (54.9)	2540 (54)	4193 (45.1)	924 (48.7)	340 (28.1)	98 (39.4)	209 (41.3)
N2	1776 (25.1)	861 (18.3)	1996 (21.5)	597 (31.5)	138 (11.4)	76 (30.5)	58 (11.5)
N3	469 (6.6)	345 (7.3)	260 (2.8)	61 (3.2)	0 (0)	54 (21.7)	0 (0)
Nuclear Grade							
I/II	2704 (65.2)	1867 (55.2)	6586 (69.7)	289 (57.2)	449 (55.6)	N/A	N/A
III	1446 (34.8)	1516 (44.8)	2861 (30.3)	216 (42.7)	358 (44.4)	N/A	N/A

Figure 1. Network of Comparisons Included in the Network Meta-analysis



Node size is proportional to the total number of patients in the treatment group. Line width is proportional to the number of trials comparing the treatment groups connected by the line, which are represented by the numbers next to each line. A total of 24 trials were analyzed. AC indicates anthracycline-cyclophosphamide without taxane; AC-T, sequential anthracycline-cyclophosphamide and taxane; ACT, concurrent anthracycline-cyclophosphamide and taxane; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil; TC, docetaxel and cyclophosphamide.

Qualität der Studien:

eTable 1. Domain-based evaluation; assessment with Cochrane risk-of-bias tool

Study	Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding	Incomplete Outcome Data	Selective Reporting	Other Source of Bias
Clahsen 1995[15]	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Coombes 1996[30]	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Levine 1998[47]	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Amadori 2000[17]	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Icli 2001[21]	Unclear	Unclear	No	No	Yes	Yes
Paradiso 2001[44]	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Piccart 2001[22]	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Arriagada 2005[14]	Yes	Yes	No	Unclear	Yes	Yes
Mamounas 2005[19]	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Martin 2005[32]	Unclear	Unclear	No	Yes	Yes	Yes
Hery 2006[36]	Unclear	Unclear	No	Unclear	Yes	Yes
Jones 2006[8]	Unclear	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Roche 2006[45]	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Ejlertsen 2007[18]	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Lack of power
Goldstein 2008[16]	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	Yes
Martin 2008[20]	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	Yes
Kimura 2010[46]	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Lack of power
Martin 2010[31]	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Polyzos 2010[38]	Unclear	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Sirohi 2010[43]	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Lack of power
Eiermann 2011[42]	Unclear	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Martin 2013[39]	Unclear	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Sakr 2013[49]	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	Yes
Swain 2013[35]	Yes	Unclear	No	Yes	Yes	Yes

eTable 11. Evaluation of the strength of evidence by using the AHRQ approach

Sequential AC-T vs Concurrent ACT

Domains pertaining to strength of evidence				
Risk of bias	**Consistency**	**Directness**	**Precision**	**Strength-of-evidence grade**
		Overall survival		
Low	Consistent	Direct	Imprecise	Moderate
		Event-free survival		
Low	Consistent	Direct	Imprecise	Moderate
		Adverse events		
Low	Consistent	Direct	Imprecise	Moderate

Sequential AC-T vs AC

Domains pertaining to strength of evidence				
Risk of bias	**Consistency**	**Directness**	**Precision**	**Strength-of-evidence grade**
		Overall survival		
Low	Consistent	Direct	Precise	High
		Event-free survival		
Low	Consistent	Direct	Precise	High
		Overall unacceptable adverse events		
Low	Consistent	Direct	Imprecise	Moderate

Sequential AC-T vs CMF

Domains pertaining to strength of evidence				
Risk of bias	**Consistency**	**Directness**	**Precision**	**Strength-of-evidence grade**
		Overall survival		
Low	Consistent	Indirect	Precise	Moderate
		Event-free survival		
Low	Consistent	Indirect	Precise	Moderate
		Overall unacceptable adverse events		
Low	Consistent	Indirect	Precise	Moderate

Sequential AC-T vs No adjuvant chemotherapy

Domains pertaining to strength of evidence				
Risk of bias	**Consistency**	**Directness**	**Precision**	**Strength-of-evidence grade**
		Overall survival		
Low	Consistent	Indirect	Precise	Moderate
		Event-free survival		
Low	Consistent	Indirect	Precise	Moderate
		Overall unacceptable adverse events		
Low	Consistent	Indirect	Imprecise	Low

Sequential AC-T vs Platinum-containing regimen

Domains pertaining to strength of evidence				
Risk of bias	**Consistency**	**Directness**	**Precision**	**Strength-of-evidence grade**
		Overall survival		
Low	Consistent	Indirect	Imprecise	Low
		Event-free survival		
Low	Consistent	Indirect	Imprecise	Low
		Overall unacceptable adverse events		
Low	Consistent	Indirect	Imprecise	Low

Sequential AC-T vs TC

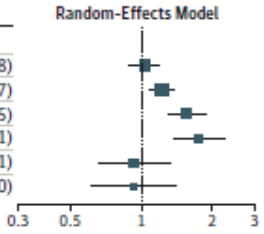
Domains pertaining to strength of evidence				
Risk of bias	**Consistency**	**Directness**	**Precision**	**Strength-of-evidence grade**
		Overall survival		
Low	Consistent	Indirect	Imprecise	Low
		Event-free survival		
Low	Consistent	Indirect	Imprecise	Low
		Overall unacceptable adverse events		
Low	Consistent	Indirect	Imprecise	Low

Studienergebnisse:

Figure 2. Survival Outcomes

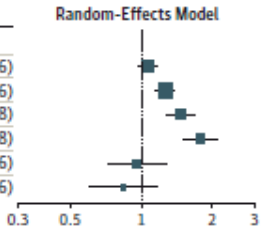
A Overall survival

Regimen	HR (95% CI)
AC-T	1.00
ACT	1.03 (0.90-1.18)
Anthracycline alone	1.22 (1.10-1.37)
CMF	1.56 (1.32-1.85)
No adjuvant chemotherapy	1.76 (1.40-2.21)
Platinum-containing regimens	0.93 (0.66-1.31)
TC	0.93 (0.62-1.40)



B Event-free survival

Regimen	HR (95% CI)
AC-T	1.00
ACT	1.06 (0.97-1.16)
Anthracycline alone	1.26 (1.16-1.36)
CMF	1.47 (1.28-1.68)
No adjuvant chemotherapy	1.78 (1.53-2.08)
Platinum-containing regimens	0.96 (0.73-1.26)
TC	0.84 (0.61-1.16)



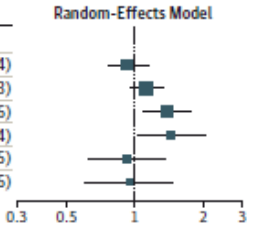
AC-T indicates sequential anthracycline-cyclophosphamide and taxane; ACT, concurrent anthracycline-cyclophosphamide and taxane; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil; TC, docetaxel and cyclophosphamide.

To test the effect of hormone receptor status on OS, we performed meta-regression analysis adjusting for the percentage of hormone receptor–positive patients in each study. Hazard ratios with this adjustment were similar to those without the adjustment, and the order of HRs remained unchanged (Figure 3A).

Figure 3. Meta-regression Analysis With Adjustment for Hormone Receptor Status for Survival Outcomes

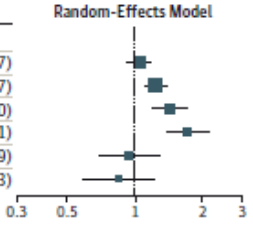
A Overall survival

Regimen	HR (95% CI)
AC-T	1.00
ACT	0.93 (0.77-1.14)
Anthracycline alone	1.13 (0.97-1.33)
CMF	1.39 (1.10-1.76)
No adjuvant chemotherapy	1.45 (1.03-2.04)
Platinum-containing regimens	0.93 (0.63-1.35)
TC	0.95 (0.60-1.46)



B Event-free survival

Regimen	HR (95% CI)
AC-T	1.00
ACT	1.05 (0.94-1.17)
Anthracycline alone	1.24 (1.12-1.37)
CMF	1.43 (1.20-1.70)
No adjuvant chemotherapy	1.71 (1.40-2.11)
Platinum-containing regimens	0.95 (0.70-1.29)
TC	0.86 (0.59-1.23)

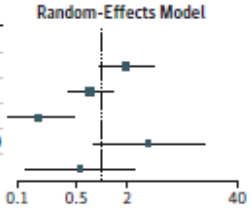


AC-T indicates sequential anthracycline-cyclophosphamide and taxane; ACT, concurrent anthracycline-cyclophosphamide and taxane; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil; TC, docetaxel and cyclophosphamide.

Figure 4. Adverse Events

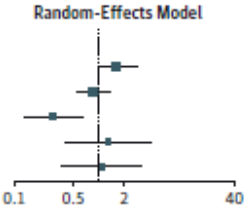
A Overall unacceptable AEs

Regimen	OR (95% CI)
AC-T	1.00
ACT	1.95 (0.97-3.93)
Anthracycline alone	0.73 (0.41-1.32)
CMF	0.18 (0.07-0.48)
Platinum-containing regimens	3.55 (0.80-15.71)
TC	0.56 (0.13-2.35)



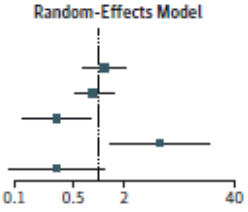
B Hematologic unacceptable AEs

Regimen	OR (95% CI)
AC-T	1.00
ACT	1.65 (0.99-2.74)
Anthracycline alone	0.88 (0.57-1.35)
CMF	0.29 (0.14-0.63)
Platinum-containing regimens	1.30 (0.42-4.07)
TC	1.08 (0.37-3.17)



C Nonhematologic unacceptable AEs

Regimen	OR (95% CI)
AC-T	1.00
ACT	1.17 (0.65-2.10)
Anthracycline alone	0.88 (0.53-1.46)
CMF	0.32 (0.13-0.78)
Platinum-containing regimens	5.17 (1.36-19.67)
TC	0.32 (0.09-1.12)



AC-T indicates sequential anthracycline-cyclophosphamide and taxane; ACT, concurrent anthracycline-cyclophosphamide and taxane; AE, adverse events; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil; TC, docetaxel and cyclophosphamid

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Docetaxel and cyclophosphamide and platinum-containing regimens had overall survival benefit similar to that of sequential anthracycline-cyclophosphamide and taxane (AC-T).
- Patients treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or anthracycline-cyclophosphamide without taxane had significantly worse overall survival than those treated with sequential AC-T.
- Platinum-containing regimens tended to be more toxic than sequential AC-T.
- The toxicity of docetaxel and cyclophosphamide was similar to or less than that of sequential AC-T.

Kommentare zum Review

Die methodische Güte der NMA ist nicht abschließend beurteilbar. Es handelt sich ohnehin um indirekte Vergleiche, die gegenüber direkten Vergleiche ein höheres Verzerrungspotezial aufweisen. Deshalb sind die Ergebnisse auch der direkten Vergleiche dargestellt.

Picot J et al., 2015 [39].

The INTRABEAM(R) Photon Radiotherapy System for the adjuvant treatment of early breast cancer: a systematic review and economic evaluation

Fragestellung

To assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of INTRABEAM for the adjuvant treatment of early breast cancer during surgical removal of the tumour.

Methodik

Population:

- people with early operable breast cancer; people with a local recurrence were excluded.
- For the systematic review of health-related quality of life (HRQoL), the population was not limited to early-stage breast cancer.

Intervention:

- The INTRABEAM patients received a typical dose of 20 Gy to the surface of the tumour bed (attenuating to 5–7 Gy at a 1 cm depth).

Komparator:

External beam radiotherapy patients received a typical dose of 40–56 Gy with/without an additional boost to the tumour bed of 10–16 Gy. Trial centres were allowed to stipulate local policy for the delivery of WB-EBRT and, therefore, there would have been some differences between WB-EBRT delivered at different centres. It is presumed that, in UK centres, 40 Gy in 15 fractions would have been the likely treatment schedule, whereas in some other centres local policy was an alternative schedule, for example 56 Gy in 28 fractions

Endpunkte:

- Local recurrance,
- OS,
- complications

Recherche/Suchzeitraum:

Electronic bibliographic databases, including MEDLINE, EMBASE and The Cochrane Library,

were searched from inception to March 2014 for English-language articles. Bibliographies of articles, systematic reviews, clinical guidelines and the manufacturer’s submission were also searched. The advisory group was contacted to identify additional evidence.

Qualitätsbewertung der Studien:

criteria devised by the Cochrane Collaboration

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

One non-inferiority RCT, the TARGeted Intraoperative radioTherapy Alone (TARGIT-A) trial, which evaluated whether or not INTRABEAM treatment was no worse than WB-EBRT, met the inclusion criteria.

Charakteristika der Population:

Results were reported for the whole trial population (n = 3451) and separately for the pre-pathology stratum (n = 2298 randomisation to INTRABEAM or WB-EBRT prior to WLE of the primary tumour) and the post-pathology stratum (n = 1153 randomisation after initial surgery to either INTRABEAM as a second procedure or WB-EBRT). Median follow-up was 2 years 5 months, with 35% of participants achieving median follow-up of 5 years.

Qualität der Studien:

low risk of bias

Studienergebnisse:

- Local recurrence

  Local recurrence in the conserved breast (primary outcome) for the whole trial population was higher in the INTRABEAM group than in the WB-EBRT group (3.3% vs. 1.3%); however, the absolute difference in 5-year risk of local recurrence did not exceed the 2.5% non-inferiority margin. A similar result was observed for the pre-pathology stratum. In the post-pathology stratum, the non-inferiority margin was exceeded and non-inferiority was not established.

- Overall survival

  Overall survival (secondary outcome) for the whole trial population did not differ statistically significantly between INTRABEAM and WB-EBRT arms (3.9%vs. 5.3%; p = 0.099). Rates of breast cancer deaths were similar but there were significantly fewer non-breast cancer deaths in the INTRABEAM group than in the WB-EBRT group. In the pre-pathology stratum, lower overall mortality was observed in the INTRABEAM group because there were significantly fewer non-breast cancer deaths. In the post-pathology stratum, overall mortality, breast cancer mortality and non-breast cancer mortality were similar between treatment groups.

- Complications

  Wound seroma requiring more than three aspirations occurred more frequently in the INTRABEAM group (2.1% vs. 0.8%; p = 0.012), whereas a Radiation Therapy Oncology Group toxicity score of grade 3 or 4 was less frequent in the INTRABEAM group (0.5% vs. 2.1%; p = 0.002). These were the only statistically significant differences in complications.

  Health-related quality-of-life substudy

  One small single-centre substudy (n = 88) did not identify any statistically significant differences in QoL measures between the study arms.

Anmerkung/Fazit der Autoren

A significant investment in INTRABEAM equipment and staff training (clinical and non-clinical) would be required to make this technology available across the NHS. Longer-term follow-up data from the TARGIT-A trial and analysis of registry data are required as results are currently based on a small number of events and economic modelling results are uncertain

Limitations: The base-case result from the model is subject to uncertainty because the disease progression parameters are largely drawn from the single available RCT. The RCT median follow-up of 2 years 5 months may be inadequate, particularly as the number of participants with local recurrence is low. The model is particularly sensitive to this parameter.

Hicks M et al., 2015 [30].

Neoadjuvant Dual HER2-Targeted TherapyWith Lapatinib and Trastuzumab Improves Pathologic CompleteResponse in Patients With Early Stage HER2-Positive Breast Cancer: AMeta-Analysis of Randomized Prospective Clinical Trials

Fragestellung

Randomized clinical trials (RCT) that evaluated the addition of lapatinib to trastuzumab plus neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with HER2-positive, operable breast cancer revealed a questionable improvement in pathologic complete response (pCR) rate. We performed a metaanalysis of prospective RCTs that examined the effect of adding lapatinib to trastuzumab and NAC on pCR rate.

Methodik

Population:

HER2+ operable breast cancer

Intervention:

NAC (neoadjuvant chemotherapy NAC) with trastuzumab

Komparator:

NAC with trastuzumab and lapatinib

Endpunkte:

- The primary objective of our study was to compare the rates of pCR following NAC plus trastuzumab with or without lapatinib. Treatment with lapatinib alone was excluded from the analysis because of toxicities and sufficient evidence that single-agent lapatinib plus NAC has inferior efficacy compared with NAC with trastuzumab or with trastuzumab and lapatinib [4–6].
- The definition of pCR varied among studies. Some studies defined pCR as no invasive disease in breast alone, whereas others defined pCR as no residual invasive disease in both breast and axillary lymph nodes. For the purpose of our analysis, we used pCRin the breast and lymphnodesas our primary endpoint and the definition of no invasive breast cancer in the breast as a secondary endpoint. As a subgroup analysis, we examined the difference in pCR rates for patients with HR1versus HR2 breast cancer.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed citationswere reviewed from January 1998 to January 2014.
- Abstracts from the San Antonio Breast Cancer Symposium and the American SocietyofClinicalOncology annualmeetings between 2009 and 2014 were also queried. Subsequently, studies were reviewed for eligibility

Qualitätsbewertung der Studien:

Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

5 (n=1017)

Charakteristika der Population:

A total of 767 patients (n 5 384 in the lapatinib plus trastuzumab arm and n5383 in the trastuzumab arm) from 4 studies [4, 6, 24, 25] were analyzed for the effect of adding lapatinib to trastuzumab plus NAC on pCR rate in both breast and axillary lymph nodes.

Table 1. Characteristics of the randomized controlled trials included in the meta-analysis

Trial	Phase	Chemotherapy backbone	Duration (weeks)	Anthracycline containing	Arm	Participants enrolled (*n*)	Participants for analysis (*n*)	Quality of study[a]
Carey et al., 2013 [5] (CALGB 40601)[b]	III	P (80 mg/m^2)	16	No	Trastuzumab, 4 mg/kg loading, then 2 mg/kg	120	120	1
					Lapatinib plus trastuzumab, 750 mg/day	118	118	
					Lapatinib, 1,500 mg/day	67	67	
Robidoux et al., 2013 [6] (NSABP B-41)	III	AC (60 mg/m^2, 600 mg/m^2); P (80 mg/m^2)	4 cycles chemotherapy, then 4 cycles P and AHT	Yes	Trastuzumab, 4 mg/kg loading, then 2 mg/kg	181	177[c]	3
					Lapatinib plus trastuzumab, 1,000 mg/day, then 750 mg/day[d]	174	171	
					Lapatinib, 1,500 mg/day, then 1,250 mg/day	174	171	
Guarneri et al., 2008 [25] (CHERLOB)[e]	II	P (80 mg/m^2), then FEC (600 mg/m^2, 75 mg/m^2, and 600 mg/m^2)	12 weeks, then 4 courses	Yes	Trastuzumab, 4 mg/kg loading, then 2 mg/kg	36	36[f]	2
					Lapatinib plus trastuzumab, 1,000 mg/day, then 750 mg/day	46	45	
					Lapatinib, 1,500 mg/day, then 1,250 mg/day	39	38	
Baselga et al., 2012 [4] (NeoALTTO)[g]	III	P (80 mg/m^2)	6-week run-in, then 12 weeks AHT and P	No	Trastuzumab, 4 mg/kg loading, then 2 mg/kg	149	149	3
					Lapatinib plus trastuzumab, 1,000 mg/day, then 750 mg/day	152	152	
					Lapatinib, 1,500 mg/day	154	154	
Holmes et al., 2013[h] [24]	II	FEC75 (500 mg/m^2, 75 mg/m^2, 500 mg/m^2), then P (80 mg/m^2)	AHT 2-week run-in, then with 4 courses, then P 12 courses	Yes	Trastuzumab, 4 mg/kg loading, then 2 mg/kg	33	26[i]	3
					Lapatinib plus trastuzumab, 1,000 mg/day, then 750 mg/day	33	23	
					Lapatinib, 1,500 mg/day, then 1,250 mg/day	34	29	

[a]Study quality was assessed on the 7-item Jadad score, with a score range of 0–5 [9].
[b]The lapatinib arm was closed when negative efficacy and toxicity data emerged from preliminary analysis of ALTTO.
[c]Patients analyzed differed from intent to treat because they either withdrew consent from the study or did not have surgery.
[d]On June 10, 2008, the starting dose of lapatinib was reduced to 1,250 mg in the lapatinib group and 750 mg in the combination group because of the excessive diarrhea reported in other trials using the initial doses.
[e]Lapatinib doses were reduced because of the occurrence of grade 2 diarrhea in 20% of patients in the lapatinib-alone group and 41% of patients in the combination group.
[f]Patients analyzed differed from intent to treat because of protocol violations or they withdrew consent.
[g]Lapatinib dose was reduced from 1,000 to 750 mg when P was added to reduce the occurrence of diarrhea.
[h]Lapatinib dose was reduced to reduce diarrhea after a safety review of the first 45 patients enrolled.
[i]Patients analyzed differed from the intention-to-treat population because of selection of patients who received surgery and >75% chemotherapy.
Abbreviations: AC, doxorubicin and cyclophosphamide; AHT, anti-HER2 therapy; FEC, 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide; P, weekly paclitaxel.

Qualität der Studien:

- Siehe Tab. 1, Charakteristik der Studie
- All trials included in this meta-analysis were randomized, multicenter, open-label, phase II/III trials.

Studienergebnisse:

- pCR

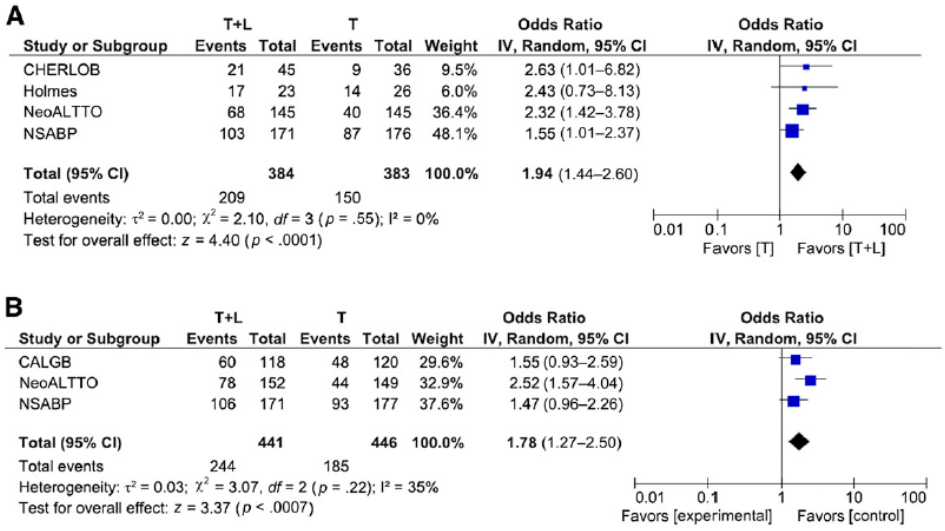


Figure 2. Forest plots for pooled odds ratio and the corresponding 95% CIs of incidence of pathologic complete response rates defined as no invasive disease in the breast and lymph nodes (A) or no invasive disease in the breast only (B).

Abbreviations: CI, confidence interval; IV, inverse variance; L, lapatinib; T, trastuzumab; T1L, trastuzumab plus lapatinib.

Table 2. Incidence and odds ratios of pCR stratified by definition of pCR and hormonal status

		Dual therapy (lapatinib and trastuzumab plus chemotherapy)				Control arm (trastuzumab plus chemotherapy)				Overall	
Treatment	Number of trials	Patients achieved pCR (*n*)	Total patients (*N*)	pCR (%)	95% CI	Patients achieved pCR (*n*)	Total patients (*N*)	pCR (%)	95% CI	OR	95% CI
Definition of pCR[a]											
Breast and lymph nodes	4 [4, 6, 24, 25]	209	384	55.76	45.19–66.33	150	383	38.36	23.85–52.88	1.94	1.44–2.60
Breast only	3 [4–6]	244	441	55.01	47.55–62.46	185	446	40.70	26.87–54.53	1.78	1.27–2.50
Hormonal status											
Hormone receptor positive	2[b] [4, 6]	92	185	48.87	35.16–62.57	74	197	34.76	11.18–58.33	1.76	1.06–2.93
Hormone receptor negative	2[b] [4, 6]	92	138	67.19	55.74–78.64	63	129	50.80	22.42–79.19	2.06	1.08–3.91

The *p* value for the OR and heterogeneity tests are as follows: breast and lymph nodes, $p \leq .001$ ($p = .55$; $I^2 = 0\%$); breast only, $p = .0007$ ($p = .22$; $I^2 = 35\%$); hormone receptor-positive subgroup, $p = .03$ ($p = .23$: $I^2 = 29\%$); hormone receptor-negative subgroup, $p = .03$ ($p = .21$: $I^2 = 37\%$). There was no difference of effect of the dual therapy between hormone receptor-positive and -negative subgroups ($p = .71$).

[a]One study [5] reported breast-only pCR, two studies [24, 25] reported only breast and lymph node pCR, and two studies [4, 6] reported both breast-only and breast and lymph node pCR rate.

[b]Hormone receptor status was subcategorized in the breast-only definition of pCR. *Breast only* indicates no invasive disease remaining in the breast. *Breast and lymph nodes* indicates no remaining invasive disease in breast or lymph nodes.

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; pCR, pathologic complete response.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Patients with early stage HER21 breast cancer have a statistically significant increase in the odds of achieving pCRwith the addition of lapatinib to trastuzumab and NAC. This result is

clinically relevant as the oncology community continues to learn more about the impact of pCR on recurrence and breast cancer-related death. Although lapatinib combined with trastuzumab may be an important treatment strategy, the increase in toxicity [26] should be weighed against the potential overall benefit. Long-term breast cancer recurrence data from these large randomized studies will be crucial to understanding the impact of this combination on breast cancer-related mortality

Kommentare zum Review

Die Suche nach Primärstudien fand (nahezu) allein in PubMed statt.

Sun J et al., 2015 [43].

Lapatinib combined with neoadjuvant paclitaxel‐trastuzumab‐based chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2‐positive breast cancer: A meta‐analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

The purpose of the present study was to quantify the cumulative randomized evidence for the efficacy and safety of lapatinib combined with neoadjuvant therapy in human epidermal growth factor receptor (HER) 2‐positive breast cancer.

Methodik

Population:

(HER) 2‐positive breast cancer

Intervention:

trastuzumab‐based chemotherapy

Komparator:

- neoadjuvant chemotherapy using a combination of agents including lapatinib
- All cytotoxic chemotherapy regimens were considered eligible for the present meta‐analysis if the same chemotherapy agents were administered at the same dose in all treatment arms and that the arms differed systematically only in the anti‐HER2 therapy administered.

Endpunkte:

- pathological complete response (pCR) rate,
- breast‐conserving surgery (BCS) rate
- occurrence of adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

Three electronic databases, MEDLINE, Embase and Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the abstracts of major international conferences between inception and 15 December 2013 were searched.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

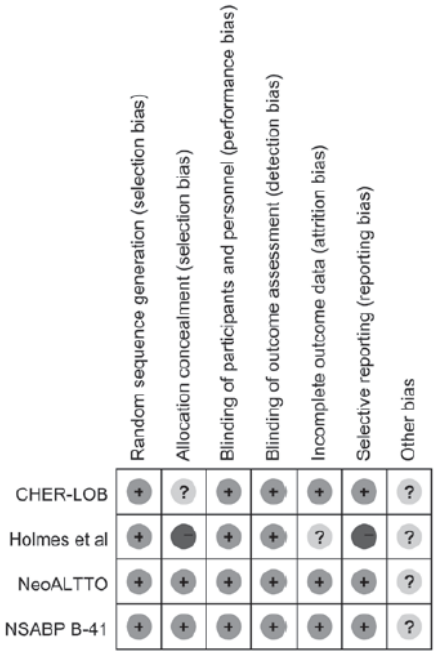
4 (n=779)

Table I. Characteristics of eligible trials.

Clinical trial (reference)	Total number of patients, n	HER2 status assessment	Number of patients analyzed, n	Treatment arm	Number of patients per arm, n	HR-positive tumors, n (%)	Neoadjuvant chemotherapy	Neoadjuvant anti-HER2 therapy	Duration of anti-HER2 therapy, weeks
CHER-LOB (9)	121	IHC3+ or FISH amplification	82	No Lap	36	21 (58)	P weekly → 4 x FEC	T 4→2 mg/kg weekly	26
				Lap	46	28 (62)	P weekly → 4 x FEC	Lap 1000 mg daily + T 2 mg/kg weekly	26
Holmes *et al* (10)	100	IHC3+ or FISH ratio >2.2	66	No Lap	33	15 (45)	4 x FEC → P weekly	T 4→2 mg/kg weekly	26
				Lap	33	20 (61)	4 x FEC → P weekly	Lap 750 mg daily + T 2 mg/kg weekly	26
NeoALTTO (11)	455	IHC3+ or FISH amplification	301	No Lap	149	75 (50)	P weekly	T 4→2 mg/kg weekly	18
				Lap	152	77 (51)	P weekly	Lap 1000 mg daily + T 2 mg/kg weekly	18
NSABP B-41 (12)	529	IHC3+, FISH or CISH amplification	355	No Lap	181	122 (67)	4 x AC → P weekly	T 4→2 mg/kg weekly	16
				Lap	174	108 (62)	4 x AC → P weekly	Lap 750 mg daily + T 2 mg/kg weekly	16

CHER-LOB, chemotherapy, Herceptin and lapatinib in operable breast cancer; NeoALTTO, Neo-adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Organisation; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; FISH, fluorescent *in situ* hybridization; CISH, chromogenic *in situ* hybridisation; HR, hormone receptor; P, paclitaxel; Lap, lapatinib; T, trastuzumab; FEC, fluorouracil-epirubicine-cyclophosphamide; AC, adriamycin-cyclophosphamide; 4 x, four cycles; →, followed.

Qualität der Studien:

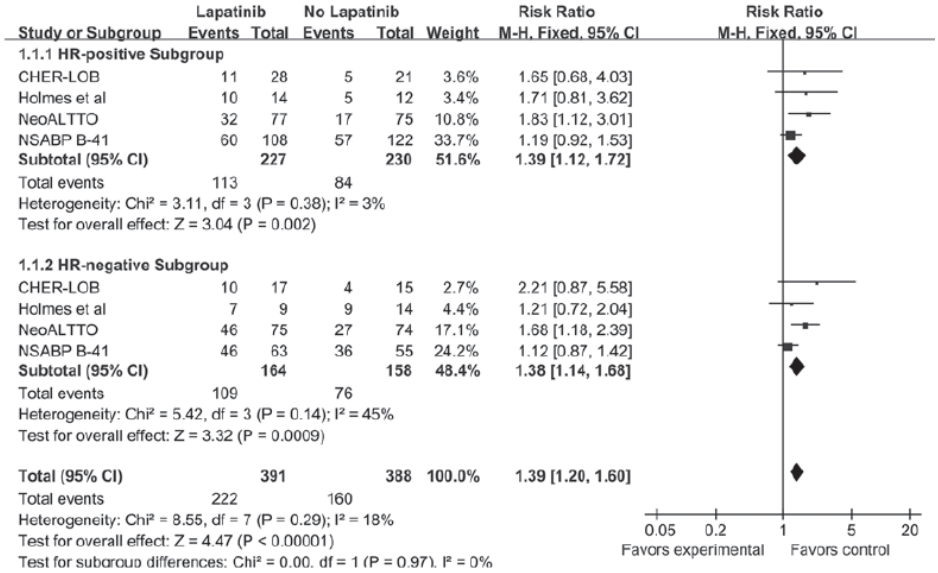


Studienergebnisse:

- pCR

  Compared with the patients who did not receive lapatinib, the pCR rate was higher in the hormone receptor (HR)‑positive [risk ratio (RR), 1.39; 95% confidence interval (CI), 1.12‑1.72; P=0.002) and HR‑negative (RR, 1.38; 95% CI, 1.14‑1.68; P=0.0009) patients that received lapatinib.

  Figure 5. Forest plot of pathological complete response. The pathological complete response rate was significantly higher in the lapatinib group compared with the no lapatinib group for HR‑positive and -negative patients. M‑H, Mantel‑Haenszel; CI, confidence interval; HR, hormone receptor; CHER‑LOB, chemotherapy, Herceptin and lapatinib in operable breast cancer; NeoALTTO, Neo‑adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Organisation; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.



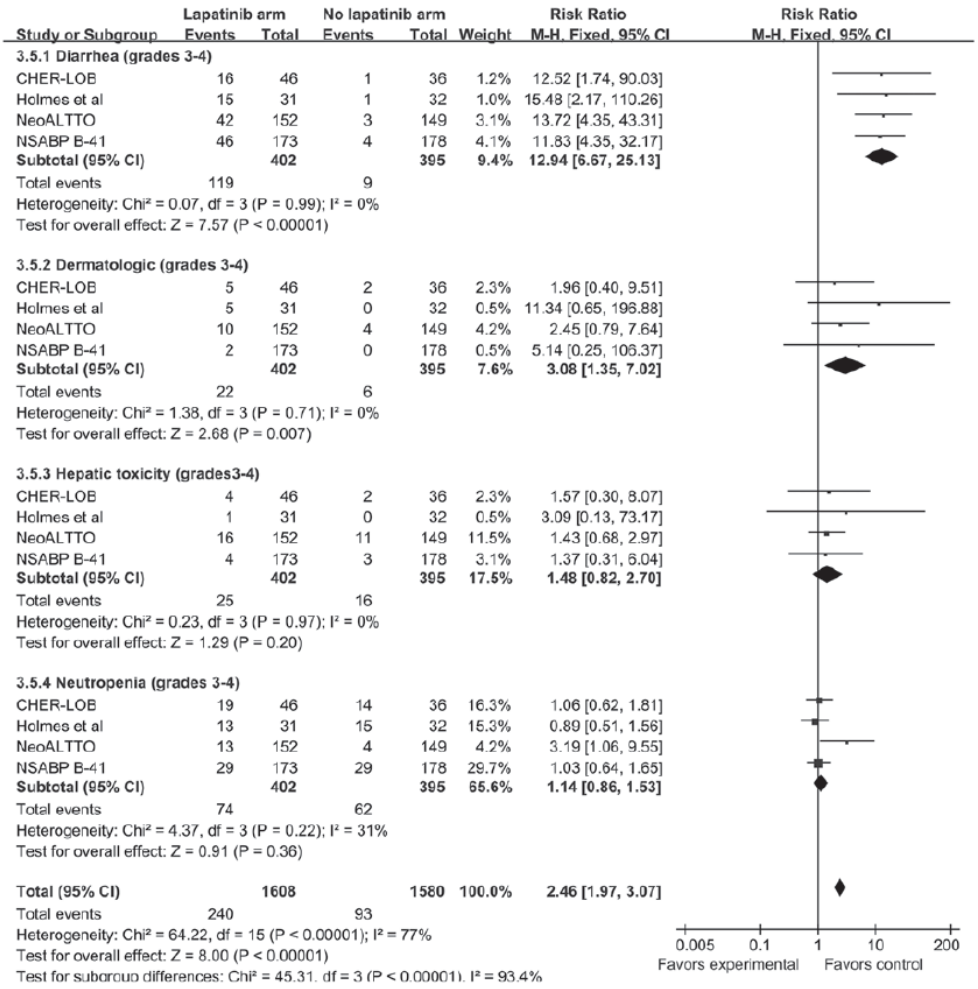
- No significant difference between the BCS rate of the two treatment arms was observed in two trials (n=382; RR, 1.14; 95% CI, 0.89‑1.47; P=0.31). The primary adverse events, including diarrhea, dermatological toxicity, hepatic toxicity and neutropenia, were statistically more frequent in patients that received lapatinib (RR, 2.46; 95% CI, 1.97‑3.07; P<0.00001).
- AE

Table II. Pooled analysis of other adverse events.

Adverse event	Number of trials	Events, n/total number of patients		RR	95% CI	P-value	I^2, %
		L arm	No L arm				
Vomiting, grades 3-4	3	17/250	6/246	2.56	1.06-6.15	0.04	0
Fatigue, grades 3-4	3	14/250	12/246	1.12	0.54-2.36	0.76	0
Sensory neuropathy, grades 3-4	3	11/250	6/246	1.82	0.71-4.67	0.21	0
Mucositis, grades 3-4	2	3/219	2/214	1.31	0.27-6.24	0.74	31
Febrile neutropenia	3	14/250	11/246	1.28	0.60-2.75	0.52	0
Dyspnoea	2	17/204	18/210	0.97	0.52-1.83	0.93	40
Nausea, grades 3-4	2	9/204	2/210	3.91	0.99-15.53	0.05	0
Dehydration	2	10/204	6/210	1.66	0.64-4.34	0.30	0
CHF	3	2/341	7/326	0.50	0.03-9.48	0.65	59
LVEF decline[a]	3	1/341	2/326	0.53	0.07-3.85	0.53	0

[a]LVEF <50% or decline >10% from baseline. L, lapatinib; RR, risk ratio; CI, confidence interval; CHF, congestive heart failure; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Figure 6. Forest plot of primary adverse events (grades 3‑4). The primary adverse were statistically more frequent in patients that received lapatinib. M‑H, Mantel‑Haenszel; CI, confidence interval; HR, hormone receptor; CHER‑LOB, chemotherapy, Herceptin and lapatinib in operable breast cancer; NeoALTTO, Neo‑adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Organisation; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project



Anmerkung/Fazit der Autoren

The present analysis revealed that the addition of lapatinib to neoadjuvant chemotherapy for HER2‑ positive breast cancer improves the probability of achieving a higher pCR rate, but the use of lapatinib is associated with a higher risk of adverse events.

Kommentare zum Review

Die Vergleichsarme schlossen unterschiedliche Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen ein. (administration of trastuzumab with the administration of lapatinib or a combination of the two for neoadjuvant chemotherapy, with all regimens including paclitaxel in the regimen.

Kong L et al, 2014 [32].

Efficacy and Safety of Accelerated Partial Breast Irradiation after Breast-conserving Surgery: A Meta-analysis of Published Comparative Studies

Fragestellung

To compare the treatment outcomes between accelerated partial breast irradiation (APBI) and conventional whole-breast irradiation (WBI) and to explore the efficacy and safety of APBI as an adjuvant treatment for early stage breast cancer who received breast-conserving therapy.

Methodik

Population:

- early stage breast cancer who received breast-conserving therapy

Intervention:

partial breast irradiation (APBI)

Komparator:

conventional whole-breast irradiation (WBI)

Endpunkte:

- The primary outcome of interest was LR, which was defined as a recurrence of tumor within the treated area or new tumor occurring outside the treated area in the same breast.
- Secondary outcomes were axillary failure (AF), supraclavicular failure (SF), distant metastasis (DM), overall survival (OS), and disease-free survival (DFS). AF and SF were, respectively, defined as the failure within the axillary and supraclavicular lymphatics; DM was determined by a combination of clinical, radiographic, and pathologic factors; OS was defined as time from the start of radiotherapy to death from any cause; DFS was defined as survival without a LR, regional failure, or DM.

Recherche/Suchzeitraum:

Eligible studies were identified on Medline, Embase, and the Cochrane Library updated to July 10, 2012.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane handbook 5.0.2.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 (n= 7097)

Charakteristika der Population:

Table 1. Study Characteristics

Study (year)	Follow-up (year)	Design	Group	No	Irradiation technique	Irradiation dose and fraction	Study quality	Age	Tumor size >2 (%)	Margins negative (%)
Ribeiro et al. (1993)	7	RCT	APBI	353	Limited field irradiation	40–42.5 Gy/8 f	Randomization; Allocation concealment; Described reasons for withdrawal	53	35.6	Unclear
			WBI	355	Wide field irradiation	40 Gy/15 f				
King et al. (2000)	6.25	Retrospective cohort	APBI	51	MIB	LDR: 45 Gy/4 days; HDR: 32 Gy/4 days	8*	59	13.1	100
			WBI	94	External beam radiation	Not mentioned				
Polgar et al. (2004)	7	Prospective cohort	APBI	45	MIB	30.3 or 36.4 Gy/7f	7*	57	0	100
			WBI	80	External beam radiation	Whole breast: 50 Gy/25f; boost: 10–16 Gy electrons or 14.25 Gy/3f HDR-BT				
Dodwell et al. (2005)	8	RCT	APBI	84	A variety of techniques	55 Gy/20f	Unclear	52	Unclear	100
			WBI	90	External beam radiation	Whole breast: 40 Gy/15f; boost: 15 Gy/5f				
Polgar et al. (2007)	5	RCT	APBI	128	MIB	HDR (n = 88): 36.4 Gy/7f; electron beam irradiation (n = 40): 50 Gy/25f	Randomization; Allocation concealment; Described reasons for withdrawal	59	0	100
			WBI	130	External beam radiation	Telecobalt (n = 29) or 6–9-MV photon (n = 100) beams: 50 Gy/25f				
Ko et al. (2010)	1.4	Retrospective cohort	APBI	100	MammoSite	34 Gy/10f bid	5*	64	10	100
			WBI	100	External beam radiation	Whole: 42.4/16f, 45–50.4 Gy/25f; boost: 60–66 Gy				
Vaidya et al. (2010)	4	RCT	APBI	1113	Argeted intraoperative radiotherapy	Surface of the tumor bed: 20 Gy; 1 cm depth: 5–7 Gy	Randomization; Allocation concealment; Described reasons for withdrawal	63	13.4	86.8
			WBI	1119	External beam radiation	Whole breast: 40–56 Gy; boost: 10–16 Gy				
Zauls et al. (2012)	4	Prospective cohort	APBI	183	MammoSite	34 Gy	6*	62	12.4	>90, <100
			WBI	276	External beam radiation	Whole breast: 50 Gy/25f; boost: 10 Gy				
Shah et al. (2011)	12	Matched-pair	APBI	199	MIB	Low-dose rate (LDR): 50 Gy/96 hours; HDR: 32 Gy/8f bid or 34 Gy/10f bid	7*	64	10.55	98.5
			WBI	199	Not mentioned	Not mentioned				
Shah et al. (2012)	>5	Matched-pair	APBI	1051	MammoSite	34 Gy/10f bid	6*	65	<10	100
			WBI	1051	External beam radiation	Not mentioned				
Ferraro et al. (2012)	5	Prospective cohort	APBI	202	MIB	34 Gy/10f bid	7*	58	Unclear	100
			WBI	94	External beam radiation	Whole: 42.56/16f, 50.4 Gy/28f; boost: 60 Gy				

RCT, randomized controlled trial; APBI, accelerated partial breast irradiation; WBI, whole-breast irradiation; MIB, multicatheter interstitial brachytherapy; HDR, high-dose rate.
*Judged using the Newcastle–Ottawa Scale (NOS).

Qualität der Studien:

k.A.

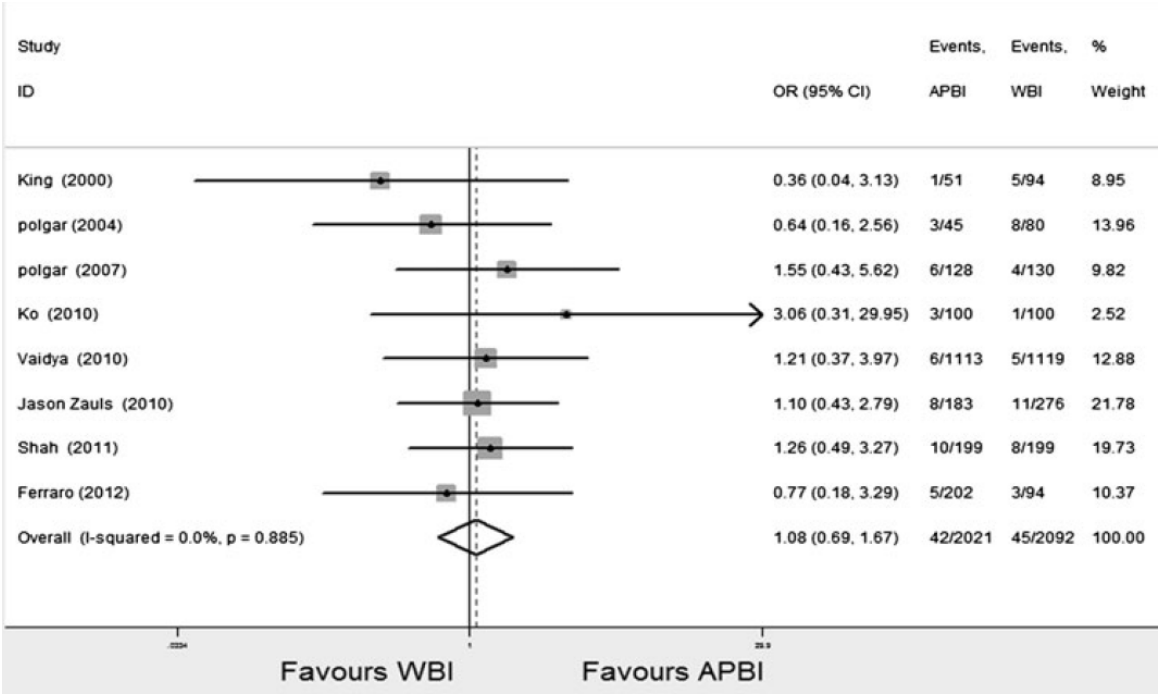
Studienergebnisse:

Table 2. Primary Analysis

	No. of studies	Tests of Homogeneity		Pooled estimate (95% CI)	p-value
		I^2 (%)	p-value		
LR	10	0	0.565	1.54(1.15–2.06)	0.004
AF	5	0	0.878	2.52(1.72–3.68)	0.000
SF	2	0	0.504	1.06(0.55–2.04)	0.853
DM	6	0	0.570	0.70(0.45–1.08)	0.104
OS	8	0	0.509	0.88(0.73–1.06)	0.177
DFS	6	0	0.450	1.10(0.81–1.51)	0.539

LR, local recurrence; AF, axillary failure; SF, supraclavicular failure; DM, distant metastases; OS, overall survival; DFS, disease-free survival.

Figure 4. Forest plot of odds ratios (OR) comparing local recurrence rate for patients who received accelerated partial breast irradiation using the four the four principal techniques with those who received conventional whole-breast irradiation. OR for each trial are represented by the squares, the size of the square represents the weight of the trial in the meta-analysis, and the horizontal line crossing the square represents the 95% confidence interval (CI). The diamonds represent the estimated overall effect based on the meta-analysis fixed effect of all trials.



Anmerkung/Fazit der Autoren

APBI is a safe treatment modality and could become a potential option for the delivery of adjuvant radiation therapy in patients receiving breast-conserving therapy, especially for the suitable group that was classified by the American Society of Radiation Oncology Consensus Panel.

Kommentare zum Review

Of the 11 studies, four studies were RCT, two studies were retrospective cohort study, and five studies were prospective cohort study.

Ye X-P et al., 2013 [48].

Accelerated Partial Breast Irradiation for Breast Cancer: A Meta-Analysis

Fragestellung

To evaluate the long-term effect of breast conservation with accelerated partial breast irradiation (APBI) for early-stage breast cancer

Methodik

Population:

early-stage breast cancer

Intervention:

accelerated partial breast irradiation (APBI)

Komparator:

whole-breast radiotherapy (WBRT)

Planned conventional radiotherapy was 40 to 60 Gy for 5 to 6 weeks.

Endpunkte:

Primary outcomes were response rate of excellent/good cosmetic results, the 5- and 8-year overall survival, the 10-year overall survival, the 5-year LR-free survival, cancer-specific survival, disease-free survival, LR, the rate of contralateral breast cancer and distant metastasis.

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed (1966-June 2013), Cochrane Library (Issue 3, 2008), EMBASE (1974-June 2013), Web of Science (1974-June 2013), Chinese Biomedical Literature Database (1978-June 2013), Chinese Scientific Journals Full-text Database (1989-June 2013), and China Journal Full-text Database (1997-June 2013)

Manual searches were done by reviewing articles and abstracts cited in the reference lists of identified RCTs.

Qualitätsbewertung der Studien:

using the following Quality Assess Criteria of RCT: 1) randomized method, 2) allocation concealment, 3) blindness to whether it was adapted, and 4) with or without lost follow-up (if it has been lost to follow-up, whether with analysis in intention to treat)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

4 (n= 919)

Charakteristika der Population:

APBI modalities varied between the trials in terms of study, sample, outcome indexes, as well as quality assessment. Thus, there were no significant differences in main characteristics between groups.

Qualität der Studien:

Table 2. Quality Assessment of Randomized Controlled Trials Included in this Meta-Analysis.

Study (year)	Randomization	Allocated Concealment	Blinding	Loss of Follow-up	Selective Outcome Reporting	Other Potential Threats to Validity
Dodwell DJ et al. (2005)	Unclear	Unclear	Unclear	No	Unclear	Unclear
Polgár C et al. (2007)	Compute	Adequate	Single-blind	No	Unclear	Unclear
Antonucci JV et al. (2009)	Unclear	Unclear	Unclear	No	Unclear	Unclear
Major T. et al. (2004)	Unclear	Unclear	Unclear	No	Unclear	Unclear

Studienergebnisse:

- Overall survival.

  Three trials [17,19,20] reported the 5-, 8-, and 10-year overall survival rate. There were no differences statistically between APBI and WBRT in 5-year overall survival rate [odds ratio (OR) = 1.76 (95% CI = 0.67-4.62), P = .25] and 8-year overall survival rate [OR = 0.86 (95% CI = 0.44-1.66), P = .65], but there was statistical difference in 10-year overall survival rate [OR = 0.56 (95% CI = 0.35-0.91), P = .02].

- LR-free survival.

  Two trials [17,18] reported the 5- and 7-year LR-free survival rate. There were no differences between APBI and WBRT in 5-year LR-free survival rate [OR = 0.65 (95% CI = 0.18-2.34), P = .51] and 7-year LR-free survival rate [OR = 1.33 (95% CI = 0.49-3.62), P = .57].

- Cancer-specific survival.

  Three trials [17–19] reported the 5-, 7-, and 10-year cancer-specific survival rate. There were no differences between APBI and WBRT in 5-year cancer-specific survival rate [OR = 1.67 (95% CI = 0.39-7.12), P = .49], 7-year cancer-specific survival rate [OR = 1.40 (95% CI = 0.29-6.65), P = .67], and 10-year cancer-specific survival rate [OR = 1.43 (95% CI = 0.62-3.30), P = .40].

- Disease-free survival.

  Two trials [17,19] reported the 5- and 10-year disease-free survival rate. There were no differences between APBI and WBRT in 5-year disease-free survival rate [OR = 0.84 (95% CI = 0.38-1.84), P = .66], but there was difference in 10-year disease-free survival rate [OR = 0.63 (95% CI = 0.41-0.99), P = .04].

- The rate of excellent/good cosmetic results.

  Two trials [17,18] reported the 5- and 7-year excellent/good cosmetic rate. There were differences between APBI and WBRT in 5-year excellent/good cosmetic rate [OR = 2.09 (95% CI = 1.21-3.62), P = .009] and 7-year excellent/good cosmetic rate [OR = 3.42 (95% CI = 1.25-9.38), P = .02].

- LR rate.

Two trials [17,18] reported the 5-year LR rate. There were no differences between APBI and WBRT in 5-year LR rate [OR = 1.36 (95% CI = 0.46-3.99), P = .58]. Tests for heterogeneity in the analysis were not statistically significant (P = .70). Two trials [19,20] reported the 8- and 10-year LR rate. There were no differences between APBI and WBRT in 8-year LR rate [OR = 2.91 (95% CI = 0.87-9.65), P = .08] and in 10-year LR rate [OR = 1.26 (95% CI = 0.49-3.27), P = .63].

- The contralateral breast cancer rate.

  Three trials [17–19] reported the 5-, 7-, and 10-year contralateral breast cancer rate. There were no differences between APBI and WBRT in 5-year contralateral breast cancer rate [OR = 2.82 (95% CI = 0.73-10.89), P = .13], in 7-year contralateral breast cancer rate [OR = 0.19 (95% CI = 0.01-4.00), P = .28], and in 10-year contralateral breast cancer rate [OR = 0.48 (95% CI = 0.20-1.15), P = .10].

- Distant metastasis rate.

  Two trials [17,19] reported the 5- and 10-year distant metastasis rate. There were no differences between APBI and WBRT in 5-year distant metastasis rate [OR = 0.71 (95% CI = 0.22-2.31), P = .57] and in 10-year distant metastasis rate [OR = 0.53 (95% CI = 0.24-1.18), P = .12].

- The grade 2 or worse late radiation side effects.

  One trial [18] reported the 7-year grade 2 or worse late radiation side effects. There were no differences between APBI and WBRT in 7-year grade 2 or worse late radiation side effects [OR = 0.47 (95% CI = 0.08-2.68), P = .39] and in 7-year incidence of grades 2 to 3 fibrosis rate [OR = 3.42 (95% CI = 0.86-13.60), P = .08].

[17] Polgár C, Fodor J, Major T, Németh G, Lövey K, Orosz Z, Sulyok Z, Takácsi-Nagy Z, and Kásler M (2007). Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma–5-year results of a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69(3), 694–702.

[18] Polgár C, Major T, Fodor J, Németh G, Orosz Z, Sulyok Z, Udvarhelyi N, Somogyi A, Takácsi-Nagy Z, Lövey K, et al. (2004). High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 60(4), 1173–1181.

[19] Antonucci JV, Wallace M, Goldstein NS, Kestin L, Chen P, Benitez P, Dekhne N, Martinez A, and Vicini F (2009). Differences in patterns of failure in patients treated with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: a matched-pair analysis with 10-year follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74(2), 447–452.

[20] Dodwell DJ, Dyker K, Brown J, Hawkins K, Cohen D, Stead M, and Ash D (2005). A randomised study of whole-breast vs tumour-bed irradiation after local excision and axillary dissection for early breast cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 17(8), 618–622.

Anmerkung/Fazit der Autoren

APBI significantly improved the rate of excellent/good cosmetic results anywhere in the breast, shortened the treatment time, alleviated the pain, and improved the quality of life. Future large-scale, high-quality, and double-blind trials are needed.

Valachis A et al., 2013 [44].

Cardiac toxicity in breast cancer patients treated with dual HER2 blockade

Fragestellung

Although dual HER2 blockade shows promising results in patients with HER2-positive breast cancer it is unclear whether this treatment strategy increases the risk for cardiac adverse

events. We conducted a meta-analysis of randomized trials to investigate the risk of cardiac adverse events when a combination of anti-HER2 therapies compared to anti-HER2 monotherapy.

Methodik

Population:

Breast cancer

Intervention:

anti-HER2 monotherapy (lapatinib or trastuzumab or pertuzumab)

Komparator:

anti-HER2 combination therapy with or without chemotherapy

Endpunkte:

The following adverse outcomes were considered as cardiac adverse events and were included in the analyses: left ventricular ejection fraction (LVEF) decline less than 50% or a decrease of more than 10% from baseline and congestive heart failure (CHF) grade 3 or higher according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCICTC version 3).

Recherche/Suchzeitraum:

Our systematic review entailed computer-based searches of Medline, and the Cochrane Library without year and language restrictions, by using algorithms including the following keywords: trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, breast cancer. The last search was updated in July 2012.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6

Charakteristika der Population:

Table 1. Baseline characteristics of the trials included in the analysis

Trial (ref)	Treatment setting	Treatment arms	Dose of anti-HER2 treatment	Chemotherapy concomitant with anti-HER2 treatment	Duration of anti-Her2 treatment	No of patients (safety analysis)
Blackwell et al.[9]	Metastatic	Lapatinib	1	No	Until progression or unacceptable toxicity	146
		Lapatinib plus trastuzumab	1	No	Until progression or unacceptable toxicity	149
CHER-LOB[10]	Neoadjuvant	Trastuzumab	2 mg/kg weekly (loading 4 mg/kg)	Weekly Pacl => FEC	26 weeks	36
		Lapatinib	1,500 mg daily	Weekly Pacl => FEC	26 weeks	39
		Lapatinib plus trastuzumab	1,000 mg daily + 2 mg/kg weekly (loading 4 mg/kg)	Weekly Pacl => FEC	26 weeks	46
CLEOPATRA[13]	Metastatic	Trastuzumab	6 mg/kg q3w (loading 8 mg/kg)	Docetaxel q3w	Until progression or unacceptable toxicity	397
		Trastuzumab + pertuzumab	6 mg/kg q3w (loading 8 mg/kg) +	Docetaxel q3w	Until progression or unacceptable toxicity	407
NeoALTTO[11]	Neoadjuvant	Trastuzumab	2 mg/kg weekly (loading 4 mg/kg)	Weekly pacl	18 weeks	149
		Lapatinib	1,500 mg daily	Weekly pacl	18 weeks	154
			1,000 mg daily + 2 mg/kg weekly (loading 4 mg/kg)	Weekly pacl	18 weeks	152
NeoSphere[14]	Neoadjuvant	Trastuzumab	6 mg/kg q3w (loading 8 mg/kg)	Docetaxel	12 weeks	107
		Trastuzumab + pertuzumab	6 mg/kg q3w (loading 8 mg/kg) +	Docetaxel	12 weeks	107
		Trastuzumab + pertuzumab	420 mg/kg q3w (loading 840 mg/kg)	No	12 weeks	108
			6 mg/kg q3w (loading 8 mg/kg) +	Docetaxel	12 weeks	94
			420 mg/kg q3w (loading 840 mg/kg)			
			420 mg/kg q3w (loading 840 mg/kg)			
NSABP B-41[12]	Neoadjuvant	Trastuzumab	2 mg/kg weekly (loading 4 mg/kg)	Weekly pacl	12 weeks	178
		Lapatinib	1,250 mg daily	Weekly pacl	12 weeks	173
		Lapatinib plus trastuzumab	750 mg daily + 2 mg/kg weekly (loading 4 mg/kg)	Weekly pacl	12 weeks	173

Abbreviations: ref, reference; No, number; mg, milligram; kg, kilogram; Pacl, Paclitaxel; FEC, Fluorouracil (5FU), epirubicin and cyclophosphamide; q3w, three-weekly.

Qualität der Studien:

One trial has only been presented in abstract form to date, but we had access to all presentation slides from the ASCO Annual Meeting.12 Thus, we were not able to assess the methodological quality of this trial. Among the remaining five trials, four reported an adequate randomization mode and allocation concealment,10,11,13,14 while two clearly reported blinding of outcome assessment.11,13 In addition, only one trial reported that it was designed as a double-blind

trial.13

Studienergebnisse:

Overall incidence results for CHF in the combined anti-HER2 therapy and the anti-HER2 monotherapy were 0.88% (95% CI: 0.47–1.64%) and 1.49% (95% CI: 0.98–2.23%). The incidence of LVEF decline was 3.1% (95% CI: 2.2–4.4%) and 2.9% (95% CI: 2.1–4.1%), respectively. The OR of CHF between anti-HER2 combination and monotherapy was 0.58 (95% CI: 0.26–1.27, p-value5 0.17) while the OR of LVEF decline was 0.88 (95% CI: 0.53–1.48, p-value5 0.64).

Table 3. Subgroup analyses of risk for CHF and LVEF decline from dual anti-HER2 treatment

		Dual anti-HER2 treatment		Monotherapy		
Subgroup	No of trials	CHF	Total	CHF	Total	OR (95% CI), p-value
Treatment setting						
Neoadjuvant	4	2	478	14	930	0.74 (0.02–29.54)
Metastatic	2	7	556	8	543	0.85 (0.31–2.37)
Type of anti-HER2 therapy						
Trastuzumab *vs.* trastuzumab + lapatinib	3	2	371	7	363	0.33 (0.08–1.41)
Lapatinib *vs.* trastuzumab + lapatinib	4	5	520	8	509	0.64 (0.22–1.88)
		LVEF decline	Total	LVEF decline	Total	
Treatment setting						
Neoadjuvant	4	4	305	5	579	1.52 (0.44–5.32)
Metastatic	2	23	556	28	543	1.11 (0.24–5.02)
Type of anti-HER2 therapy						
Trastuzumab *vs.* trastuzumab + lapatinib	2	1	198	2	185	0.53 (0.07–3.98)
Lapatinib *vs.* trastuzumab + lapatinib	3	9	347	4	339	2.27 (0.69–7.49)
Trastuzumab *vs.* trastuzumab + pertuzumab	2	18	514	26	504	0.66 (0.36–1.23)

Abbreviations: CHF, Congestive Heart Failure; LVEF, Left ventricular ejection fraction; No, number; OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis provides evidence supporting comparable cardiac toxicity between anti-HER2 combination therapy and anti-HER2 monotherapy.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH), 2018 [33].

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Langversion 4.1 – September 2018 AWMF-Registernummer: 032-045OL

Die Ziele der S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wurden aus der Ur-sprungsversion und den ersten beiden Aktualisierungen beibehalten und für die 3. Neuauflage ergänzt bzw. konkretisiert

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkolo-gie (http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/) und den Seiten der AWMF (http://www.awmf.org/) frei verfügbar.

Recherche/Suchzeitraum:

Unterschiedliche Zeitpunkte für verschiedene Themen/Empfehlungen, da Leitlinien-Update

LoE

Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or da-	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses

		only	tabases		
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

GoR

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/ sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

Tabelle 7: Konsensusstärke

Konsenstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie sind:

• bei HER2-positiven Tumoren ist die simultane Anti-HER2-Therapie mit Trastu-zumab über die Dauer von 1 Jahr in Kombination mit einer (neo)adjuvanten Chemotherapie Standard

• bei endokrin nicht sensitiven Tumoren (ER- und PgR-negativ)

• bei fraglich endokrin sensitiven Tumoren

• bei nodal-positiven Tumoren (innerhalb von Studien wird derzeit evaluiert, ob bei Patientinnen mit niedrigem Nodalbefall (1–3 befallene LK) und günstiger Tumorbiologie (Luminal A) auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann)

• G 3

• junges Erkrankungsalter (< 35 Jahre)

Endokrine Therapie

4.50.	Evidenzbasierte Empfehlungen
	Indikationen für eine endokrine Therapie
Empfehlungsgrad A	a.) Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven (*) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten. * (>/=10% progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne)
Level of Evidence 1a	Quellen: [29, 726-729]
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad A	b.) Diese soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen.
Level of Evidence 1a	Quellen: [580, 726-728] [29, 729]
	Starker Konsens

Adjuvante endokrine Therapien wie Tamoxifen und Aromatasehemmer reduzieren sig-nifikant die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um relativ ca. 40% und die Wahrschein-lichkeit des Versterbens um relativ ca. 30% [227, 363, 727, 730].

Diese relative Risikoreduktion ist unabhängig vom Alter der Patientin, dem Tumorsta-dium und der Vortherapie wie einer adjuvanten Chemotherapie, bezieht sich allerdings immer auf Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom.

Diese günstigen Effekte der endokrinen Therapie werden nur bei ausreichender Thera-pieadhärenz realisiert. Aber nur etwa die Hälfte der Frauen mit Brustkrebs führt diese Behandlung über die empfohlenen 5 Jahre durch. Dieser Mangel an Compliance ist mit einem signifikant erhöhten Sterberisiko verbunden. Es ist wichtig, die Patientinnen von der Notwendigkeit der Therapie zu überzeugen, durch sorgfältige Anamnese das Be-wusstsein für Nebenwirkungen und für therapieunabhängig auftretende Beschwerden zu schärfen und diese adäquat zu behandeln. Bei schweren Nebenwirkungen, die die Therapieadhärenz gefährden, kann bei postmenopausalen Patientinnen der Wechsel von einem Aromatasehemmer auf Tamoxifen und umgekehrt oder zwischen den Aro-matasehemmern (steroidal vs. non-steroidal) erwogen werden. Gelingt es, durch diese Maßnahmen die Therapietreue zu erhöhen, rettet dies möglicherweise mehr Leben als eine zusätzliche Chemotherapie.

Die Gruppe der Patientinnen mit einem schwach ER-positiven Mammakarzinom (1-9% gefärbte Tumorzellkerne) verhält sich in einigen Analysen ([474] N=251) prognostisch eher wie rezeptornegative Patientinnen und weist (an kleineren Patientinnenzahlen un-tersucht, N=26) ähnliche molekulare Eigenschaften wie triple-negative Mammakarzi-nome auf [470, 471]. In einer

Untersuchung an 314 Patientinnen wiesen die mit einer geringen ER-Färbung (1-9%) eine ähnliche Häufigkeit von BRCA-1-Mutationen auf wie ER-negative Patientinnen [473].

Da sich diese Patientinnengruppe (1-9% positive ER) prognostisch offensichtlich anders als die mit einer ER-Positivität von > 10% verhält [731], sollte bei ihnen eine zusätzliche adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erwogen werden.

Karzinome mit einer schwachen PR-Färbung (<10%) und negativen ER-Färbung könnten molekular dem triple-negativen Mammakarzinom entsprechen [732, 733]. Diese Daten werden unterstützt durch die EBCTCG-Analyse von 2008 “Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer”, in der nachgewiesen wurde, dass Tamoxifen nur einen geringen Effekt auf die Rezidivrate und das Überleben bei Patientinnen mit einer schwachen Östrogenrezeptor-Expression hatte und einen nur geringen zusätzli-chen Effekt zur adjuvanten Chemotherapie.

Daten einiger Studien (wie Tam-02, [734, 735]) weisen darauf hin, dass ein späterer Beginn (bis zu 5 Jahre nach abgeschlossener Lokaltherapie und/oder Chemotherapie) mit einer adjuvanten endokrinen Therapie besser ist, als ganz auf diese endokrine Therapie zu verzichten. Auch dieser spätere Beginn der endokrinen Therapie verlänger-te das DFS und das OS bzw. DDFS. Die MA.17-Studie [736], die auch ein längeres the-rapiefreies Intervall zwischen Tamoxifen und Letrozol zuließ, zeigte ähnliche Ergebnis-se. Das sind Hinweise darauf, dass bei Nebenwirkungen eine Therapiepause einem ge-nerellen Abbruch vorzuziehen ist.

4.51.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Endokrine Therapie
Empfehlungsgrad A/B	Nach 5 Jahren Tamoxifen soll für jede Patientin mit einem ER+-Mammakarzinom die Indikation zu einer erweiterten endokrinen Therapie geprüft werden. Die Indikationsstellung sollte in der Abwägung des Rückfallrisikos und den thera-pieassoziierten Nebenwirkungen (Toxizität, verminderte Adhärenz) erfolgen. Bei der Wahl der endokrinen Therapie soll der aktuelle Menopausenstatus der Pati-entin berücksichtigt werden.
Level of Evidence LL-Adapt.	Leitlinienadaptation: [737]
	Starker Konsens

Die endokrine adjuvante Behandlung des frühen Mammakarzinoms gehört zu den ef-fektivsten Therapiemöglichkeiten. Aktuelle Publikationen belegen dies für ein Zeitin-tervall von bis zu 15 Jahren. Dabei unterschied man die initiale adjuvante Therapie (I-AT, Jahr 0-5) und die erweiterte adjuvante Therapie (EAT: Jahr 6-10).

Die therapieassoziierte Nebenwirkungsrate dieser kontinuierlichen Therapien reduziert die Therapieadhärenz und führt zu einem Effektivitätsverlust. Daher wäre in Studien zu prüfen, ob eine intermittierende adjuvante endokrine Therapie ebenso wirksam wie die EAT sein könnte.

Derzeit fehlen verlässliche diagnostische Instrumente, um das Risiko einer späten Me-tastasierung (nach Jahr 5) verlässlich für eine solche Intervention vorherzusagen. Dazu könnten in Studien z.B. Multi-Gene-Assays prospektiv evaluiert werden.

Nach 5 Jahren Tamoxifen reduzieren weitere 5 Jahre adjuvant Tamoxifen bei Patientin-nen mit Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen die Rezidivrate (absolut -2,8% in der ATLAS-Studie) und verlängern das Gesamtüberleben (absolut -2,48% in der AT-LAS-Studie, [738-740]) unabhängig vom Menopausenstatus (allerdings waren nur 9% der Patientinnen in der ATLAS-Studie prämenopausal). Die Häufigkeit einer Lungenem-bolie und eines Endometriumkarzinoms waren nach 10 Jahren Tamoxifen signifikant erhöht im Vergleich zu 5 Jahren Tamoxifen ohne Einfluss auf die Mortalität. Eine is-chämische Herzkrankheit und Herzinfarkte waren nach 10 Jahren signifikant seltener als nach 5 Jahren Tamoxifen.

Wurden die Patientinnen nach 5 Jahren adjuvant Tamoxifen postmenopausal, verbes-serte die nachfolgende Gabe von Letrozol für 5 Jahre adjuvant das DFS und das OS, be-sonders bei Frauen, die vor dem Letrozol prämenopausal waren oder Lymphknotenme-tastasen hatten [736]. Zugelassen für diese EAT in Deutschland nach 5 Jahren Tamoxi-fen sind Tamoxifen und Letrozol.

4.52.	**Evidenzbasierte Empfehlung**
	Therapie bei prämenopausalen Patientinnen
Empfehlungsgrad **A**	Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Tamoxifentherapie für mindestens 5 Jahre durchgeführt werden. Die antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen 20 mg pro Tag soll in Abhängigkeit des Rezidivrisikos über eine Zeitdauer von 5 – 10 Jahren bzw. bis zum Rezidiv erfolgen. Die Indikation der erweiterten Therapie ist vom Rezidivrisiko und Wunsch der Pati-entin abhängig.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [726, 727][738, 739, 741]
	Starker Konsens

Wenn die Gabe des Tamoxifens von 5 auf 10 Jahre verlängert wird, werden die ipsi- und kontralateralen Rezidivhäufigkeiten reduziert und in der ATLAS-Studie das Ge-samtüberleben verlängert. Allerdings sind die Raten an Lungenembolien und Endomet-riumkarzinomen erhöht, ohne Einfluss auf die Mortalität [738-740]. Die risikoadaptierte Dauer der Tamoxifen-Gabe (längere Gabe bei erhöhtem Rezidivrisiko) wird von der ASCO empfohlen [737].

4.53.	Evidenz- /konsensbasierte Empfehlungen
	Endokrine Therapie
EK	a.) Für Patientinnen mit einem ER+-Mammakarzinom und erhöhtem Risiko, die nach abgeschlossener Chemotherapie noch prämenopausal sind, kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion ein Aromatasehemmer eingesetzt werden.
	Konsens
Level of Evidence **1b**	b.) Die alleinige Ovarialsuppression kann entweder durch Gabe eines GnRHa oder durch eine bilaterale Ovarektomie für prämenopausale Frauen mit einem ER+-Mammakarzinom erwogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen.
	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad **A**	c.) Die Ovarialsuppression (GnRHa oder bilaterale Ovarektomie) zusätzlich zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer soll nur bei hohem Rezidivrisiko und prämenopausaler Situation nach adjuvanter Chemotherapie erwogen werden. Bei Einsatz eines Aromatasehemmers soll eine Ovarialsuppression obligat erfolgen.
Level of Evidence **1b**	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

In verschiedenen Studien (z.B. SOFT, TEXT, [742]) wurde der Effekt der Unterdrückung der Ovarialfunktion von bis zu 5 Jahren zusammen mit der Gabe von Exemestan oder zusammen mit Tamoxifen vs. der alleinigen Tamoxifen-Gabe in der adjuvanten Therapie von Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom untersucht, die prämenopausal waren oder innerhalb von 8 Monaten nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie wieder prämenopausal wurden. Nach der Einzelanalyse jeder dieser Studien und nach der kombinierten Analyse von zwei dieser Studien (SOFT, TEXT) zeigte sich eine erhöhte Effektivität der zusätzlichen Ausschaltung der Ovarialfunktion nur in der Gruppe der unter 35-jährigen Patientinnen, die ein hohes Rezidivrisiko hatten (und deshalb eine Chemotherapie erhielten). In einer Metaanalyse aller dieser Studien [743] zeigten sich eine höhere Wirksamkeit in Bezug auf das DFS, aber eine erhöhte Nebenwirkungsrate bis hin zu mehr Todesfällen für die Kombination der Unterdrückung der Ovarialfunktion mit einem Aromatasehemmer als für die Kombination der Unterdrückung der Ovarialfunktion zusammen mit Tamoxifen. Die höhere Nebenwirkungsrate bedingt ein Risiko für eine verminderte Therapieadhärenz.

Die Gabe eines GnRH-Analogons ist entsprechend der Ergebnisse verschiedener Studien (z.B. ZIPP-Studie, [744]) und Metaanalysen der alleinigen Tamoxifengabe äquivalent, allerdings mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate und damit Abbruchrate im Vergleich mit Tamoxifen verbunden. Obgleich verlässliche Daten fehlen, kann ebenfalls mit einer erhöhten Spättoxizität (z.B. Koronarerkrankungen, Osteoporose, Demenz) gerechnet werden.

4.54.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Therapie bei postmenopausalen Patientinnen
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem ER+ Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [730]
	Starker Konsens

In den Metaanalysen [363, 726, 727, 745] zeigen sich in Bezug auf das OS und das DFS eine Überlegenheit der adjuvanten Aromatasegabe (AI) allein oder in Sequenz mit Tamoxifen im Vergleich zum Tamoxifen allein bei postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom. In der EBCTCG-Metaanalyse wur-den 2 Kohorten gebildet:

Kohorte 1 als Vergleich zwischen 5 Jahren AI vs. 5 Jahren Tamoxifen und Kohorte 2 mit der Gaben AI nach 2-3 Jahren Tamoxifen für insgesamt 5 Jahre. Die Gaben von 5 Jahren AI nach 5 Jahren Tamoxifen wurden nicht in diese Metaanalyse einbezogen. Da die Analyse nur Daten bis 2006 einschloss, wurden die Studien ABCSG 12 und die Switch-Arme der BIG 1-98 Studie nicht in diese Metaanalyse eingeschlossen. In Kohorte 1 wur-de die signifikante Überlegenheit der AI-Gabe gegenüber Tamoxifen in Bezug auf das DFS, aber nicht in Bezug auf die Mortalität nachgewiesen. In Kohorte 2 zeigte sich der signifikante Vorteil der zusätzlichen AI-Gabe in Bezug auf DFS und Überleben im Ver-gleich zur alleinigen Tamoxifen-Gabe.

Die alleinige Gabe des Aromatasehemmers über 5 Jahre reduziert die Rezidivrate be-sonders wirksam bei High-risk Mammakarzinomen und/oder lobulären invasiven Mammakarzinomen.

Wenn nach 5 Jahren Tamoxifen die Patientin postmenopausal geworden ist und ein er-höhtes Rezidivrisiko hat, wird entsprechend der MA.17-Studie die Gabe von Letrozol für weitere 5 Jahre empfohlen [736]. Dieses Vorgehen wird auch von der ASCO [746] nach ihrer Metaanalyse aller bis 2013 abgeschlossenen Studien empfohlen.

Auf dem SABCS 2016 wurden weitere Studien zur verlängerten (EAT) Gabe eines Aro-matasehemmers nach bereits 5 Jahren vorgestellt, z.B. NSABP B-42 (10 vs. 5 Jahre AI, [747]) oder IDEAL trial (5 Jahre AI nach 5 Jahren einer adjuvanten endokrinen Therapie mit Tamoxifen und/oder AI) [748]. In keiner dieser Studien konnte eine signifikante Verlängerung des Überlebens oder eine signifikante Reduktion der Mortalität durch diese verlängerte AI-Gabe gezeigt werden, allenfalls eine Reduktion der ipislateralen und kontralateralen Rezidivrate (Zusammenfassung durch Gnant 2016). Zu gleichen Ergebnissen kam auch die MA.17R-Studie, die bereits publiziert ist [749]. Mit jüngeren postmenopausalen Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie mit einem AI in den ersten 5 Jahren erhalten und gut vertragen hatten, kann eine erweiterte endokrine Therapie mit einem AI unter bestimmten Umständen (erhöhtes Rezidivrisiko z.B. bei positivem Nodalstatus, keine Osteopenie/Osteoporose) diskutiert werden [750].

- Adjuvante Chemotherapie

4.55.	Evidenzbasierte Empfehlungen
	Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie
Empfehlungsgrad **B**	a.) Eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie sollte gestellt werden bei: • HER2-positiven Tumoren (ab pT1b, N0; pT1a, N0 wenn weiteres Risiko: G3, ER/PR neg., Ki67 hoch) • Triple-negativen Tumoren (ER- und PgR-negativ, HER2-negativ) • Luminal-B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Ki-67 hoch, G 3, high risk multigen assay, junges Erkrankungsalter, Lymphknotenbefall)
Level of Evidence **1a**	Quellen: [180, 363, 751-754]
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad **A**	b.) Eine Chemotherapie soll in den empfohlenen Dosierungen verabreicht werden. Bei Unterdosierung oder Reduktion der Zyklen droht ein Effektivitätsverlust.
Level of Evidence **1a**	Quellen: [753, 755-759]
	Starker Konsens

4.56.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Verabreichung der Zytostatika
Empfehlungsgrad **B**	Zytostatika können zeitlich simultan oder sequenziell verabreicht werden (entsprechend evidenzbasierter Protokolle). Bei hohem tumorbedingtem Mortalitätsrisiko und dafür geeigneten Patientinnen sollten dosisdichte Therapien eingesetzt werden.
Level of Evidence **1b**	Quellen: [760-762] [763-765]
	Starker Konsens

4.57.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Anthrazyklin/Taxanhaltige adjuvante Standard-Chemotherapie
Empfehlungsgrad **B**	Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten.
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad **O**	6 Zyklen TC (Docetaxel/Cyclophosphamid) können bei einem mittleren klinischen Risiko (≤ 3 befallene Lymphknoten) eine Alternative darstellen.
	Konsens
Empfehlungsgrad **A**	Eine adjuvante Standard-Chemotherapie soll 18–24 Wochen dauern.
	Konsens
Level of Evidence **1a**	Quellen: [751, 761, 766-774]

Die durch Daten des Oxford Overviews (EBCTCG) nachgewiesenen positiven Effekte ei-ner adjuvanten Chemotherapie auf die Rezidiv- und Sterberisiken sind am stärksten bei Frauen unter 50 Jahren ausgeprägt. Ein Nutzen ist auch für postmenopausale Frauen gegeben [753].

Die Datenlage zur adjuvanten Chemotherapie mit Taxanen wird durch aktuelle Studienergebnisse untermauert. Vor allem Frauen mit Lymphknotenbefall bzw. mit nodalnegativen Karzinomen und zusätzlichen Risikokriterien (z. B. G2/3, ER- und PgR-negativ, pT > 2 cm, Alter < 35 Jahre [775]) profitieren vom Einsatz der Taxane in der adjuvanten Therapie [752, 763, 766-769, 771, 775-778].

Mehrere effektive Regime stehen zur Verfügung. Gegen einen adäquaten Anthrazylin-Standard wurden getestet: FEC x 3 → Doc x 3 (PACS-01), 3 x FEC → 8 x Pac weekly sowie DocAC („TAC“, BCIRG 006) [771, 775, 778, 779]. 6 x DocAC und 4 x AC → 4 x Doc sind äquieffektiv, unterscheiden sich aber in ihrem Nebenwirkungsspektrum.

In der Sequenz nach 4 x AC sind 4 x Docetaxel alle 3 Wochen (100 mg/m2) und 12 x Paclitaxel wöchentlich (80 mg/m2) als gleichwertig anzusehen [752, 780]. Die Se-quenz 4 Zyklen AC – 4 x Paclitaxel q21 („Henderson-like“) ist 6 x CEF unterlegen (MA-21 [781]).

Die Zweifachkombination 4 x DocC (TC) ist hinsichtlich DFS und OS dem alten Standard 4 x AC überlegen und vermeidet anthrazyklinassoziierte Toxizitäten [613, 782].

Generell scheint die Gabe einer längeren adjuvanten Chemotherapie vorteilhaft, wie der Vergleich von 4 Zyklen vs. 8 Zyklen gezeigt hat [759, 769]. Mehrere Studien zei-gen, dass 6 Zyklen TC für bestimmte Patientengruppen genauso wirksam sind wie eine Anthrazyklin-taxanhaltige Sequenztherapie. Ob diese aktuellen Wirksamkeitsdaten für 6 Zyklen TC auch für 4 Zyklen TC zutreffen, kann derzeit anhand der vorliegenden Da-tenlage nicht entschieden werden. Eine entsprechende Verkürzung der Zyklenzahl soll-te daher nur bei nicht tolerablen Toxizitäten erfolgen.

In der dänischen DBCG-07-READ Studie bei TOPO2A-normalem frühen Mammakarzi-nom zeigte sich kein Unterschied bei DFS und OS für 6x TC vs. 3x EC – 3x DOC [773]. Die WSG-PlanB-Studie zeigte ebenfalls keinen Unterschied zwischen 6x TC und 4x EC – 4x Docetaxel beim HER2-negativen frühen Mammakarzinom [774]. Die gepoolte Analy-se von 3 US-Studien (ABC Trials) konnte formal die non-inferiority zwischen 6x TC und einer anthrazyklin-taxanhaltigen Sequenztherapie nicht bestätigen (iDFS HR 1.202; 95% KI 0,97-1,49 bei einem vordefinierten Grenzwert von 1,18). Der absolute Unterscheid zwischen beiden Armen war jedoch gering (Differenz 4-Jahres iDFS 2,5%) und Sub-gruppenanalysen zeigten, dass der größte Nutzen zugunsten der einer anthrazyklin-taxanhaltigen Sequenztherapie bei einem hohen klinischen Risiko (z.B. > 3 befallene Lymphknoten) zu finden war [772].

Der Stellenwert von neuen Substanzen in der adjuvanten Therapie (z. B. Gemcitabine, Capecitabine) als vierte Substanz zusätzlich zu Anthrazyklinen, Taxanen und Cyclophosphamid kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Während die Hinzunahme von Gemcitabine nicht mit einem Vorteil verbunden ist [783], lassen einige Daten für Capecitabine einen Trend hinsichtlich einer weiteren Verbesserung von DFS bzw. OS erkennen [784, 785]. Diese Verbesserung war jedoch mit einer erhöhten Toxizität ver-bunden [784, 785]. In der FinXX-Studie war die Verbesserung von DFS und OS nach 5 Jahren im Gesamtkollektiv nicht mehr signifikant, nur noch bei Risikopatientinnen (trip-le-negativ, > 3 LK), Cave: Standardarm [786].

In neueren Studien konnte eine höhere Wirksamkeit der dosisdichten (q2w) [761, 765] bzw. der dosisintensivierten dosisdichten Chemotherapie [764, 787] im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie (q3w) gezeigt werden. Insbesondere für Patien-tinnen mit

hohem Risiko (≥ 4 befallene LK) ist die dosisintensivierte dosisdichte Che-motherapie (ETC) ein Standardregime. Patientinnen mit niedrigen oder moderaten Re-zidivrisiko hingegen profitieren nicht von einer dosisdichten Therapie im Vergleich zu einer Standardchemotherapie [788, 789].

Myeloablative Hochdosis-Chemotherapien haben derzeit keinen Stellenwert in unselek-tierten Hochrisikokollektiven: Sie zeigen verglichen mit konventioneller Chemotherapie ein besseres ereignisfreies Überleben, das Gesamtüberleben bleibt jedoch unbeein-flusst [790, 791]. Therapieassoziierte Sterblichkeit und Nebenwirkungen sind signifi-kant erhöht [791, 792].

753. Peto, R., et al., Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet, 2012. 379(9814): p. 432-44.

754. Reviews., E., Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Review., 2003.

755. Budman, D.R., et al., Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. The Cancer and Leukemia Group B. J Natl Cancer Inst, 1998. 90(16): p. 1205-11.

756. Fisher, B., et al., Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. J Clin Oncol, 1997. 15(5): p. 1858-69.

757. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. J Clin Oncol, 2001. 19(3): p. 602-11.

758. Fumoleau, P., et al., Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. J Clin Oncol, 2003. 21(2): p. 298-305.

759. Swain, S.M., et al., Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. N Engl J Med, 2010. 362(22): p. 2053-65.

760. Bonadonna, G., M. Zambetti, and P. Valagussa, Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. Jama, 1995. 273(7): p. 542-7.

761. Citron, M.L., et al., Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol, 2003. 21(8): p. 1431-9.

762. Eiermann, W., et al., Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. J Clin Oncol, 2011. 29(29): p. 3877-84.

763. Francis, P., et al., Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. J Natl Cancer Inst, 2008. 100(2): p. 121-33.

764. Moebus, V., et al., Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. J Clin Oncol, 2010. 28(17): p. 2874-80.

765. Del Mastro, L., et al., Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial. Lancet, 2015. 385(9980): p. 1863-72.

766. Bria, E., et al., Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. Cancer, 2006. 106(11): p. 2337-44.

767. Clavarezza, M., L. Del Mastro, and M. Venturini, Taxane-containing chemotherapy in the treatment of early breast cancer patients. Ann Oncol, 2006. 17 Suppl 7: p. vii22-6.

768. Estevez, L.G., et al., Evidence-based use of taxanes in the adjuvant setting of breast cancer. A review of randomized phase III trials. Cancer Treat Rev, 2007. 33(5): p. 474-83.

769. Henderson, I.C., et al., Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol, 2003. 21(6): p. 976-83.

770. Mamounas, E.P., et al., Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. J Clin Oncol, 2005. 23(16): p. 3686-96.

771. Roche, H., et al., Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. J Clin Oncol, 2006. 24(36): p. 5664-71.

772. Blum, J.L., et al., Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). J Clin Oncol, 2017: p. Jco2016714147.

773. Ejlertsen, B., et al., Adjuvant Cyclophosphamide and Docetaxel With or Without Epirubicin for Early TOP2A-Normal Breast Cancer: DBCG 07-READ, an Open-Label, Phase III, Randomized Trial. J Clin Oncol, 2017: p. Jco2017723494.

774. Harbeck, N., et al., Prospective WSG phase III PlanB trial: Final analysis of adjuvant 4xEC→ 4x doc vs. 6x docetaxel/cyclophosphamide in patients with high clinical risk and intermediate-to-high genomic risk HER2-negative, early breast cancer. 2017, American Society of Clinical Oncology.

775. Martin, M., et al., Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. N Engl J Med, 2010. 363(23): p. 2200-10.

776. Bedard, P.L., A. Di Leo, and M.J. Piccart-Gebhart, Taxanes: optimizing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. Nat Rev Clin Oncol, 2010. 7(1): p. 22-36.

777. Mamounas, E.P. Evaluating the use of paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide in patients with breast cancer and positive axillary node. in Proceedings from the NIH Consensus Development Conference on Adjuvant Therapy for Breast Cancer. 2000.

778. Martin, M., et al., Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med, 2005. 352(22): p. 2302-13.

779. Martín, M., et al., Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. Journal of the National Cancer Institute, 2008. 100(11): p. 805-814.

780. Sparano, J.A., et al., Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med, 2008. 358(16): p. 1663-71.

781. Burnell, M., et al., Cyclophosphamide, epirubicin, and Fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. J Clin Oncol, 2010. 28(1): p. 77-82.

782. Jones, S., et al., Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol, 2009. 27(8): p. 1177-83.

783. Poole, C., et al., tAnGo: a randomized phase III trial of gemcitabine (gem) in paclitaxel-containing, epirubicin/cyclophosphamide-based, adjuvant chemotherapy (CT) for women with early-stage breast cancer (EBC). Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(15_suppl): p. 506-506.

784. Joensuu, H., et al., Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2009. 10(12): p. 1145-51.

785. O'Shaughnessy, J., et al., Abstract S4-2: First Efficacy Results of a Randomized, Open-Label, Phase III Study of Adjuvant Doxorubicin Plus Cyclophosphamide, Followed by Docetaxel with or without Capecitabine, in High-Risk Early Breast Cancer. 2010, AACR.

786. Joensuu, H., et al., Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial. J Clin Oncol, 2012. 30(1): p. 11-8.

787. Foukakis, T., et al., Effect of Tailored Dose-Dense Chemotherapy vs Standard 3-Weekly Adjuvant Chemotherapy on Recurrence-Free Survival Among Women With High-Risk Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. Jama, 2016. 316(18): p. 1888-1896.

788. Swain, S.M., et al., Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. J Clin Oncol, 2013. 31(26): p. 3197-204.

789. Cameron, D., et al., Abstract S3-3: The UK TACT2 Trial: comparison of standard vs accelerated epirubicin in patients requiring chemotherapy for early breast cancer (EBC)(CRUK/05/019). 2012, AACR.

790. Berry, D.A., et al., High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support as adjuvant therapy in breast cancer: overview of 15 randomized trials. J Clin Oncol, 2011. 29(24): p. 3214-23.

791. Farquhar, C.M., et al., High dose chemotherapy for poor prognosis breast cancer: systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev, 2007. 33(4): p. 325-37.

792. Farquhar, C., et al., High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2005(3): p. Cd003142.

- Neoadjuvante Therapie

4.58.	Konsensbasierte Empfehlung/Statement
	Neoadjuvante systemische Therapie
EK	a.) Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.
	Starker Konsens
EK	b.) Wenn die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert ist, sollte eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden.
	Starker Konsens

4.59.	Evidenz- /konsensbasierte Statements
	Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie
Level of Evidence 1a	a.) Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig. Die neoadjuvante Therapie kann zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen.
	Quellen: [558, 560, 793]
	Starker Konsens
Level of Evidence 1a	b.) Der Effekt (pathohistologische Remission) ist bei Hormonrezeptor-negativen Karzinomen am Größten.
	Quellen: [558, 560, 794, 795]
	Starker Konsens
EK	c.) Eine Resektion in den neuen Tumorgrenzen ist möglich, wenn eine R0-Resektion erreicht werden kann.
	Starker Konsens

4.60.	Konsensbasierte Empfehlungen
	Primäre Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen
EK	a.) Bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom kann, wenn eine Operation oder Chemotherapie nicht möglich oder nicht gewünscht sind, eine primäre endokrine Therapie durchgeführt werden.
	Starker Konsens
EK	b.) Die neoadjuvante endokrine Therapie ist keine Standardtherapie, in speziellen Situationen (inoperabel, multimorbide Patientin) kann eine neoadjuvante endokrine Therapie erwogen werden.
	Starker Konsens

4.61.	Konsensbasierte Empfehlungen/Statements
	Neoadjuvante Chemotherapiekombination
EK	a.) Wenn eine neoadjuvante Chemotherapiekombination zum Einsatz kommt, sollte diese ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten. Die Dauer der präoperativen Therapie sollte 18–24 Wochen betragen. Bei HER2-positiven Tumoren und Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie sollte eine Therapie mit Trastuzumab erfolgen. Bei HER2-Positivität und High-risk Situation (klinisch/sonographisch oder stanzbioptisch N+, Tumorgröße > 2cm) sollte die Therapie durch Pertuzumab ergänzt werden.
	Starker Konsens
EK	b.) Platinsalze erhöhen beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) unabhängig vom BRCA-Status die Komplettremissions-Rate (pCR-Rate). Der Vorteil auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben ist nicht abschließend geklärt. Die Toxizität ist höher.
	Starker Konsens

4.62.	Konsensbasierte Empfehlung
	Postneoadjuvante Behandlung
EK	Bei adäquater Anthrazyklin-Taxan-haltiger neoadjuvanter Chemotherapie ist bei Tumorresiduen in der Brust und/oder in den Lymphknoten keine zusätzliche adjuvante Chemotherapie zu empfehlen. Eine postneoadjuvante Chemotherapiebehandlung sollte nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass bezüglich des Langzeitüberlebens keinerlei Unterschiede zwischen neoadjuvantem und adjuvantem Einsatz einer Chemotherapie be-stehen, wenn die gleichen Therapeutika eingesetzt werden und die gleiche Dosis und Zyklenzahl appliziert werden. In einigen Studien scheint das Lokalrezidivrisiko bei neo-adjuvanter Therapie erhöht zu sein, wobei hier zum Teil unterlegene bzw. heute nicht mehr dem Standard entsprechende Chemotherapieregime und operative Strategien Anwendung fanden [796, 797].

796. Mieog, J.S., J.A. van der Hage, and C.J. van de Velde, Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2007(2): p. Cd005002.

797. Mauri, D., N. Pavlidis, and J.P. Ioannidis, Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst, 2005. 97(3): p. 188-94.

Gründe für den Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie (NACT) sind, neben der Verbesserung der Operabilität bzw. der Erhöhung der Rate brusterhaltender Operationen, der Erkenntnisgewinn über die Wirksamkeit der Therapie und die Möglichkeit, im Rah-men der post neoadjuvanten Studien schneller individuelle Therapieansätze zu entwi-ckeln [793]. Bei Patientinnen mit HER2-positiver/Hormonrezeptor-negativer oder triple-negativer Erkrankung kann im Falle einer pathologischen Komplettremission (pCR) von einer sehr günstigen Langzeitprognose ausgegangen werden [558, 560].

793. Kaufmann, M., et al., Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol, 2006. 24(12): p. 1940-9.

558. von Minckwitz, G., et al., Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. Breast Cancer Res Treat, 2011. 125(1): p. 145-56.

560. Cortazar, P., et al., Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet, 2014. 384(9938): p. 164-72.

Die NACT sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten und über mindestens 6 Zyk-len, sämtlich vor der Operation, durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit HER2-überexprimierendem Tumor kann die präoperative Gabe von Trastuzumab sowie Trastuzumab und Pertuzumab simultan zur Chemotherapie die pCR-Rate signifikant erhöhen [798-803]. Die Trastuzumab-Therapie sollte postoperativ auf die Dauer von einem Jahr komplettiert werden.

798. Buzdar, A.U., et al., Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol, 2005. 23(16): p. 3676-85.

799. Gianni, L., et al., Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet, 2010. 375(9712): p. 377-84.

800. Untch, M., et al., Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. J Clin Oncol, 2011. 29(25): p. 3351-7.

801. Gianni, L., et al., Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2012. 13(1): p. 25-32.

802. Gianni, L., et al., 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol, 2016. 17(6): p. 791-800.

803. Schneeweiss, A., et al., Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Annals of oncology, 2013. 24(9): p. 2278-2284

Die histopathologische Komplettremission (pCR), definiert als kein invasiver Tumor-zellnachweis in der Brust und der Axilla nach Durchführung der NACT, hat in Studien eine deutliche Korrelation mit dem Langzeitüberleben gezeigt, d. h. Patientinnen, die auf eine NACT bis zur Operation oder schon nach den ersten Chemotherapiezyklen nicht ansprechen, haben eine ungünstigere Prognose als solche, die auf die Therapie ansprechen [560, 794, 795]. Trotz dieses beobachteten Zusammenhangs innerhalb der Studien gibt es bisher keine belastbaren Daten, die zeigen, dass Unterschiede bezüg-lich der pCR-Rate in Studienarmen Unterschiede hinsichtlich des ereignisfreien Überle-bens bzw. des Gesamtüberlebens zuverlässig vorhersagen [560, 804, 805]. Somit stellt die pCR-Rate derzeit keinen validen Surrogatendpunkt für die Beurteilung der Wirk-samkeit einer neoadjuvanten Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte dar.

560. Cortazar, P., et al., Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet, 2014. 384(9938): p. 164-72

794. Bear, H.D., et al., Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer:National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol, 2006. 24(13): p. 2019-27.

795. von Minckwitz, G., et al., In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. Ann Oncol, 2005. 16(1): p. 56-63.

804. Korn, E.L., M.C. Sachs, and L.M. McShane, Statistical controversies in clinical research: assessing pathologic complete response as a trial-level surrogate end point for early-stage breast cancer. Ann Oncol, 2016. 27(1): p. 10-5.

805. Bazzola, L., et al., Combination of letrozole, metronomic cyclophosphamide and sorafenib is well-tolerated and shows activity in patients with primary breast cancer. British Journal of Cancer, 2015. 112(1): p. 52-60.

Der wichtigste prädiktive Marker für das Ansprechen eines Taxan-anthrazyklinhaltigen Regimes ist der Hormonrezeptorstatus. Bei Patientinnen mit negativem Hormonrezep-torstatus kann eine pCR Rate von bis zu 70-80 % erzielt werden. Prädiktoren für das Ansprechen sind: Jüngeres Erkrankungsalter, Patientinnen mit cT1- oder cT2-Karzinomen, Nodalnegativität, G3, negativer Hormonrezeptorstatus, triple-negatives Mammakarzinom.

Bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom kann, wenn eine Operation und eine Chemotherapie nicht möglich sind, eine neoadjuvante endokrine Therapie durchgeführt werden. In dieser Indikation werden Aromatasehem-mer der dritten Generation empfohlen [806-808].

806. Ellis, M.J., et al., Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol, 2001. 19(18): p. 3808-16.

807. Smith, I.E., et al., Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol, 2005. 23(22): p. 5108-16.

808. Spring, L.M., et al., Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol, 2016. 2(11): p. 1477-1486.

Nach Abschluss der NACT sollte die Patientin eine operative Therapie, wie oben beschrieben, erhalten. Der Exzisionsumfang sollte den erzielten Effekt der neoadjuvanten Therapie ausnutzen und kann in den neuen Tumorgrenzen erfolgen. Da bei Erreichen einer pCR die Identifizierung des ursprünglichen Tumorherdes erschwert sein kann, empfiehlt sich die Lokalisation des Tumorbettes mithilfe eines Clips bereits bei der prätherapeutischen Stanzbiopsie. Bei radiologisch kompletter Remission unter primärer systemischer Therapie soll dementsprechend eine Exzision der ehemaligen Tumorlokalisation zur Abklärung, ob noch vitale Tumorzellen im Tumorbett vorhanden sind, durchgeführt werden. Die Indikationen zur postoperativen Radiotherapie entsprechen denen, die für die adjuvante Situation beschrieben wurden, und orientieren sich am prätherapeutischen Ausgangsbefund [793]. Die Deeskalation der lokoregionalen Strahlentherapie wird im Rahmen prospektiver Studien geklärt (NSABP B 51).

793. Kaufmann, M., et al., Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol, 2006. 24(12): p. 1940-9.

Zur Operation bzw. axillären Intervention vor und nach der adjvuanten Chemotherapie siehe Operatives Kapitel 4.4

Burstein HJ et al., 2018 [4].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To update the ASCO clinical practice guideline on adjuvant endocrine therapy based on emerging data about the optimal duration of aromatase inhibitor (AI) treatment.

Target Population: Postmenopausal women with stages I to III hormone receptor–positive breast cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

ASCO conducted a systematic review of randomized clinical trials from 2012 to 2018. Guideline recommendations were based on the Panel's review of the evidence from six trials.

Recherche/Suchzeitraum:

- 2012-2018

LoE/ GoR

- K.A. (Die Empfehlungen wurde in einem SR erarbeitet.)

Sonstige methodische Hinweise

Study quality was formally assessed for the six included studies. Design aspects related to the individual study quality were assessed by one reviewer and independently audited by another for factors such as blinding, allocation concealment, placebo control, intention to treat, and funding sources. The risk of bias was assessed as low to intermediate for the included trials.

Empfehlungen

The six included studies of AI treatment beyond 5 years of therapy demonstrated that extension of AI treatment was not associated with an overall survival advantage but was significantly associated with lower risks of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer compared with placebo. Bone-related toxic effects were more common with extended AI treatment.

Does extended adjuvant AI therapy after 5 years of sequential endocrine therapy improve clinically meaningful outcomes (DFS, OS, quality of life, and toxicity) in postmenopausal women with hormone receptor–positive early breast cancer? If so, which patients should be advised to receive such therapy, and how should treatment optimally be administered?

Focused Update Recommendations

Recommendation 1.

Many women with node-negative breast cancer are potential candidates for and may be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment based on considerations of recurrence risk using established prognostic factors. However, as the recurrence risk is lower, the benefits are likely narrower for such patients. Women with low-risk node-negative tumors should not routinely be offered extended therapy.

Recommendation 2.

Women with node-positive breast cancer should be offered extended AI therapy for up to a total of 10 years of adjuvant endocrine treatment.

Recommendation 3.

Women who receive extended adjuvant endocrine therapy should receive no more than 10 years of total treatment.

Recommendation 4.

As prevention of secondary or contralateral breast cancers is a major benefit of extended AI therapy, the risk of second breast cancers (or not) based on prior therapy should inform the decision to pursue extended treatment.

Recommendation 5.

Extended therapy carries ongoing risks and side effects, which should be weighed against the potential absolute benefits of longer treatment in a shared decision-making process between the clinical team and the patient.

Qualifying statement.

To date, none of the studies have shown improvement in overall survival with longer-duration AI therapy. As such, the recommendations on extended adjuvant AI therapy are based on benefits that include prevention of distant recurrence and prevention of second breast cancers.

Literature review and analysis. This section summarizes the results of the six trials included in the 2018 updated systematic review.

Hinweis:

Das Review ist Bestandteil der Publikation, wird aber aus Platzgründen hier nicht extrahiert.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [38].

Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing early and locally advanced breast cancer. It aims to help healthcare professionals offer the right treatments to people, taking into account the person's individual preferences. NICE has also produced guidelines on advanced breast cancer, familial breast cancer and suspected cancer recognition and referral.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Leitlinien-Update (per Review geänderte Abschnitte sind genannt)

> These recommendations are marked [2009, amended 2018].
>
> Recommendations marked [2009] last had an evidence review in 2009. In some cases, minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

Who is it for?

- Healthcare professionals
- Commissioners and providers of breast cancer services
- People with early and locally advanced breast cancer, their families and carers

You can see everything NICE says on early and locally advanced breast cancer in our interactive

flowchart on early and locally advanced breast cancer. To find out what NICE has said on topics related to this guideline, see our web page on breast cancer.

For full details of the evidence and the guideline committee's discussions, see the evidence reviews. You can also find information about how the guideline was developed, including details of the committee.

https://www.nice.org.uk/guidance/NG101/history

NICE has produced tools and resources to help you put this guideline into practice. For general help and advice on putting NICE guidelines into practice, see resources to help you put guidance into practice.

Recherche/Suchzeitraum:

- Unterschiedlich für erschiedene Leitlinienbaschnitte (z.B. adjuvante Chemotherapie: September 2017)

LoE/ GoR:

- Siehe oben: Grundlagen

Sonstige methodische Hinweise

- Es existieren umfassende SRs zu einzelnen Teilen der Leitlinie, die hier nicht dargestellt werden, und die unter der o.g. Internetadresse abrufbar sind.

Empfehlungen

Endocrine therapy for ductal carcinoma in situ

1.7.10 Offer endocrine therapy after breast-conserving surgery for women with ER-positive DCIS if radiotherapy is recommended but not received. [2018]

1.7.11 Consider endocrine therapy after breast-conserving surgery for women with ER-positive DCIS if radiotherapy is not recommended. [2018]

1.7.12 Discuss the benefits and risks of endocrine therapy after breast-conserving surgery for women with ER-positive DCIS. Topics to discuss include those in table 3. [2018]

Table 3 Effects of endocrine therapy after breast-conserving surgery for women with ER-positive DCIS

	Endocrine therapy after breast-conserving surgery for women with ER-positive DCIS
Definition	Tamoxifen or an aromatase inhibitor for 5 years. Taken as a once-daily tablet.
Effect on survival and disease recurrence *NOTE: The benefit for an individual person will depend on the risk of their cancer returning. For people with low risk of recurrence, the benefits may not outweigh the risks or side effects.* *Risk can be estimated using a range of standardised tools and clinical expertise.*	No effect on how many women are alive 5 and 10 years after diagnosis. Lower rate of recurrence of DCIS and lower rate of invasive breast cancer, compared with women who did not receive endocrine therapy or radiotherapy after surgery.
Side effects	All endocrine therapies: menopausal symptoms such as hot flushes. For tamoxifen: increased risk of thrombosis, endometrial cancer and possibly bone density loss in premenopausal women. For aromatase inhibitors: joint and muscle pain, urogenital symptoms and bone density loss.
Fertility and family planning	Effects on fertility and family planning as women should not become pregnant while taking tamoxifen, or within 2 months of stopping, because it may have adverse effects on the baby.

1.8 Adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer

1.8.1 For people with breast cancer of sufficient risk that chemotherapy is indicated,

offer a regimen that contains both a taxane[6] and an anthracycline[7]. [2018]

1.8.2 Discuss with people the benefits and risks of adding a taxane[6] to anthracycline[7]-containing regimens. Topics to discuss include those in table 4 and:

the benefits of reduced cardiac toxicity and reduced nausea the risks of additional side effects, including neuropathy, neutropenia and hypersensitivity the different side effects and dosing frequencies of different docetaxel and paclitaxel regimens, and the additional clinic visits that may be needed that absolute benefit is proportional to absolute risk of recurrence. [2018]

Table 4 Benefits and risks of adding a taxane to anthracycline-containing regimens and comparison of different taxane regimens

	Effect of adding a taxane to an anthracycline containing regimen	
	3-weekly docetaxel	Weekly or fortnightly paclitaxel
Effect on survival *NOTE: The benefit for an individual person will depend on the risk of their cancer returning. For people with low risk of recurrence, the benefits may not outweigh the risks or side effects.* *Risk can be estimated using a range of standardised tools and clinical expertise.*	Some evidence for improved outcomes including reducing the risk of breast cancer returning and increasing the chance of surviving.	
Benefits	Smaller doses of anthracyclines can be used, which can reduce the risk of side effects such as nausea and vomiting. Smaller cumulative doses of individual drugs may reduce long-term side effects, for example, cardiac toxicity and risk of second malignancies.	
Side effects	Additional side effects may include joint and muscle pain, nerve damage, higher rates of febrile neutropenia and hypersensitivity reactions. Some people have long-term hair loss (alopecia) after treatment with taxanes.	Additional side effects may include nerve damage and hypersensitivity reactions but febrile neutropenia is less likely than with 3-weekly docetaxel. Some people have long-term hair loss (alopecia) after treatment with taxanes. Weekly paclitaxel is tolerated best, but even fortnightly is better tolerated than 3-weekly docetaxel.
Administration	Visits to hospital every 3 weeks.	Visits to hospital every week or every 2 weeks.
Length of course	9 to 12 weeks (3 to 4 cycles).	9 to 12 weeks (9 to 12 doses)

1.8.3 Weekly and fortnightly paclitaxel should be available locally because these regimens are tolerated better than 3-weekly docetaxel, particularly in people with comorbidities. [2018]

Biological therapy

1.8.4 Offer adjuvant trastuzumab for people with T1c and above HER2-positive invasive breast cancer, given at 3-week intervals for 1 year in combination with surgery, chemotherapy and radiotherapy as appropriate. [2009, amended 2018]

1.8.5 Consider adjuvant trastuzumab for people with T1a/T1b HER2-positive invasive breast cancer, taking into account any comorbidities, prognostic features and possible toxicity of chemotherapy. [2018]

1.8.6 Assess cardiac function before starting treatment with trastuzumab. [2009]

1.8.7 Use trastuzumab with caution in people with HER2-positive invasive breast cancer who have any of the following:

a baseline left ventricular ejection fraction (LVEF) of 55% or less a history of, or current, congestive heart failure a history of myocardial infarction angina pectoris needing medication

cardiomyopathy cardiac arrhythmias needing medical treatment clinically significant valvular heart disease haemodynamic effective pericardial effusion poorly controlled hypertension. [2009, amended 2018]

1.8.8 Repeat cardiac function assessments every 3 months during trastuzumab treatment. If the LVEF drops by 10 percentage (ejection) points or more from baseline and to below 50%, suspend trastuzumab treatment. Restart trastuzumab only after reassessing cardiac function and discussing the possible benefits and risks. Cardiac function assessments should also be repeated every 6 months following discontinuation of treatment until 24 months from the last administration of trastuzumab. [2009, amended 2018]

1.9 *Bisphosphonate* therapy

Adjuvant bisphosphonate therapy

1.9.1 Offer bisphosphonates (zoledronic acid or sodium clodronate)[8] as adjuvant therapy to postmenopausal women with node-positive invasive breast cancer.[2018]

1.9.2 Consider bisphosphonates (zoledronic acid or sodium clodronate)[8] as adjuvant therapy for postmenopausal women with node-negative invasive breast cancer and a high risk[1] of recurrence. [2018]

1.9.3 Discuss the benefits and risks of bisphosphonate treatment with women, particularly the risk of osteonecrosis of the jaw, atypical femoral fractures and osteonecrosis of the external auditory canal. Follow the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency/Commission on Human Medicines (MHRA/CHM) advice on bisphosphonates. [2018]

Radiotherapy *after* breast-conserving surgery

1.10.3 Offer whole-breast radiotherapy to women with invasive breast cancer who have had breast-conserving surgery with clear margins. [2018]

1.10.4 Consider partial breast radiotherapy (as an alternative to whole-breast radiotherapy) for women who have had breast-conserving surgery for invasive cancer (excluding lobular type) with clear margins and who:

have a low absolute risk of local recurrence (defined as women aged 50 and over with tumours that are 3 cm or less, N0, ER-positive, HER2-negative and grade 1 to 2) and

have been advised to have adjuvant endocrine therapy for a minimum of 5 years. [2018]

1.10.5 When considering partial breast radiotherapy (see recommendation 1.10.4), discuss the benefits and risks, and explain that:

- local recurrence with partial breast radiotherapy at 5 years is equivalent to that with whole-breast radiotherapy
- the risk of local recurrence beyond 5 years is not yet known
- there is a potential reduction in late adverse effects. [2018]

1.10.6 When delivering partial breast radiotherapy, use external beam radiotherapy. [2018]

1.10.7 Consider omitting radiotherapy for women who:

have had breast-conserving surgery for invasive breast cancer with clear margins and

have a very low absolute risk of local recurrence (defined as women aged 65 and over with tumours that are T1N0, ER-positive, HER2-negative and grade 1 to 2) and are willing to take adjuvant endocrine therapy for a minimum of 5 years. [2018]

1.10.8 When considering omitting radiotherapy for the population in recommendation

1.10.7, discuss the benefits and risks, including those in table 5, and explain that:

- without radiotherapy, local recurrence occurs in about 50 women per 1,000 at 5 years, and with radiotherapy, occurs in about 10 women per 1,000 at 5 years
- overall survival at 10 years is the same with or without radiotherapy
- there is no increase in serious late effects if radiotherapy is given (for example, congestive cardiac failure, myocardial infarction or secondary cancer). [2018]

Table 5 Benefits and risks of radiotherapy compared with no radiotherapy in the group of women at low risk described in recommendation 1.10.7

	Radiotherapy	No radiotherapy
Effect on local recurrence	On average, in 1,000 women, over 5 years local recurrence occurs in about 10 women, and does not occur in about 990 women.	On average, in 1,000 women, over 5 years local recurrence occurs in about 50 women, and does not occur in about 950 women.
Effect on survival	No difference in overall survival at 10 years.	No difference in overall survival at 10 years.
Risks	Possibility of short- and long-term adverse effects on the breast, and resulting cosmetic changes (such as skin soreness, changes to colour of skin, radiation fibrosis or stiffening of the breast tissue).	No short- or long-term adverse effects on the breast, or cosmetic changes.
Side effects	In this group of women at low risk, there is no increase in serious late side effects of radiotherapy (such as congestive cardiac failure, myocardial infarction or secondary cancer).	No side effects of radiotherapy will occur.
Administration	Given at the treatment centre 5 days a week for 3 weeks after surgery.	No need to attend the treatment centre for radiotherapy sessions.

1.10.9 Consider adjuvant radiotherapy for women with DCIS following breast-conserving surgery with clear margins, and discuss with them the possible benefits and risks of radiotherapy (also see surgery to the breast). [2009, amended 2018]

<u>Radiotherapy after mastectomy</u>

1.10.10 Offer adjuvant postmastectomy radiotherapy to people with node-positive (macrometastases) invasive breast cancer or involved resection margins. [2018]

1.10.11 Consider adjuvant postmastectomy radiotherapy for people with node-negative T3 or T4 invasive breast cancer. [2018]

1.10.12 Do not offer radiotherapy following mastectomy to people with invasive breast cancer who are at low risk[1] of local recurrence (for example, most people who have lymph node-negative breast cancer). [2018]

Dose fractionation

1.10.13 Use external beam radiotherapy giving 40 Gy in 15 fractions as standard practice for women with invasive breast cancer after breast-conserving surgery or mastectomy. [2009]

Breast boost following breast-conserving surgery

1.10.14 Offer an external beam boost to the tumour bed for women with invasive breast cancer and a high risk[1] of local recurrence, following whole-breast radiotherapy. [2009, amended 2018]

1.10.15 Inform women of the risk of side effects associated with an external beam boost to the tumour bed following whole-breast radiotherapy. [2009, amended 2018]

1.11 Primary systemic therapy

Neoadjuvant chemotherapy

1.11.1 Offer neoadjuvant chemotherapy to people with ER-negative invasive breast cancer as an option to reduce tumour size. [2018]

1.11.2 Offer neoadjuvant chemotherapy to people with HER2-positive invasive breast cancer in line with the NICE technology appraisal on pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. [2018]

1.11.3 Consider neoadjuvant chemotherapy for people with ER-positive invasive breast cancer as an option to reduce tumour size if chemotherapy is indicated. [2018]

Neoadjuvant chemotherapy regimens

1.11.4 For people with triple-negative invasive breast cancer, consider a neoadjuvant chemotherapy regimen that contains both a platinum[10] and an anthracycline. [2018]

1.11.5 Discuss the benefits and risks of adding a platinum[12] to an anthracycline-containing neoadjuvant chemotherapy regimen. Topics to discuss include those in table 6, and particularly the risk of increased toxicity. [2018]

Table 6 Benefits and risks of adding a platinum to anthracycline-containing neoadjuvant chemotherapy for triple-negative invasive breast cancer

	Effect of adding a platinum to anthracycline-containing (with or without taxane) neoadjuvant chemotherapy
Effect on breast conservation rate	Adding a platinum improves response rates compared with anthracycline-based (with or without taxane) chemotherapy. This may mean that some women who would otherwise need a mastectomy can be offered breast-conserving surgery.
Effect on pathological complete response rate (no residual cancer found at surgery)	Adding a platinum improves the chances of all signs of cancer disappearing in both the breast and lymph nodes in the armpit, compared with anthracycline-based (with or without taxane) neoadjuvant chemotherapy.
Effect on survival	No increase in overall survival with platinum-based chemotherapy.
Side effects *NOTE: Platinum-based therapy is only suitable for fit patients with no significant comorbidities.*	Adding a platinum may mean that side effects are more severe. Anaemia, thrombocytopenia, neutropenia and febrile neutropenia are seen more frequently with platinum-based chemotherapy. On average, if 1,000 women with triple-negative breast cancer receive platinum-containing neoadjuvant chemotherapy, about 70 additional women would experience severe or life-threatening side effects compared with non-platinum neoadjuvant chemotherapy. Bone marrow suppression and renal problems are likely in older people.
Licensed status	At the time of publication (July 2018), platinums did not have UK marketing authorisation for this indication.

Neoadjuvant endocrine therapy

1.11.6 Consider neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with

ER-positive invasive breast cancer as an option to reduce tumour size if there is

no definite indication for chemotherapy. [2018]

1.11.7 Advise premenopausal women that neoadjuvant chemotherapy may be more likely to produce a clinical response than neoadjuvant endocrine therapy, but that some tumours do respond to neoadjuvant endocrine therapy. [2018]

1.11.8 Discuss with women the benefits and risks of neoadjuvant endocrine therapy compared with neoadjuvant chemotherapy. Topics to discuss include those in table 7. [2018]

Table 7 Benefits and risks of neoadjuvant endocrine therapy compared with neoadjuvant chemotherapy

	Neoadjuvant endocrine therapy	Neoadjuvant chemotherapy

Definition	Tamoxifen or an aromatase inhibitor started before surgery. Only an option for women with ER-positive breast cancer.	Chemotherapy given before surgery. Only an option for people who would be recommended adjuvant (after surgery) chemotherapy.
Administration	Tablet taken once a day at home.	Intravenous administration in hospital, as an outpatient.
Effectiveness	**For postmenopausal women:** may be as effective as neoadjuvant chemotherapy in terms of breast conservation rates and shrinking the tumour. **For premenopausal women:** less effective than neoadjuvant chemotherapy at shrinking the tumour (but some tumours may respond so may be effective in some women).	**For postmenopausal women:** effective at improving breast conservation rates and shrinking the tumour. **For premenopausal women:** more effective than endocrine therapy at shrinking the tumour.
Potential disadvantages	If neoadjuvant endocrine therapy is not effective, then women may proceed to surgery earlier or may still need to have chemotherapy, either before or after surgery.	

Side effects	All endocrine therapies: menopausal symptoms such as hot flushes. For tamoxifen: increased risk of thrombosis and endometrial cancer. For aromatase inhibitors: joint and muscle pain, urogenital symptoms, bone density loss (may also occur with tamoxifen in premenopausal women). Side effects are usually reversible. May allow women to avoid the additional side effects of chemotherapy (although women may still need adjuvant chemotherapy after surgery).	Side effects may include nausea and vomiting, risk of infections that may be life threatening, fatigue, neuropathy, cardiac toxicity, diarrhoea, constipation, sore mouth, skin and nail changes, risk of blood clots, risk of second malignancies, fluid retention, allergic reactions and hair loss. Side effects may persist long term.
Fertility and family planning	Women should not become pregnant while taking tamoxifen, or within 2 months of stopping, because it may have adverse effects on the baby.	Often causes temporary infertility. May cause permanent infertility.
Length of course	May take longer than chemotherapy to shrink the tumour enough for breast-conserving surgery.	The duration of neoadjuvant chemotherapy is shorter than neoadjuvant endocrine therapy.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2018 [37].

Breast Cancer; Version 3.2018

Leitlinienorganisation/Fragestellung

National Comprehensive Cancer Network (NCCN); k.A.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Leitlinien-Update der Version 2.2018

Recherche/Suchzeitraum:

k.A.

LoE/ GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

See NCCN Categories of Evidence and Consensus.

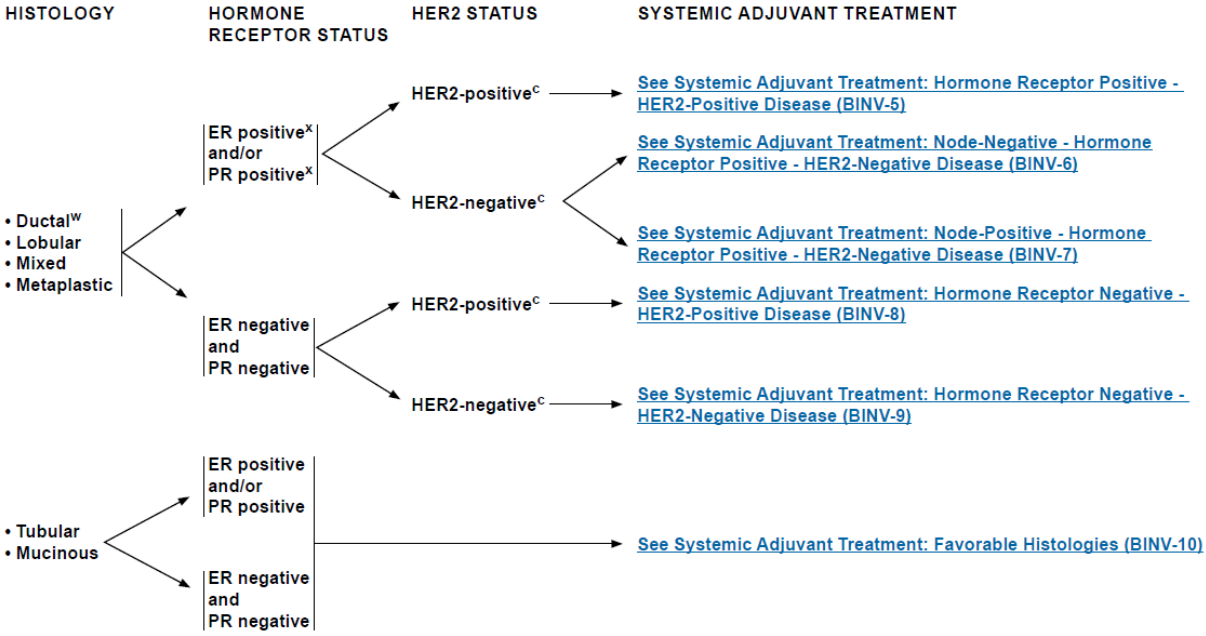
NCCN Categories of Preference:
All recommendations are considered appropriate.

See NCCN Categories of Preference.

Sonstige methodische Hinweise

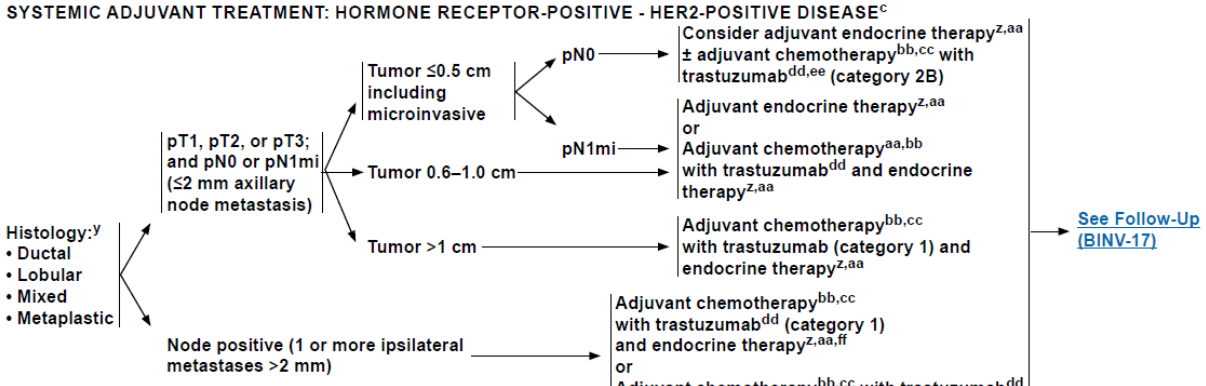
Die Leitlinie entspricht hinsichtlich ihrer methodischen Qualität nicht einer S-3 Leitlinie, wird aber aufgrund ihrer Aktualität und Verbreitung an dieser Stelle ergänzend dargestellt.

Empfehlungen



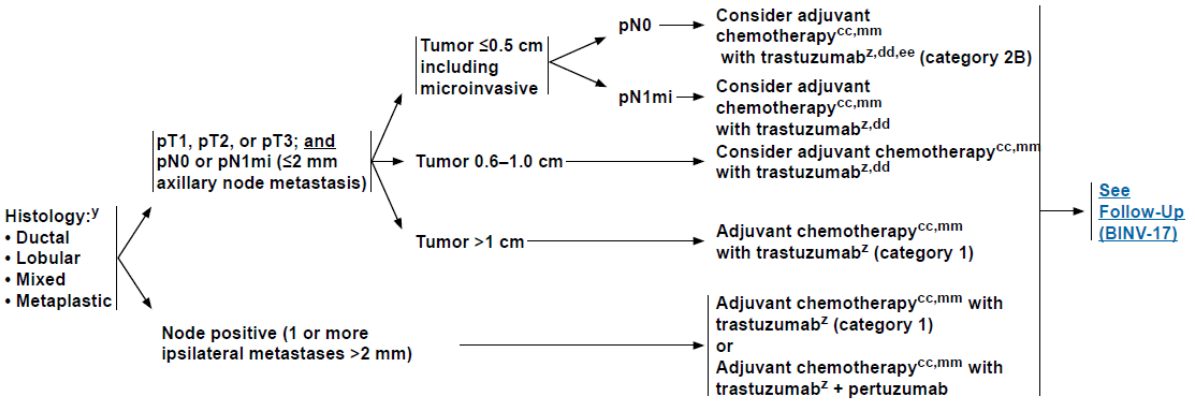
[c]See Principles of HER2 Testing (BINV-A).
[w]This includes medullary and micropapillary subtypes.
[x]The expression of ER and PR in breast cancer can range from low (1%–10%) to high levels. The biologic behavior of ER/PR low-expressing tumors may be more similar to ER/PR-negative cancers and this should be considererd in decision-making for adjuvant therapy.

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: HORMONE RECEPTOR-POSITIVE - HER2-POSITIVE DISEASE[c]



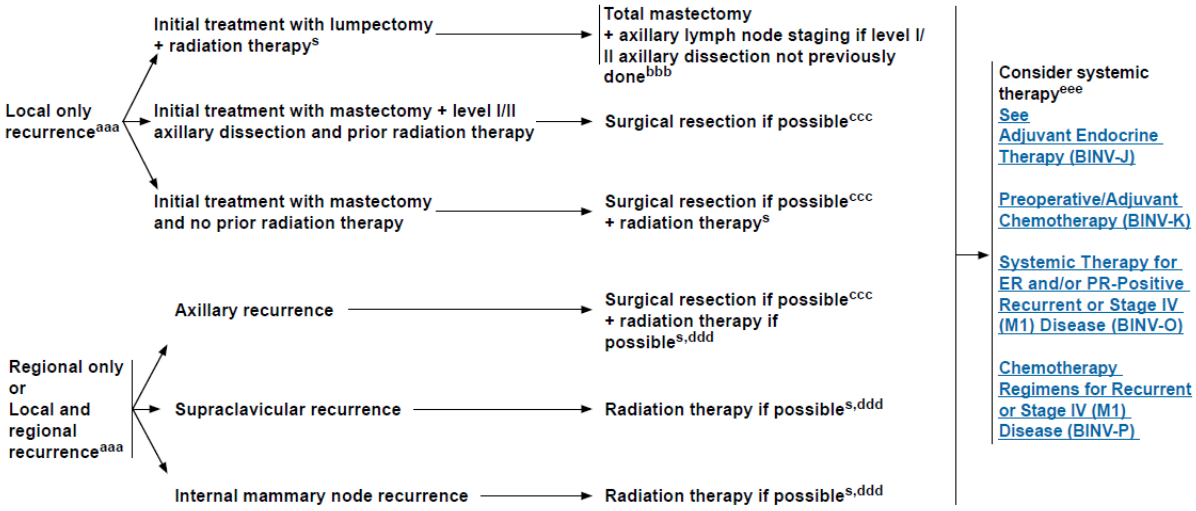
[c]See Principles of HER2 Testing (BINV-A).
[y]Mixed lobular and ductal carcinoma should be graded based on the ductal component and treated based on this grading. For metaplastic carcinoma, the prognostic value of the histologic grading is uncertain. However, when a specific histologic subtype of metaplastic carcinoma is present and accounts for more than 10% of the tumor, the subtype is an independent prognostic variable.
[z]Consider adjuvant bisphosphonate therapy in postmenopausal (natural or induced) patients receiving adjuvant therapy.
[aa]Evidence supports that the magnitude of benefit from surgical or radiation ovarian ablation in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer is similar to that achieved with CMF alone. See Adjuvant Endocrine Therapy (BINV-J).
[bb]Chemotherapy and endocrine therapy used as adjuvant therapy should be given sequentially with endocrine therapy following chemotherapy. Available data suggest that sequential or concurrent endocrine therapy with radiation therapy is acceptable. See Adjuvant Endocrine Therapy (BINV-J) and Preoperative/Adjuvant Therapy Regimens (BINV-K).
[cc]There are limited data to make chemotherapy recommendations for those >70 y of age. See NCCN Clinical Practice Guidelines for Older Adult Oncology.
[dd]The prognosis of patients with T1a and T1b tumors that are node negative is uncertain even when HER2 is amplified or overexpressed. This is a population of breast cancer patients that was not studied in the available randomized trials. The decision for use of trastuzumab therapy in this cohort of patients must balance the known toxicities of trastuzumab, such as cardiac toxicity, and the uncertain, absolute benefits that may exist with trastuzumab therapy.
[ee]Adjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel and trastuzumab (Tolaney et al. NEJM 2015) can be considered for T1,N0,M0, HER2-positive cancers, particularly if the primary cancer is ER negative. The absolute benefit of HER2-based systemic chemotherapy is likely negligible in patients with ER-positive cancers and tumor size bordering on T1mic (<1 mm), when the estimated recurrence risk is less than 5% and endocrine therapy remains a viable option for systemic treatment.
[ff]Consider extended adjuvant neratinib following adjuvant trastuzumab-containing therapy for patients with HR-positive, HER2-positive disease with a perceived high risk of recurrence. The benefit or toxicities associated with extended neratinib in patients who have received pertuzumab is unknown.

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: HORMONE RECEPTOR-NEGATIVE - HER2-POSITIVE DISEASE[c]



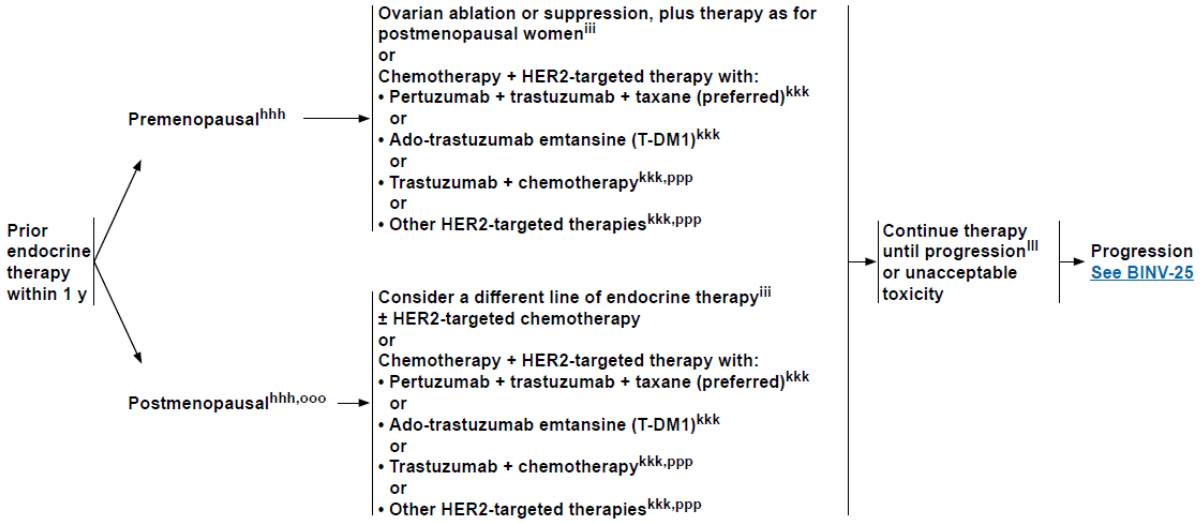
[c] See Principles of HER2 Testing (BINV-A).
[y] Mixed lobular and ductal carcinoma should be graded based on the ductal component and treated based on this grading. For metaplastic carcinoma, the prognostic value of the histologic grading is uncertain. However, when a specific histologic subtype of metaplastic carcinoma is present and accounts for more than 10% of the tumor, the subtype is an independent prognostic variable.
[z] Consider adjuvant bisphosphonate therapy in postmenopausal (natural or induced) patients receiving adjuvant therapy.
[cc] There are limited data to make chemotherapy recommendations for those >70 y of age. See NCCN Clinical Practice Guidelines for Older Adult Oncology.
[dd] The prognosis of patients with T1a and T1b tumors that are node negative is uncertain even when HER2 is amplified or overexpressed. This is a population of breast cancer patients that was not studied in the available randomized trials. The decision for use of trastuzumab therapy in this cohort of patients must balance the known toxicities of trastuzumab, such as cardiac toxicity, and the uncertain, absolute benefits that may exist with trastuzumab therapy.
[ee] Adjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel and trastuzumab (Tolaney et al. NEJM 2015) can be considered for T1,N0,M0, HER2-positive cancers, particularly if the primary cancer is ER negative. The absolute benefit of HER2-based systemic chemotherapy is likely negligible in patients with ER-positive cancers and tumor size bordering on T1mic (<1 mm), when the estimated recurrence risk is less than 5% and endocrine therapy remains a viable option for systemic treatment.
[mm] See Preoperative/Adjuvant Therapy Regimens (BINV-K).

TREATMENT OF LOCAL AND REGIONAL RECURRENCE



[s] See Principles of Radiation Therapy (BINV-I).
[aaa] Multidisciplinary approach is especially important in the management of breast cancer recurrence to consider all potential treatment options for optimal outcomes.
[bbb] In women with a local breast recurrence after breast-conserving surgery who had a prior sentinel node biopsy (SNB), a repeat SNB may be technically possible. The accuracy of repeat SNB is unproven, and the prognostic significance of repeat SNB after mastectomy is unknown and its use is discouraged.
[ccc] If not technically resectable, consider systemic therapy to best response, then resect if possible.
[ddd] The decision to use radiation therapy to treat locoregional recurrence must factor in any prior radiation to the area and the risk of late normal tissue toxicity from the sum of the prior and planned radiation courses.
[eee] For additional information see the Discussion section.

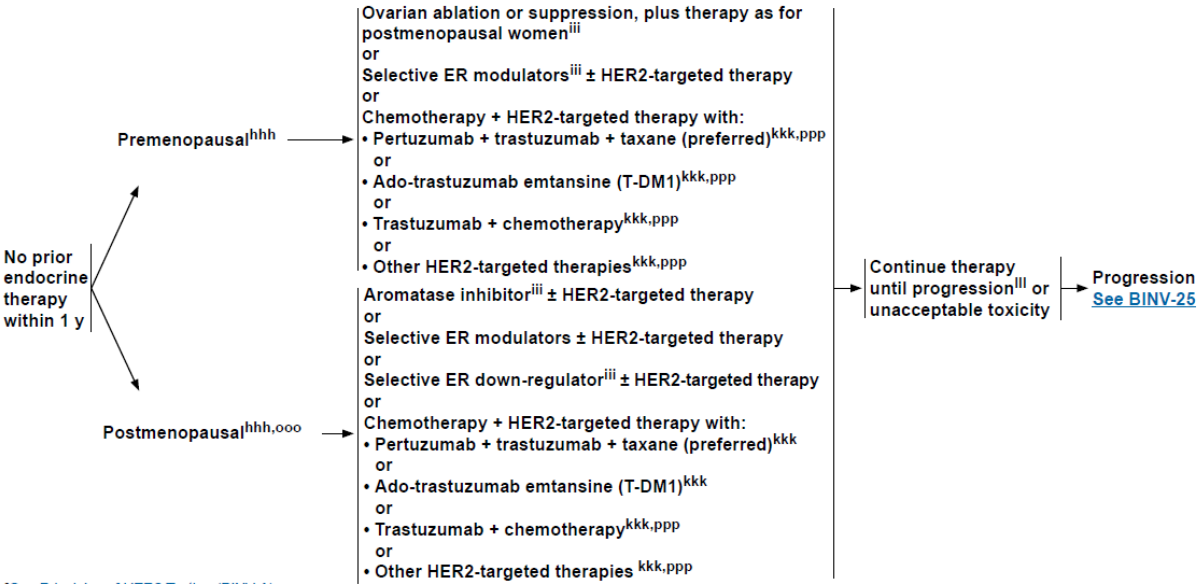
SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV (M1) DISEASE: ER and/or PR POSITIVE; HER2 POSITIVE[c]



[c] See Principles of HER2 Testing (BINV-A).
[hhh] See Definition of Menopause (BINV-N).
[iii] See Systemic Therapy for ER and/or PR Positive Recurrent or Stage IV (M1) Disease (BINV-O).
[kkk] See Chemotherapy Regimens for Recurrentor Stage IV (M1) Disease (BINV-P).
[lll] See Principles of Monitoring Metastatic Disease (BINV-Q).

[ooo] Limited studies document a progression-free survival advantage of adding trastuzumab or lapatinib to aromatase inhibitor in postmenopausal patients with ER-positive, HER2-positive disease. However, no overall survival advantage has been demonstrated.
[ppp] Trastuzumab given in combination with an anthracycline is associated with significant cardiac toxicity. Concurrent use of trastuzumab and pertuzumab with an anthracycline should be avoided.

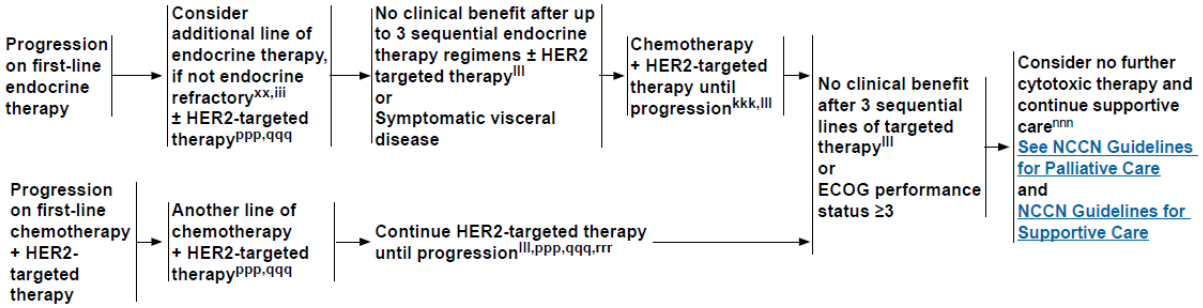
SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV (M1) DISEASE: ER AND/OR PR POSITIVE; HER2 POSITIVE[c]



[c] See Principles of HER2 Testing (BINV-A).
[hhh] See Definition of Menopause (BINV-N).
[iii] See Systemic Therapy for ER and/or PR Positive Recurrent or Stage IV (M1) Disease (BINV-O).
[kkk] See Chemotherapy Regimens for Recurrent or Stage IV (M1) Disease (BINV-P).
[lll] See Principles of Monitoring Metastatic Disease (BINV-Q).

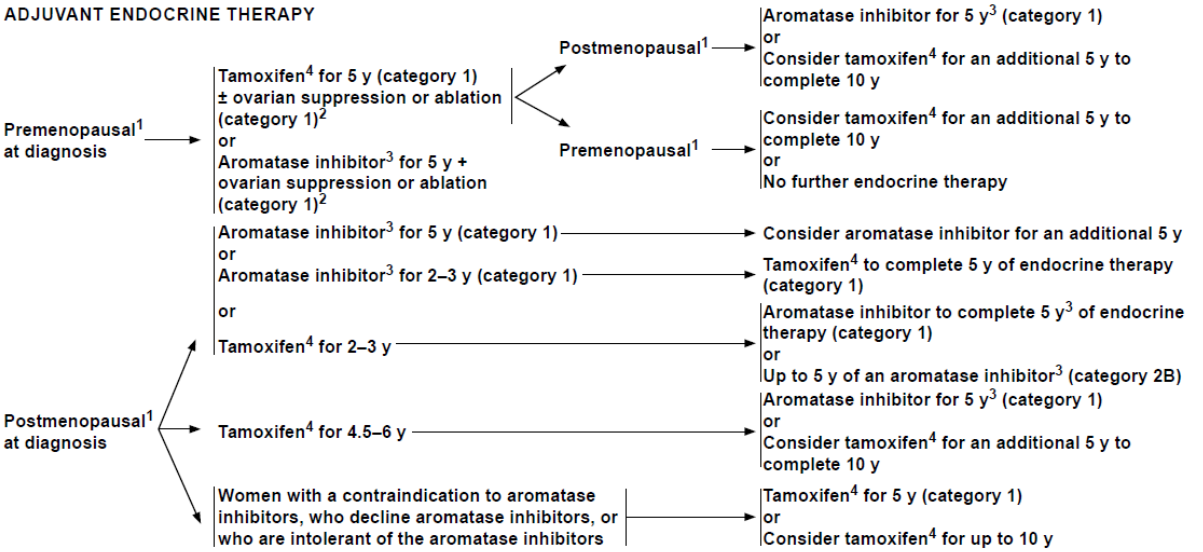
[ooo] Limited studies document a progression-free survival advantage of adding trastuzumab or lapatinib to aromatase inhibitor in postmenopausal patients with ER-positive, HER2-positive disease. However, no overall survival advantage has been demonstrated.
[ppp] Trastuzumab given in combination with an anthracycline is associated with significant cardiac toxicity. Concurrent use of trastuzumab and pertuzumab with an anthracycline should be avoided.

SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV (M1) DISEASE: ER and/or PR POSITIVE; HER2 POSITIVE[c]



[c] See Principles of HER2 Testing (BINV-A).
[xx] False-negative ER and/or PR determinations occur, and there may be discordance between the ER and/or PR determination between the primary and metastatic tumor(s). Therefore, endocrine therapy with its low attendant toxicity may be considered in patients with non-visceral or asymptomatic visceral tumors, especially in patients with clinical characteristics predicting for a hormone receptor-positive tumor (eg, long disease-free interval, limited sites of recurrence, indolent disease, older age).
[iii] See Systemic Therapy for ER and/or PR Positive Recurrent or Stage IV (M1) Disease (BINV-O).
[kkk] See Chemotherapy Regimens for Recurrent or Stage IV (M1) Disease (BINV-P).
[lll] See Principles of Monitoring Metastatic Disease (BINV-Q).
[nnn] The potential side effects of additional chemotherapy may outweigh any clinical benefit in a patient who has a compromised performance status.
[ppp] Trastuzumab given in combination with an anthracycline is associated with significant cardiac toxicity. Concurrent use of trastuzumab and pertuzumab with an anthracycline should be avoided.
[qqq] Patients previously treated with chemotherapy plus trastuzumab in the absence of pertuzumab may be considered for one line of therapy including both trastuzumab plus pertuzumab in combination with or without cytotoxic therapy (such as vinorelbine or taxane). Further research is needed to determine the ideal sequencing strategy for anti-HER2 therapy.
[rrr] Continue HER2-targeted therapy following progression on first-line HER2-targeted chemotherapy for metastatic breast cancer. The optimal duration of trastuzumab in patients with long-term control of disease is unknown.

ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY



[1] See Definition of Menopause (BINV-N).
[2] A balanced discussion of the risks and benefits associated with ovarian suppression therapy is critical. Aromatase inhibitor or tamoxifen for 5 y plus ovarian suppression should be considered, based on SOFT and TEXT clinical trial outcomes, for premenopausal women at higher risk of recurrence (ie, young age, high-grade tumor, lymph node involvement, Pagani, NEJM 2014, Prudence, NEJM 2014). Survival data are still pending.
[3] The panel believes the three selective aromatase inhibitors (ie, anastrozole, letrozole, exemestane) have shown similar anti-tumor efficacy and toxicity profiles in randomized studies in the adjuvant and preoperative settings. The optimal duration of aromatase inhibitors in adjuvant therapy is uncertain.
[4] Some SSRIs like fluoxetine and paroxetine decrease the formation of endoxifen, 4-OH tamoxifen, and active metabolites of tamoxifen, and may impact its efficacy. Caution is advised about coadministration of these drugs with tamoxifen. However, citalopram and venlafaxine appear to have minimal impact on tamoxifen metabolism. At this time, based on current data the panel recommends against *CYP2D6* gene testing for women being considered for tamoxifen therapy. Coadministration of strong inhibitors of *CYP2D6* should be used with caution.

PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS[1,2,3,4,5]

HER2-Negative[6]

- **Preferred regimens:**
  - Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by paclitaxel every 2 weeks[7]
  - Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by weekly paclitaxel[7]
  - TC (docetaxel and cyclophosphamide)
- **Useful in certain circumstances:**
  - Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
  - AC (doxorubicin/cyclophosphamide) every 3 weeks (category 2B)
  - CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
  - AC followed by weekly paclitaxel
- **Other recommended regimens:**
  - AC followed by docetaxel every 3 weeks
  - EC (epirubicin/cyclophosphamide)
  - TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide)

HER2-Positive

- **Preferred regimens:**
  - AC followed by T + trastuzumab[8] (doxorubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel plus trastuzumab, various schedules)
  - AC followed by T + trastuzumab + pertuzumab[8] (doxorubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel plus trastuzumab plus pertuzumab)
  - Paclitaxel + trastuzumab[9]
  - TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab)
  - TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab) + pertuzumab
- **Useful in certain circumstances:**
  - Docetaxel + cyclophosphamide + trastuzumab
- **Other recommended regimens:**
  - AC followed by docetaxel + trastuzumab[8] (doxorubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel plus trastuzumab)
  - AC followed by docetaxel + trastuzumab + pertuzumab[8] (doxorubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel plus trastuzumab plus pertuzumab)

[1]Retrospective evidence suggests that anthracycline-based chemotherapy regimens may be superior to non-anthracycline-based regimens in patients with HER2-positive tumors.
[2]Randomized clinical trials demonstrate that the addition of a taxane to anthracycline-based chemotherapy provides an improved outcome.
[3]CMF and radiation therapy may be given concurrently, or the CMF may be given first. All other chemotherapy regimens should be given prior to radiotherapy.
[4]Chemotherapy and endocrine therapy used as adjuvant therapy should be given sequentially with endocrine therapy following chemotherapy.
[5]Nab-paclitaxel may be substituted for paclitaxel or docetaxel due to medical necessity (ie, hypersensitivity reaction). If substituted for weekly paclitaxel or docetaxel, then the weekly dose of nab-paclitaxel should not exceed 125 mg/m^2.
[6]The regimens listed for HER2-negative disease are all category 1 (except where indicated) when used in the adjuvant setting.
[7]It would be acceptable to change the administration sequence to paclitaxel followed by dose-dense AC.
[8]Trastuzumab given in combination with an anthracycline is associated with significant cardiac toxicity. Concurrent use of trastuzumab and pertuzumab with an anthracycline should be avoided.
[9]Paclitaxel + trastuzumab may be considered for patients with low-risk T1,N0,M0, HER2-positive disease, particularly those not eligible for other standard adjuvant regimens due to comorbidities.

CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR STAGE IV (M1) DISEASE[1]

HER2-Negative
Single agent[2]
Preferred regimens:

- Anthracyclines
  - Doxorubicin
  - Liposomal doxorubicin
- Taxanes
  - Paclitaxel
- Anti-metabolites
  - Capecitabine
  - Gemcitabine
- Microtubule inhibitors
  - Vinorelbine
  - Eribulin
- PARP inhibitors (options for patients with HER2-negative tumors and germline *BRCA1/2*- mutation)[3]
  - Olaparib[3] (category 1)
  - Talazoparib[3] (category 1)

Other recommended regimens:

- Cyclophosphamide
- Carboplatin
- Docetaxel
- Albumin-bound paclitaxel
- Cisplatin
- Epirubicin
- Ixabepilone

HER2-Negative
Combination regimens[2]
Preferred regimens:

- None[2]

Useful in certain circumstances[2]:

- AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
- Docetaxel/capecitabine
- GT (gemcitabine/paclitaxel)
- Gemcitabine/carboplatin
- Paclitaxel/bevacizumab[4]

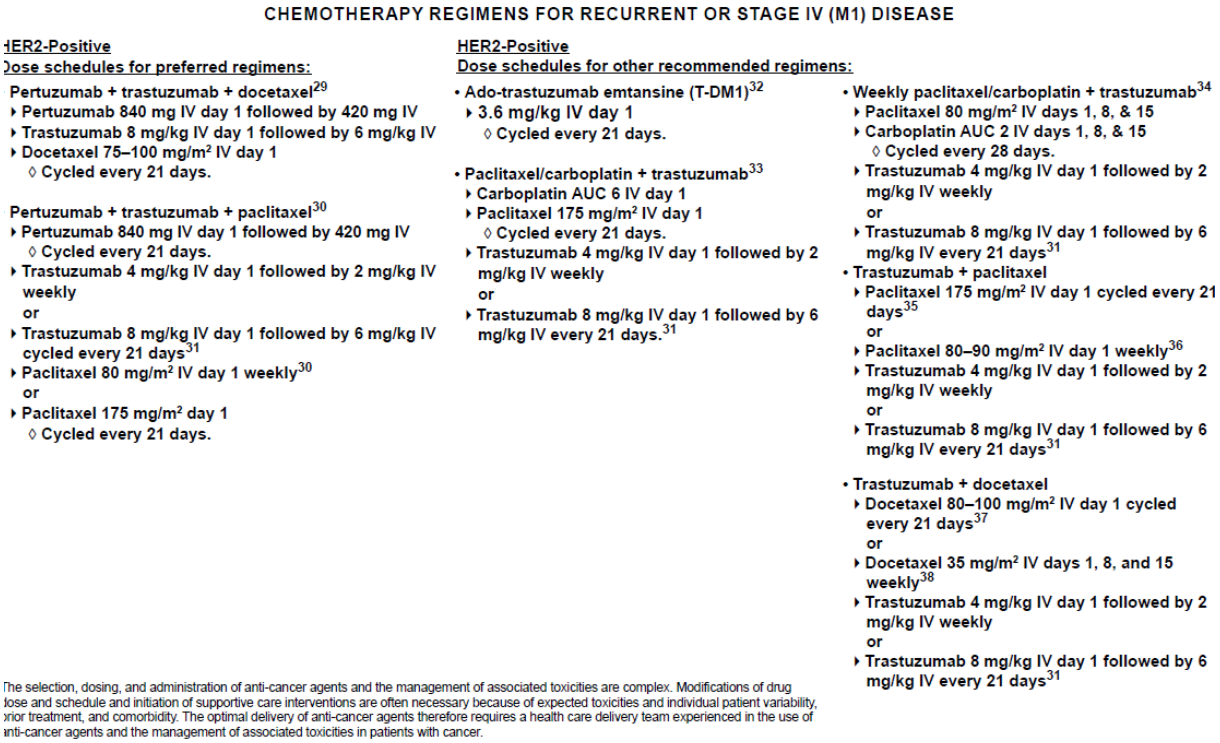
HER2-Positive
Preferred regimens:

- Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (category 1)[5]
- Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel[5]

Other recommended regimens:

- Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)
- Trastuzumab + paclitaxel[5] ± carboplatin
- Trastuzumab + docetaxel[5]
- Trastuzumab + vinorelbine[5]
- Trastuzumab + capecitabine
- Lapatinib + capecitabine
- Trastuzumab + lapatinib (without cytotoxic therapy)
- Trastuzumab + other agents[5,6,7]

[1]Nab-paclitaxel may be substituted for paclitaxel or docetaxel due to medical necessity (ie, hypersensitivity reaction). If substituted for weekly paclitaxel or docetaxel, then the weekly dose of nab-paclitaxel should not exceed 125 mg/m^2.
[2]Sequential single agents are preferred, but chemotherapy combinations may be used in select patients with high tumor burden, rapidly progressing disease, and visceral crisis.
[3]Patients with HER2-negative disease eligible for single-agent therapy, strongly consider for germline *BRCA 1/2* testing.
[4]Randomized clinical trials in metastatic breast cancer document that the addition of bevacizumab to some first- or second-line chemotherapy agents modestly improves time to progression and response rates but does not improve overall survival. The time-to-progression impact may vary among cytotoxic agents and appears greatest with bevacizumab in combination with weekly paclitaxel.
[5]Patients previously treated with chemotherapy plus trastuzumab in the absence of pertuzumab in the metastatic setting may be considered for one line of therapy including both trastuzumab plus pertuzumab in combination with or without cytotoxic therapy (such as vinorelbine or taxane). Further research is needed to determine the ideal sequencing strategy for anti-HER2 therapy.
[6]Trastuzumab given in combination with an anthracycline is associated with significant cardiac toxicity. Concurrent use of trastuzumab and pertuzumab with an anthracycline should be avoided.
[7]Trastuzumab may be safely combined with all non-anthracycline containing preferred and other single agents listed above for recurrent or metastatic breast cancer.



CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR STAGE IV (M1) DISEASE

HER2-Positive
Dose schedules for preferred regimens:

Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel[29]
- Pertuzumab 840 mg IV day 1 followed by 420 mg IV
- Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV
- Docetaxel 75–100 mg/m² IV day 1
  - ◊ Cycled every 21 days.

Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel[30]
- Pertuzumab 840 mg IV day 1 followed by 420 mg IV
  - ◊ Cycled every 21 days.
- Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly
  or
- Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV cycled every 21 days[31]
- Paclitaxel 80 mg/m² IV day 1 weekly[30]
  or
- Paclitaxel 175 mg/m² day 1
  - ◊ Cycled every 21 days.

HER2-Positive
Dose schedules for other recommended regimens:

- Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)[32]
  - 3.6 mg/kg IV day 1
    - ◊ Cycled every 21 days.
- Paclitaxel/carboplatin + trastuzumab[33]
  - Carboplatin AUC 6 IV day 1
  - Paclitaxel 175 mg/m² IV day 1
    - ◊ Cycled every 21 days.
  - Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly
    or
  - Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV every 21 days.[31]
- Weekly paclitaxel/carboplatin + trastuzumab[34]
  - Paclitaxel 80 mg/m² IV days 1, 8, & 15
  - Carboplatin AUC 2 IV days 1, 8, & 15
    - ◊ Cycled every 28 days.
  - Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly
    or
  - Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV every 21 days[31]
- Trastuzumab + paclitaxel
  - Paclitaxel 175 mg/m² IV day 1 cycled every 21 days[35]
    or
  - Paclitaxel 80–90 mg/m² IV day 1 weekly[36]
  - Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly
    or
  - Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV every 21 days[31]
- Trastuzumab + docetaxel
  - Docetaxel 80–100 mg/m² IV day 1 cycled every 21 days[37]
    or
  - Docetaxel 35 mg/m² IV days 1, 8, and 15 weekly[38]
  - Trastuzumab 4 mg/kg IV day 1 followed by 2 mg/kg IV weekly
    or
  - Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV every 21 days[31]

The selection, dosing, and administration of anti-cancer agents and the management of associated toxicities are complex. Modifications of drug dose and schedule and initiation of supportive care interventions are often necessary because of expected toxicities and individual patient variability, prior treatment, and comorbidity. The optimal delivery of anti-cancer agents therefore requires a health care delivery team experienced in the use of anti-cancer agents and the management of associated toxicities in patients with cancer.

Denduluri N et al., 2018 [13].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update

Hinweis: siehe auch: **Burstein 2014 HJ et al. [5].**

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To update key recommendations of the ASCO guideline adaptation of the Cancer Care Ontario guideline on the selection of optimal adjuvant chemotherapy regimens for early breast cancer and adjuvant targeted therapy for breast cancer.

Questions Addressed in Focused Update

- Should adjuvant capecitabine be given following completion of standard preoperative anthracycline- and taxane-based combination chemotherapy in patients with early-stageHER2-negative breast cancer with residual invasive disease at surgery?
- Should 1 year of adjuvant pertuzumab be added to trastuzumab-based combination chemotherapy in patients with early stage HER2-positive breast cancer?
- Should neratinib be offered as extended adjuvant therapy for patients after combination chemotherapy and trastuzumabbased adjuvant therapy with early-stage, HER2-positive breast cancer?

Target Population

Patients who are being considered for, or who are receiving, systemic therapy following definitive surgery for early-stage invasive breast cancer, defined largely as invasive cancer anatomic stages I to IIIC

Target Audience

Medical oncologists, pathologists, surgeons, oncology nurses, patients, and caregivers.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

An Expert Panel conducted targeted systematic literature reviews guided by a signals approach to identify new, potentially practice-changing data that might translate to revised practice recommendations.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed; July 2015 to December of 2017

LoE

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits *v* harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

GoR

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Sonstige methodische Hinweise

Guide for Types of Recommendations

Type of Recommendation	Definition
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak").
No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Hinweis: Bei diesem Update wurde lediglich in PubMed gesucht.

Empfehlungen

The Expert Panel reviewed phase III trials that evaluated adjuvant capecitabine after completion of standard preoperative anthracycline- and taxane-based combination chemotherapy by patients with early-stage breast cancer HER2-negative breast cancer with residual invasive disease at surgery; the addition of 1 year of adjuvant pertuzumab to combination chemotherapy and trastuzumab for patients with early-stage, HER2-positive breast cancer; and the use of neratinib as extended adjuvant therapy for patients after combination chemotherapy and trastuzumab-based adjuvant therapy with early-stage, HER2-positive breast cancer.

Focused Update Recommendations

(1) Patients with early-stage HER2-negative breast cancer with pathologic invasive residual disease at surgery following standard anthracycline- and taxane-based preoperative therapy may be offered up to six to eight cycles of adjuvant capecitabine. (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate.)

Qualifying statements. If clinicians decide to use capecitabine, then the Expert Panel preferentially supports the use of adjuvant capecitabine in the subgroup of patients with hormone receptor–negative, HER2-negative disease. The capecitabine dosage used in the CREATE-X study (1,250 mg/m2 twice daily) is associated with higher toxicity in patients <= 65 years old.

Quality Assessment for Randomized Controlled Trial of Adjuvant Capecitabine for HER2-Negative Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy

Author	Adequate Random-ization	Sufficient Sample Size	Similar Groups	Blinded	Validated and Reliable Measures	Adequate Follow-up	Intent-to-treat Analysis	Insignificant Conflicts of Interest	OVERALL RISK OF BIAS
Masuda et al 2017 **CREATE-X**	Yes	With the recruitment period set at 5 years, the follow-up period at a maximum of 5 years, the beta level at 0.2, and the alpha level at 0.05 (two-sided), the authors calculated that the trial would need to include 427 patients in each group. They thus planned to enroll 900 patients (450 patients per group).	Yes (see Table 1 of article)	No	Yes	Yes	Yes	Yes (Funders and sponsors had no role in the trial design, data collection and analysis, or the interpretation of the results.)	Low to intermediate

(2) Clinicians may add 1 year of adjuvant pertuzumab to trastuzumab-based combination chemotherapy in patients with high-risk, earlystage, HER2-positive breast cancer. (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate.)

Qualifying statements. The Expert Panel preferentially supports pertuzumab in patients with node-positive, HER2-positive breast cancer in view of the clinically insignificant absolute benefit observed among node-negative patients. After a median follow-up of 3.8 years, pertuzumab offered a modest disease-free survival (DFS) benefit. The first planned interim analysis did not show an overall survival (OS) benefit in the trial population. There are no data to guide the duration of pertuzumab in patients who received neoadjuvant pertuzumab and achieved a pathologic complete response.

Quality Assessment for Randomized Controlled Trial of Adjuvant Pertuzumab After Trastuzumab-based Combination Chemotherapy in Early-stage HER2-positive Breast Cancer

Author	Adequate Random-ization	Sufficient Sample Size	Similar Groups	Blinded	Validated and Reliable Measures	Adequate Follow-up	Intent-to-treat Analysis	Insignificant Conflicts of Interest	OVERALL RISK OF BIAS
Von Minckwitz et al 2017 APHINITY	Yes	The trial was designed to have 80% power to detect a hazard ratio of 0.75 at a 5%, two-sided significance level.	Yes	Yes	Yes	Authors discuss that might be too short for assessment of effect size, especially in the cohorts of patients with hormone-receptor–positive or node-negative disease. Subsequent analyses are planned.	Yes	Yes (Funded by F. Hoffmann–La Roche/Genentech but sponsor had no access to the full database before the release of the results by the steering committee.)	Low to intermediate

(3) Clinicians may use extended adjuvant therapy with neratinib to follow trastuzumab in patients with early-stage, HER2-positive breast cancer. (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate.) Neratinib causes substantial diarrhea, and diarrhea prophylaxis must be used.

Qualifying statements. The Expert Panel preferentially favors use of neratinib in patients with HER2-positive, hormone receptor–positive, and node-positive disease. At a median follow-up of 5.2 years, no OS benefit has been observed. Patients who began neratinib within 1 year of trastuzumab completion appeared to derive the greatest benefit.

Quality Assessment for Randomized Controlled Trial of Neratinib After Trastuzumab-based Adjuvant Therapy in HER2-positive Breast Cancer

Author	Adequate Random-ization	Sufficient Sample Size	Similar Groups	Blinded	Validated and Reliable Measures	Adequate Follow-up	Intent-to-treat Analysis	Insignificant Conflicts of Interest	OVERALL RISK OF BIAS
Chan et al 2016; Martin et al 2017 ExteNET	Yes	Designed to enroll 3850 patients with 90% power to detect a hazard ratio (HR) of 0·7 for invasive disease-free survival. Later, power was projected to be 88%, assuming an HR of 0·667.	Yes	Yes	Yes	Yes 5-year data reported in Martin et al 2017	Yes	No Funders of the study designed the trial and were responsible for data collection, data integrity and analyses, and data interpretation Funders provided review of and input on manuscript	Low to intermediate

There are no data on the added benefit of neratinib in patients who also received pertuzumab in the neoadjuvant or adjuvant setting.

Smith DB et al., 2018 [42].

Radiation Therapy for the Whole Breast: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline is endorsed by the Royal Australian and New Zealand College of Radiologists and the Society of Surgical Oncology.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

In June 2015, the ASTRO Guidelines Subcommittee convened a work group to review new evidence published after completion of the systematic review for the prior ASTRO WBI guideline and to recommend whether the guideline should be withdrawn completely, updated, replaced, or reaffirmed. The group comprised one co-lead of the original guideline, two guidelines subcommittee members, and two additional topic experts (one not involved in the original guideline). After review of new literature, the work group recommended development of a new guideline that would replace the prior ASTRO WBI guideline and address a broader array of issues related to whole breast radiation. The work group also specifically recommended that discussion of regional nodal treatment not be included in this work product as this topic was felt to merit its own guideline. The proposal was approved by the ASTRO Board of Directors in October 2015. A task force of radiation oncologists specializing in breast cancer was recruited, as well as a medical physicist and a patient representative. The members were drawn from academic settings, community practice, and residency.

Through calls and emails, the task force formulated recommendation statements and narratives based on the literature review. The draft manuscript was reviewed by six expert reviewers (see Acknowledgments) and ASTRO legal counsel. The update was posted online for public comment in May and June 2017. The Board of Directors approved the final document in November 2017. Going forward, the ASTRO Guidelines Subcommittee will monitor this guideline beginning at two years after publication and initiate updates according to ASTRO policies.

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature review formed the basis of the guideline. An analytic framework incorporating the population, interventions, comparators, and outcomes (PICO) was used to develop search strategies in MEDLINE PubMed for each key question (KQ).
- The searches identified English-language studies between January 2009 and January 2016 for KQs 1-3 and between January 2000 and May 2016 for KQs 4-5. The included trials evaluated adults with invasive or in situ breast cancer receiving breast conserving surgery and WBI with or without a tumor bed boost.

LoE

The quality of evidence underlying each recommendation statement was categorized as either high, moderate, or low. These quality levels indicated:

- • “High: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

- • Moderate: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
- • Low: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

GoR

- Guideline recommendation statements were developed based on the current literature using a modified GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations) methodology. GRADE is an explicit, systematic approach to defining the recommendation strength and quality of evidence. When available high-quality data formed the basis of the statements in accordance with the National Academies of Science, Engineering, and Medicine's Health and Medicine Division (formerly Institute of Medicine) standards. When necessary, expert opinion supplemented the evidence.
- Recommendations were classified as "strong" or "conditional." A strong recommendation indicated the task force was confident the benefits of the intervention clearly outweighed the harms, or vice-versa, and "all or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention." Conditional recommendations were made when the balance between risks and benefits was more even or was uncertain. In these cases, the task force believed "most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not" and, therefore, "clinicians and other health care providers need to devote more time to the process of shared decision-making by which they ensure that the informed choice reflects individual values and preferences."

Sonstige methodische Hinweise

Consensus within the task force on the recommendation statements was evaluated through a modified Delphi approach adapted from the American Society of Clinical Oncology (ASCO) process.18 Task force members (except the patient representative) completed an online survey to rate their agreement with the recommendations on a five-point Likert scale, ranging from strongly disagree to strongly agree. The medical physics representative abstained from rating some clinically-focused recommendations, which are designated by an asterisk beside the consensus percentage. A pre-specified threshold of ≥75% of raters selecting "agree" or "strongly agree" indicated when consensus was achieved. If a recommendation statement did not meet this threshold, it was modified and re-surveyed or excluded from the guideline.

Empfehlungen

Empfehlung 1

Key Question 1: For patients receiving WBI without additional fields to cover the regional lymph nodes, what is/are the preferred dose-fractionation scheme(s) and how should these vary as a function of:

• Grade

• Margins

• ER/PR/HER2-neu status and other assessments of tumor biology

• Normal tissue exposure

• Systemic therapy receipt (including prior chemotherapy, concurrent endocrine, or targeted therapies)
• Age
• Stage (including DCIS versus invasive disease)
• Histology
• Breast size and dose homogeneity
• Collagen vascular disease and other relative contraindications to radiation
• Intent to cover the low axilla

Grade, margins, ER/PR/HER2 status and biology

Statement KQ1B: The decision to offer HF-WBI should be independent of tumor grade.
• Recommendation strength: Strong
• Quality of evidence: High
• Consensus: 100%

Statement KQ1C: The decision to offer HF-WBI may be independent of hormone receptor status, HER2 receptor status, and margin status.
• Recommendation strength: Conditional
• Quality of evidence: Moderate
• Consensus: 100%

There is no evidence indicating differential local control rates for HF-WBI compared to CF-WBI for patients with low to intermediate grade tumors. For patients with high grade tumors, the most current evidence also suggests that long-term local control is similar among patients treated with either HF-WBI or CF-WBI. Initially, an unplanned subgroup analysis of the OCOG trial indicated a higher risk of local failure with HF-WBI compared to CF-WBI among patients with high grade tumors, HR=3.08 (1.22–7.76, p=0.01).19 However, an update with a central pathologic review of 989 of 1234 patients enrolled failed to confirm this finding.24 In addition, a meta-analysis of 1272 patients participating in the START pilot, A, and B trials also showed no difference in the local-regional relapse by grade, with a hazard ratio of 0.86 (0.59–1.25).8 Population-based studies have also demonstrated similar long-term local control in grade 3 cancer treated with HF-WBI compared to CF-WBI.25 In light of the totality of this evidence, the task force felt that the decision to recommend HF-WBI versus CF-WBI should be independent of histologic grade.

In the OCOG trial, breast cancer subtype (luminal A, luminal B, HER2 enriched and basal) measured using immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization (FISH) was associated with risk of local recurrence, with higher risks noted in the luminal B and HER2 groups compared to luminal A. However, risk of local recurrence did not differ significantly by treatment arm when stratified by molecular subtype (for luminal A, HR=0.56, 95% CI 0.24-1.33; for luminal B, HR=0.89, 95% CI 0.68-2.12; for HER2, HR=0.91, 95% CI 0.22-3.81; and for basal, HR=1.27, 95% CI 0.21-7.58; HR<1 favors the 4250 cGy arm and HR>1 favors 5000 cGy arm; for overall comparison, interaction P-value = 0.73). Still, given the small subgroups with, for example, basal (n=125) or HER2 positive (n=39) breast cancer, power to detect an interaction between subtype and treatment arm was limited. Further, local control by molecular

subtype was not reported by the START investigators. As a result, it should be emphasized that the available evidence, while not conclusively demonstrating differences in local recurrence risk between HF-WBI and CF-WBI for any particular molecular subtype, does not necessarily rule out clinically meaningful differences in local recurrence risks for basal or HER2 positive patients by selected WBI dose-fractionation, as both of these subtypes were underrepresented in the OCOG trial. The task force felt that additional research in this area could be helpful. Regarding margins of resection, our systematic literature review did not identify any evidence evaluating whether width of margin negativity interacted with dose-fractionation of WBI; we would refer the reader to the recently published guidelines on these topics for further elaboration.26,27

Collagen vascular disease and other relative contraindications to radiation

Statement KQ1J: In patients with breast augmentation, either HF-WBI or CF-WBI may be used.

• Recommendation strength: Conditional

• Quality of evidence: Low

• Consensus: 85%*

Statement KQ1K: In patients with collagen vascular disease, if the patient and her physician opt for WBI, then either HF-WBI or CF-WBI may be used.

• Recommendation strength: Conditional

• Quality of evidence: Low

• Consensus: 85%*

The task force suggests that hypofractionation may be considered for women with collagen vascular disease or breast augmentation in cases where conventional fractionation would be considered. Such patients were not excluded from the original trials of hypofractionation and there are no specific data that women with these risk factors for increased radiation late effects have different outcomes when treated with hypofractionation of 4000-4250 cGy in 3 weeks or 5000 cGy in 5 weeks. Given the limited data in this setting, CF-WBI is also reasonable.47-49 Although choice of fractionation should always reflect individualized incorporation of the patient's values and preferences in a model of shared decision-making, this may be particularly important in cases like this where the evidence does not exist.

<u>Empfehlung 2</u>

Key Question 2: When should patients receive a tumor bed boost in conjunction with WBI and how should this vary as a function of:

• Stage/histology (including DCIS versus invasive disease)

• Age

• Grade

• Margins

• ER/PR/HER2-neu status and other assessments of tumor biology

• Dose-fractionation used for WBI

• Ability to limit dose to critical normal tissues, including heart and whole breast volume?

Age, grade, margins, and biology for invasive disease

Statement KQ2A: A tumor bed boost is recommended for patients with invasive breast cancer who meet any of the following criteria: age ≤50 years with any grade, age 51 to 70 years with high grade, or a positive margin.

• Recommendation strength: Strong

• Quality of evidence: Moderate

• Consensus: 100%

Statement KQ2B: Omitting a tumor bed boost is suggested in patients with invasive breast cancer who meet the following criteria: age >70 years with hormone receptor-positive tumors of low or intermediate grade resected with widely negative (≥2 mm) margins.

• Recommendation strength: Conditional

• Quality of evidence: Moderate

Consensus: 100%

Statement KQ2C: For patients with invasive breast cancer not meeting criteria articulated in KQ2A or KQ2B, individualized decision-making is suggested, as the decision in these cases is highly sensitive to patient preferences and values regarding the modest expected disease control benefit and the modest increase in treatment-related burden and toxicity associated with boost RT.

• Recommendation strength: Conditional

• Quality of evidence: Moderate

• Consensus: 100%

Age, grade, and margins for DCIS

Statement KQ2D: A tumor bed boost may be used for patients with DCIS who meet any of the following criteria: age ≤50 years, high grade, or close (<2 mm) or positive margins.

• Recommendation strength: Conditional

• Quality of evidence: Moderate

Consensus: 92%*

Statement KQ2E: A tumor bed boost may be omitted in patients with DCIS who, if age >50 years, meet the following criteria: screen detected, total size ≤2.5 cm, low to intermediate nuclear grade, and widely negative surgical margins (≥3 mm).

• Recommendation strength: Conditional

• Quality of evidence: Moderate

• Consensus: 100%*

Dose-fractionation used for WBI

Statement KQ2G: The decision to use a tumor bed boost is recommended to be based on the clinical indications for a boost and be independent of the whole breast fractionation scheme.

• Recommendation strength: Strong

• Quality of evidence: High

• Consensus: 100%

Narrative

Among task force members, there was general agreement that indications for a tumor bed boost are likely to be similar regardless of the WBI fractionation scheme. The task force agreed HF-WBI alone (without a boost) is not sufficient when a boost is indicated.

There is evidence from prospective trials to define the toxicity and efficacy of a tumor bed boost in patients treated with HF-WBI. In the Canadian hypofractionation trial, none of the 1234 patients received a boost, but the risk of IBTR at 10 years was only 6.5%, suggesting that potential benefit of a boost is likely to be small.19 However, a recent subset analysis performed on patients with available paraffin blocks did demonstrate a higher local relapse rate of 16.9% at 10 years in the subset of patients with Her2 enriched tumors, independent of the fractionation scheme. Whether the use of anti-Her2 therapy or a boost would have an impact on the relapse rate cannot be determined from these data.24

Sixty-one percent of patients in the prospective randomized START A hypofractionation trial and 43% of those in the START B trial undergoing breast-conserving surgery received the optional tumor bed boost of 1000 cGy in 5 fractions.5,6 Entry into the START trials was stratified by intention to give a boost. Boosts were equally distributed between the treatment arms. In a recent update of those trials, Haviland et al. reported in a post-hoc subgroup analysis of combined hypofractionation arms compared to the control arms that with respect to local control, the treatment effect was not significantly different, irrespective of the use of a boost. Notably, whether or not a boost was employed, normal tissue effects appeared to favor the hypofractionation approach.8 Given these observations, task force members agreed that the use of a boost in conjunction with HF-WBI appears reasonable.

One final caveat relevant to this topic pertains to use of CF-WBI when a boost is omitted. Typically, the standard CF-WBI dose in the setting of boost omission is 5000 cGy in 25 fractions or 5040 cGy in 28 fractions. Lower doses of CF-WBI such as 4600 cGy in 23 fractions or 4500 cGy in 25 fractions are not typically used when a boost is omitted.

Empfehlung 3

Key Question 3: What is/are preferred dose-fractionation scheme(s) for a tumor bed boost and how should this vary as a function of:

- Stage/histology (including DCIS versus invasive disease)
- Age
- Grade
- Margins
- ER/PR/HER2-neu status and other assessments of tumor biology

Dose-fractionation used for WBI?

Statement KQ3A: In the absence of strong risk factors for local recurrence such as those enumerated in KQ3B, 1000 cGy in 4 to 5 fractions is suggested as the standard tumor bed boost dose-fractionation, regardless of whole breast dose-fractionation, stage, or histology.

- Recommendation strength: Conditional
- Quality of evidence: Moderate
- Consensus: 100%

Statement KQ3B: Particularly in the presence of strong risk factor(s) for local recurrence, such as the single risk factor of positive margins or a combination of risk factors such as young age and close margins, a higher radiation boost dose of 1400 to 1600 cGy in 7 to 8 fractions or 1250 cGy in 5 fractions may also be used.

• Recommendation strength: Conditional

• Quality of evidence: Low

• Consensus: 85%*

Department of Health, 2015 [14].

Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer.

National Clinical Guideline No. 7.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The National Clinical Guideline on the diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer in Ireland was developed by the National Cancer Control Programme (NCCP), in collaboration with clinicians, librarians and stakeholder groups.

In 2006, the second national cancer strategy, A Strategy for Cancer Control in Ireland (DoHC, 2006), advocated a comprehensive cancer control programme. It was recommended that national site-specific multidisciplinary groups be convened to develop national evidence-based clinical guidelines for cancer care. The principal objective of developing these guidelines is to improve the quality of care received by patients. Other objectives include:

• Improvements in the quality of clinical decisions,

• Improvement in patient outcomes,

• Potential for reduction in morbidity and mortality and improvement in quality of life,

• Promotion of interventions of proven benefit and discouragement of ineffective ones, and

• Improvements in the consistency and standard of care.

Patients that are covered by this guideline are: Adults (18 years or older) with newly diagnosed early and locally advanced breast cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The methodology for the development of the guideline was designed by a research methodologist and is based on the principles of Evidence-Based Practice (EBP) (Sackett et al., 2000). The methodology is described in detail in the NCCP Methodology Manual for guideline development.

Recherche/Suchzeitraum:

- The following bibliographic databases were searched in the order specified below using keywords implicit in the PICO(T) question and any identified subject headings:
  - Cochrane Library
  - Point-of-Care Reference Tools
  - Medline

• Embase (where available)

• Other bibliographic databases such as PsycINFO, CINAHL, as appropriate.

The literature was searched based on the hierarchy of evidence. All literature searches were updated prior to publication and are current up to September 2014. A full set of literature search strategies is available on the NCCP and NCEC websites.

LoE/ GoR

International guidelines were appraised using the international, validated tool; the AGREE II instrument (Brouwers et al., 2010). Primary papers were appraised using validated checklists developed by the Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). There were three main points considered when appraising all the research evidence:

• Are the results valid? (internal validity)

• What are the results? (statistical and clinical significance)

• Are the results applicable/generalisable to the patient/population of the guideline?

(external validity).

Table 9 Grades of recommendations for interventional studies (SIGN grading system 1999-2012)

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results.
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+

Note: the grade of recommendation does not necessarily reflect the clinical importance of the recommendation.

Sonstige methodische Hinweise

- Laut Angaben der Autoren ist diese Leitlinie möglicherweise bereits veraltet:

  „This guideline was published in June 2015 and will be considered for review by the NCCP in three years."

Empfehlungen

Medical oncology

2.4.1.1 Adjuvant chemotherapy should be considered for all patients with breast cancer whose disease is at moderate/high risk of recurrence. (A)

2.4.1.2 Adjuvant trastuzumab should be considered in all patients with HER2 positive breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. (A)

2.4.1.3 The standard duration of treatment with adjuvant trastuzumab is one year. (A)

2.4.1.4 Adjuvant trastuzumab should preferably be given concurrently with taxane based regimens. It should not be given concurrently with anthracyclines. (A)

2.4.2.1 Premenopausal women with hormone receptor positive breast cancer should be treated with tamoxifen. (A)

2.4.2.2 The standard duration of treatment with tamoxifen for premenopausal women with hormone receptor positive breast cancer is at least five years, but there is evidence to support up to 10 years of use. (A)

2.4.2.3 Currently, the routine use of adjuvant ovarian ablation/suppression is not considered standard practice. (B)

2.4.3.1 Postmenopausal women with hormone receptor positive breast cancer should be treated with hormonal therapy for at least five years. The options include:

- Tamoxifen for five years followed by five years of an aromatase inhibitor. (A)
- An aromatase inhibitor as initial adjuvant therapy for five years. (A)
- Tamoxifen for two to three years followed by an aromatase inhibitor to complete five years of adjuvant endocrine therapy or tamoxifen for two to three years followed by five years of adjuvant endocrine therapy. (A)

2.4.3.2 In postmenopausal women, the use of tamoxifen alone for five years can be considered for those who decline, have a contraindication to, or are intolerant of aromatase inhibitors. (A)

2.4.4.1 Any patient who is a candidate for adjuvant systemic therapy can be considered for neoadjuvant systemic therapy. (A)

2.4.4.2 Neoadjuvant chemotherapy can be considered as part of a multimodal treatment approach for patients with stage IIa, IIb, and III breast cancer. (A)

2.4.4.3 For patients with locally advanced or inflammatory breast cancer preoperative chemotherapy is the preferred option. (A)

2.4.4.4 Patients with HER2 positive breast cancer, receiving neoadjuvant chemotherapy, should receive trastuzumab. (A)

HER2 positive

Trastuzumab should be incorporated in the treatment plan for women with HER2 positive breast cancer. The addition of neoadjuvant trastuzumab to chemotherapy leads to improved disease free survival (HR 0.60, 95% CI 0.50 to 0.71, P<0.00001) and overall survival (HR 0.66, 95% CI 0.57 to 0.77, P<0.00001) (Moja et al., 2012). A meta-analysis has shown that use of neoadjuvant trastuzumab also improves pCR rates (RR 1.85, 95% CI 1.39 to 2.46, P<0.001), although no difference was seen in the rate of breast conservation surgery (OR 0.98, 95% CI 0.80 to1.19, P=0.82) (Valachis et al., 2011). A higher rate of breast conservation surgery has been reported in one trial of patients with locally advanced breast cancer receiving neoadjuvant trastuzumab in addition to chemotherapy (23% versus 13%) (Semiglazov et al., 2011). (SIGN, 2013)

In women with HER2 positive tumours treated with neoadjuvant chemotherapy, the addition of neoadjuvant trastuzumab to paclitaxel followed by chemotherapy with FEC (fluorouracil/epirubicin/ cyclophosphamide) was associated with an increase in the pathologic complete response rate from 26% to 65.2% (P=0.016) (Buzdar et al., 2005). (NCCN, 2014).

MOJA, L., TAGLIABUE, L., BALDUZZI, S., PARMELLI, E., PISTOTTI, V., GUARNERI, V. & D'AMICO, R. 2012. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 4, CD006243.

VALACHIS, A., MAURI, D., POLYZOS, N. P., CHLOUVERAKIS, G., MAVROUDIS, D. & GEORGOULIAS, V. 2011. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and metaanalysis. Breast, 20, 485-90.

SEMIGLAZOV, V., EIERMANN, W., ZAMBETTI, M., MANIKHAS, A., BOZHOK, A., LLUCH, A., TJULANDIN, S., SABADELL, M. D., CABALLERO, A., VALAGUSSA, P., BASELGA, J. & GIANNI, L. 2011. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the NeOAdjuvant Herceptin (NOAH) study. Eur J Surg Oncol, 37, 856-63.

SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN). 2013. Treatment of primary breast cancer – a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 134). [cited 01 Nov 2014]. Available: www.sign.ac.uk

BUZDAR, A., IBRAHIM, N., FRANCIS, D., BOOSER, D., THOMAS, E., THERIAULT, R., PUSZTAI, L., GREEN, M., ARUN, B., GIORDANO, S., CRISTOFANILLI, M., FRYE, D., SMITH, T., HUNT, K., SINGLETARY, S., SAHIN, A., EWER, M., BUCHHOLZ, T., BERRY, D. & HORTOBAGYI, G. 2005. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 23, 3676-3685.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN) 2014. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V.3.2014. © National Comprehensive Cancer Network, Inc 2014. All rights reserved. Accessed [July 21, 2014]. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.

2.4.4.5 Neoadjuvant endocrine therapy is an option for patients with oestrogen-receptor positive breast cancer considered unsuitable for neoadjuvant chemotherapy or primary surgery. (C)

Radiation onkology

2.5.1.1 Postmastectomy radiotherapy should be recommended in patients with lymph node positive breast cancer if they have high risk of recurrence (≥4 positive lymph nodes and/or T3/T4 primary tumour). (A)

2.5.1.2 Postmastectomy radiotherapy should be considered in patients with intermediate risk of recurrence (1-3 nodes) and individual patients should be discussed at multidisciplinary team meeting. (B)

2.5.2.1 All patients with ductal carcinoma in situ having breast conserving surgery should be considered for adjuvant radiotherapy. (A)

2.5.3.1 Radiotherapy is recommended for all patients undergoing breast conserving surgery for early breast cancer. (A)

2.5.3.2 Hypofractionation schedules are recommended for patients with early breast cancer. (A)

2.5.4.1 In patients who have undergone breast conserving surgery for early breast cancer, adjuvant radiotherapy shows a benefit in all subpopulations. (A)

2.5.5.1 In patients who have breast conserving surgery, radiotherapy boost is recommended for patients aged 50 or under at diagnosis. (A)

2.5.5.2 Radiotherapy boost should be considered in patients >50 who have risk factors (e.g. high grade invasive cancers). (A)

2.5.6.1 Women who have undergone surgery for breast cancer should receive local breast irradiation as soon as possible following wound healing. A safe interval between surgery and the start of radiotherapy is unknown, but it is reasonable to start breast irradiation within 12 weeks of definitive surgery. (C)

2.5.7.1 Recommend adjuvant radiation to the supraclavicular fossa in patients with four or more positive axillary nodes. (C)

2.5.7.2 Consider adjuvant radiation to the supraclavicular fossa in selected patients with 1-3 positive axillary nodes. (C)

2.5.7.3 Consider irradiation to the internal mammary chain in patients with positive axillary nodes and/or inner quadrant tumours. (B)

2.5.7.4 Consider adjuvant radiation to the axilla in patients with positive axillary nodes who have not had an axillary dissection. (B)

Cancer Australia, 2015 [6].

Hypofractionated radiotherapy for early (operable) breast cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Cancer Australia

This guideline includes statements, recommendations and practice points based on available, high-level evidence about the use of hypofractionated radiotherapy for the treatment of women with early (operable) breast cancer. The guideline aims to provide all health professionals within a multi-disciplinary team with information to assist in making management recommendations for improved patient outcomes.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This guideline was first published in November 2011 and has been updated to incorporate new evidence.

The Statements and Recommendations on the use of hypofractionated radiotherapy for early (operable) breast cancer are based on two Cancer Australia systematic reviews:

1. Cancer Australia systematic review of RCTs which included available evidence published from January 2001 to March 2010,19 that informed the clinical practice guidelines on the use of hypofractionated radiotherapy for early (operable) breast cancer published by Cancer Australia in November 2011.

2. Updated Cancer Australia systematic review of RCTs to identify new and updated evidence published from January 2010 to November 2013.20

Recherche/Suchzeitraum:

- Siehe Grundlage der Leitlinie

LoE/ GoR

The Recommendations are based on Statements of Evidence on the use of hypofractionated radiotherapy for the treatment of early (operable) breast cancer. Practice points are also provided to help guide clinical decisions for the use of hypofractionated radiotherapy for the treatment of early (operable) breast cancer.

Practice points are based on expert opinion when the evidence to make a recommendation is insufficient or where the evidence is outside the scope of the systematic review.

All Recommendations have been graded using the National Health and Medical Research Council (NHMRC) FORM methodology.8,9 The NHMRC grades (A-D) assigned to the recommendation given are intended to indicate the strength of the body of evidence underpinning the recommendation (refer to Table 1).

Grade of recommendation	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution

Sonstige methodische Hinweise

Es ist unklar, was genau im Leitlinien-Update von 2015 gegenüber der Version von 2011 geändert wurde.

Empfehlungen

The total body of evidence on hypofractionated radiotherapy for early (operable) breast cancer from these two systematic reviews includes:

Six primary Randomised Controlled Trials (RCTs): START A trial, START B trial, a trial by Spooner et al, the UK FAST trial, the Canadian trial and the United Kingdom Royal Marsden Hospital/Gloucestershire Oncology Centre (RMH/GOC) trial Three RCTs published as conference abstracts only.

Of the six primary RCTs, all but one (UK FAST) were included in the evidence base for the 2011 Cancer Australia Guidelines. Thus, the evidence base for the current guideline includes the most current data from these five trials together with data from the UK FAST trial.

Patients

Recommendations		Grade	References
1	In selected patients* with early breast cancer who require post-operative whole breast radiotherapy, hypofractionated radiotherapy is a suitable alternative to conventionally fractionated radiotherapy, and should be offered where appropriate. *Patients: • Women aged 50 years or older • with pathological stage T1-2, node-negative (N0), non-metastatic (M0) disease • who have undergone breast conserving surgery, with clear surgical margins	A	Haviland 2013[10] (START A and B) Spooner 2012[11] UK FAST trial 2011[12] Whelan 2010[6] (Canadian trial) Owen 2006[7] (RMH/GOC trial)
2	For women outside the above criteria with early breast cancer who require post-operative whole breast radiotherapy, hypofractionated radiotherapy could be considered as an alternative to conventionally fractionated radiotherapy. Note: there is insufficient evidence to make a recommendation for or against the use of hypofractionated radiotherapy for men with breast cancer.	C	Haviland 2013[10] (START A and B) Spooner 2012[11] UK FAST trial 2011[12] Whelan 2010[6] (Canadian trial) Owen 2006[7] (RMH/GOC trial)
Practice point			
a	Recent evidence indicates that tumour grade does not need to be		Whelan 2010[6]

	taken into account when considering the use of hypofractionated radiotherapy	Bane 2014[14] Haviland 2013[10] Herbert 2012[15]

Optimal Schedules

Recommendation		Grade	References
3	For women not receiving a tumour bed boost, recommended hypofractionated schedules for whole breast radiotherapy based on current evidence are: • 40 Gy in 15 fractions given at the rate of one fraction per day, 5 fractions per week over 21 days; or • 42.5 Gy in 16 fractions given at the rate of one fraction per day, 5 fractions per week over 22 days	A	Haviland 2013[10] (START B) Canadian[6,13] Spooner 2012[11]
Practice point			
b	For women in whom a tumour bed boost is indicated, specific evidence-based dose-fractionation schedules for use with tumour bed boost have not been defined, but the following boost doses are considered acceptable: • 10 Gy in 5 fractions		[10] Haviland 2013 (START B)

Adverse Events And Toxicity

Recommendation		Grade	References
4	When selecting an appropriate radiotherapy schedule consideration should be given to the possibility of adverse events including acute reactions and late effects, noting that cosmetic outcomes are equivalent with the recommended optimal schedules for hypofractionated radiotherapy versus a conventionally fractionated radiotherapy schedule.	B	Haviland 2013[10] (START A and B) Spooner 2012[11] UK FAST trial 2011[12] Whelan 2010[6] (Canadian trial) Owen 2006[7] (RMH/GOC trial)

Practice Point		
c	As cardiac effects from radiation therapy may take up to 20 years to develop, heart sparing protocols should be adopted irrespective of the dose fractionation regimen used. Particular consideration should be given to these effects when prescribing hypofractionated radiation therapy to the left breast, especially in women with pre-existing heart disease..	Haviland 2013[10] (START A and B)

Alberta Provincial Breast Tumour Team, 2015 [1].

Adjuvant radiation therapy for ductal carcinoma in situ

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- What is the optimal RT treatment after surgery (BCS or mastectomy) for patients with DCIS? For patients with DCIS, how should a close radial margin of excision be handled following BCS?

  (Ductal carcinoma in situ (DCIS); breast-conserving surgery (BCS))

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The recommendations contained in this guideline were developed by the Alberta Provincial Breast Tumour Team. Members of the Alberta Provincial Breast Tumour Team include medical, radiation and surgical oncologists, as well as nurses, pathologists and pharmacists. Evidence in support of the guidelines was selected and reviewed by a working group from the Tumour Team and a Knowledge Management Specialist from the Guideline Resource Unit. A detailed description of the methodology followed during guideline development can be found in the Guideline Resource Unit Handbook.

This guideline was originally developed in June 2008. This guideline was revised in April 2012, and June 2015.

Target population: These recommendations apply to adult patients with DCIS who have had BCS or a mastectomy.

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Juni 2015

LoE/ GoR

Evidence Tables. Evidence tables generally document the following information: authors, year of publication, patient group/stage of disease, study methods, and main outcomes of interest. Existing guidelines on the topic will be assessed by the KMS using portions of the AGREE-II instrument (http://www.agreetrust.org/agree-ii/). Guidelines meeting the minimum requirements will be included in the evidence document.2,3 Due to limited resources, GURU does not regularly employ the use of multiple reviewers to rank the level of evidence; rather, the methodology portion of the evidence table contains the pertinent information required for the reader to judge the quality of the studies.

Sonstige methodische Hinweise

- Obwohl allgemeine methodische Standards der Leitlinienerstellung genannt sind, bleibt im konkreten Fall unklar, wie diese Leitlinie zustande kam, wie und in welchem Ausmaß Konsens gefunden wurde und wie stark die Empfehlungen sind.

Empfehlungen

For breast cancer patients with DCIS, recommendations are presented in Table 1 for the standard of care for adjuvant RT following surgery.

Table 1 Adjuvant RT for Patients with DCIS

Type of Surgery	
BCS	**Mastectomy**
• Adjuvant whole breast radiotherapy (WBRT) recommended • Partial breast RT investigational as part of clinical trial if available • For positive margins (ink on margin), re-excision recommended (close margin at fascia is an exception) • Pathologic/radiologic correlation required with margin width less than 2 mm; re-excision may be considered if there is discordance and based on individual case details • For close margins not treated with re-excision, the role of RT boost is not well defined	• No adjuvant RT recommended, even if resection margins close. Adjuvant RT can be considered when margin positive but benefit not defined

Dose/Fractionation Schedule and Acute Toxicity

The three randomized trials in DCIS used the same dose, fractionation schedule, and 5000 cGy in 25 fractions in five weeks.5-9,11 Whereas the Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) trial randomized 1,234 women with invasive disease treated with BCS to a course of 5000 cGy in 25 fractions over five weeks or a course of 4250 cGy in 16 fractions over three weeks.12,13 At a median follow-up of 69 months, the five-year local recurrence-free survival was 97.2% in the long arm (absolute difference, 0.4%; 95% CI = -1.5%-2.4%). No difference was detected between arms in terms of disease-free or overall survival rates. The 16 fraction arm had better cosmetic outcome compared to the 25 fraction schedule (76.8% vs. 77.4%, absolute difference, 0.6%; 95% CI, -6.5%-5.5%). However, skin toxicity (Grade II or III) had a non-statistically significant higher incidence in the 16 fraction arm compared to the 25 fraction arm (absolute difference, 6%; 95% CI, -0.3%-10%), but there was no significant difference in the incidence of radiation pneumonitis. Only rib fracture in the 25 fraction arm was reported. This information suggests that the risk of toxicity from the 4250 cGy in 16 fractions protocol has a similar toxicity rate to the 5000cGy in 25 fractions protocol. There is no randomized data using the shorter fraction schedule in DCIS, but the OCOG data has been extrapolated to the DCIS population.

Side effects of radiotherapy

The side effects of modern breast RT are modest including altered pigmentation,14 breast discomfort, and firmness. 15,16 The risk of cardiac disease is generally low with modern RT techniques.13,16,17 Several studies report an association between RT and cardiovascular morbidity, including myocardial infraction and congestive heart failure. 18,19 In addition, a few studies have shown an increased risk of cardiovascular disease in patients who were treated with left-sided breast irradiation after breast-conserving therapy.20,21

There is a higher risk of some malignancies in women receiving RT versus women not receiving RT. Increased RR was reported for lung cancer at 10-14 years and 15 or more years after initial breast cancer diagnosis (RR 1.62, 95% CI; 1.05-2.54 and RR 1.49, 95% CI; 1.05-2.14, respectively), for second breast cancer at 5-10 years (RR 1.34; 95% CI, 1.10-1.63) and 15 + years (RR 1.26; 95% CI, 1.00-1.59) and oesophageal cancer at 15 or more years (RR 2.19; 95% CI, 1.10-4.62).22 However given the protracted interval between treatment and the development of another neoplasm in the irradiated field, many of these studies are old. The risk of a second malignancy related to breast cancer RT treatment is currently estimated to be approximately one per thousand women receiving RT.

Alberta Provincial Breast Tumour Team, 2015 [2].

Adjuvant radiation therapy for invasive breast cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- For patients with T1, T2, T3, T4 invasive breast cancer, what is the optimal RT treatment after surgery (BCS or mastectomy) according to lymph node status (positive or negative)?
- How should a positive margin be handled for patients treated with BCS?
- For patients with invasive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, what is the optimal radiotherapy treatment after surgery (BCS or mastectomy)?
- For left-sided breast cancer patients, can cardiac irradiation be minimized?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This guideline was reviewed and endorsed by the Alberta Provincial Breast Tumour Team. Members of the Alberta Provincial Breast Tumour Team include medical oncologists, radiation oncologists, surgical oncologists, nurses, pathologists, and pharmacists. Evidence was selected and reviewed by a working group comprised of members from the Alberta Provincial Breast Tumour Team and a Knowledge Management Specialist from the Guideline Resource Unit. A detailed description of the methodology followed during the guideline development process can be found in the Guideline Resource Unit Handbook.

This guideline was originally developed in June 2008. This guideline was revised in April 2012, March 2013, June 2014, and June 2015.

Target pupulation: These recommendations apply to adult patients with invasive breast cancer who have had BCS or a mastectomy.

Recherche/Suchzeitraum:

k.A.

LoE/ GoR

Evidence Tables. Evidence tables generally document the following information: authors, year of publication, patient group/stage of disease, study methods, and main outcomes of interest. Existing guidelines on the topic will be assessed by the KMS using portions of the AGREE-II instrument (http://www.agreetrust.org/agree-ii/). Guidelines meeting the minimum requirements will be included in the evidence document.2,3 Due to limited resources, GURU does not regularly employ the use of multiple reviewers to rank the level of evidence; rather, the methodology portion of the evidence table contains the pertinent information required for the reader to judge the quality of the studies.

Sonstige methodische Hinweise

Obwohl allgemeine methodische Standards der Leitlinienerstellung genannt sind, bleibt im konkreten Fall unklar, wie diese Leitlinie zustande kam, wie und in welchem Ausmaß Konsens gefunden wurde und wie stark die Empfehlungen sind.

Empfehlungen

Recommendations about the optimal use of RT following BCS for patients with invasive breast cancer are presented in Table 1.

Table 1 Radiotherapy Recommendations for Invasive Breast Cancer Following Surgery

Type of Breast Cancer	Surgery	
	Breast-conserving*	**Mastectomy**
T1/T2 and node negative	• Adjuvant whole breast radiation therapy (WBRT) alone (no regional nodal radiation therapy [RT]) is recommended • Partial breast radiotherapy investigational as part of clinical trial if available, or in very select patients	• No adjuvant radiotherapy recommended, if negative margins are achieved. Adjuvant RT can be considered when margin positive, but benefit not defined

T1/T2 and node positive	Adjuvant WBRT recommended in all cases
	
	Regarding regional nodal irradiation (RNI):
	• Isolated tumour cells in nodes (N0 as per TNM staging):
	  ○ RNI not recommended
	• Sentinel lymph node biopsy (SLNB) positive micromets:
	  ○ RNI individualized based on risk assessment
	  ○ Warrant a discussion with a radiation oncologist:
	• Macrometastatic nodal disease:
	  ○ RNI recommended
		• Isolated tumour cells in nodes (N0 as per TNM staging):
		  ○ No adjuvant RT recommended
		• SLNB positive micromets warrant a discussion with a radiation oncologist:
		  ○ Chest wall with RNI individualized, based on risk assessment
		• Macrometastatic nodal disease:
		  ○ Chest wall and RNI recommended

T3/T4 and node negative or node positive	• Radiotherapy to breast and RNI recommended	• Radiotherapy to chest wall and RNI recommended

Treated with neoadjuvant chemotherapy	• Radiotherapy to breast recommended regardless of final pathology
	
	Regarding RNI:
	• Clinical stage T1/T2N0:
	  ○ No RNI recommended
	• Clinical stage II (T1/T2N1 or T3N0):
	  ○ RNI based on consultation with radiation oncologist and degree of pathologic response
	• Clinical stage III/Locally advanced breast cancer (T1-T4N2-3, T3N1):
	  ○ RNI recommended
		• Clinical stage T1/T2N0:
		  ○ No adjuvant radiotherapy recommended
		• Clinical stage II (T1/T2N1 or T3N0):
		  ○ Adjuvant radiotherapy individualized based on consultation with radiation oncologist and degree of pathologic response
		• Clinical stage III/Locally advanced breast cancer (T1-T4N2-3, T3N1):
		  ○ Chest wall and RNI recommended

Left-sided breast cancer	Deep inspiration breath hold (DIBH) during adjuvant radiation therapy should be an available treatment option to minimize cardiac dose.	

* For positive margins, re-excision is recommended (positive margins at fascia is an exception); radiotherapy boost recommended in all women <40 yrs regardless of margin; in women >40 yrs, boost individualized based on risk assessment

Dose/Fractionation schedule

The majority of trials examining WBRT delivered doses of 40-50 Gy to the whole breast, and a boost to the primary site when indicated.12,22,24-28 In the NSABP B-06 trial, a dose of 50 Gy was delivered to the entire breast without a boost in patients with histologically negative margins.

None of these trials with follow-up times of up to 20 years found any significant differences in overall or disease-free survival when comparing the different fractionation schedules.

Choosing Wisely Canada, a campaign to help physicians and patients engage in conversation about tests, treatments, and procedures, recommend that WBRT in 25 fractions as part of breast conservation therapy not be initiated in women who are 50 years of age or older with early stage invasive breast cancer without considering shorter treatment schedules.29 While the radiation oncologists involved in publishing this guideline agree with Choosing Widely Canada, in some cases a hyperfractionated schedule is more favorable (e.g. immediate reconstruction, postoperative infections, unfavourable body habitus, etc.).

Side effects of radiotherapy

The side effects of modern breast RT are modest, including altered pigmentation,30 breast discomfort, and firmness.11,31 The risk of cardiac disease is generally low with modern radiotherapy techniques. 11,32,33 Several studies report as association between RT and cardiovascular morbidity, including myocardial infarction and congestive heart failure.34,35 In addition, a few studies have shown an increased risk ofcardiovascular disease in patients who were treated with left-sided breast irradiation after breast conserving therapy.36,37

There is a higher risk of some malignancies in women receiving RT versus women not receiving RT. Increased relative risks (RR) was reported for lung cancer at 10-14 years and 15 or more years after initial breast cancer diagnosis (RR 1.62, 95% confidence interval [CI] 1.05-2.54 and RR 1.49, 95% CI 1.05-2.14, respectively), for second breast cancer at 5-10 years and 15 or more years (RR 1.34, 95% CI 1.10-1.63 and RR 1.26, 95% CI 1.00-1.59, respectively), and oesophageal cancer at 15 or more years (RR 2.19, 95% CI 1.10-4.62).37 However given the protracted interval between treatment and the development of

another neoplasm in the irradiated field, many of these studies are old. The risk of a second malignancy related to breast cancer RT is currently estimated to be approximately one per thousand women receiving RT.38

If nodal RT is delivered, the volume of skin irradiated is increased as is the potential volume of lung (and heart for left-sided tumours). The post-operative risk of lymphedema is approximately doubled if the entire axilla is included. Risk of clinically significant pneumonitis is approximately one percent. DIBH has been shown effective in reducing cardiac doses for patients receiving adjuvant left breast radiotherapy, and available data suggest that these reductions likely result in reduced long-term cardiac morbidity and mortality.39 Therefore, DIBH should be an available treatment option for patients being treated with adjuvant radiation therapy for left-sided breast cancers.

Eisen A et al., 2014 [15].

A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO)

Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer

Hinweis: Folgende SRs wurden hier verwendet: **Eisen A et al, 2015 [16]; Ghandi S et at., 2015 [19]; Freedman OC et al. [17], 2015; Mates M et al., 2015 [34]**

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What is the optimal adjuvant[1] systemic therapy for female patients with early-stage operable breast cancer, when patient and disease factors are considered?

1 Several of the systemic therapies discussed in this guideline can be considered in the neoadjuvant setting. However, this guideline makes recommendations specifically for adjuvant therapy for the following reasons: a) there is significant variability within the patient population for whom neoadjuvant therapy may be considered (from early, operable breast cancer, to locally advanced breast cancer, which may have unique treatment needs) and b) our systematic review of the evidence focused on trials with disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) as endpoints, and thus excluded several trials that used pathologically complete response (pCR) as a primary endpoint. Therefore, our recommendations represent only some of the data that may be relevant to neoadjuvant patients.

Target population: This guideline deals with female patients who are being considered for or are receiving systemic therapy for early-stage invasive breast cancer. The preferred definition of early breast cancer in this guideline is invasive cancers Stage I−IIA (T1N0−1, T2N0). Studies with cancer described as operable (no other description of stage) and some studies with both Stage I−IIA and operable Stage IIB−IIIA (sometimes considered locally advanced) are included.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

An assessment conducted in December 2017 deferred the review of Evidencebased Series (EBS) 1-21. This means that the document remains current until it is assessed again next year. The PEBC has a formal and standardized process to ensure the currency of each document (PEBC Assessment & Review Protocol)

- A systematic review was conducted based on a literature search of MEDLINE and EMBASE for the period 2008 to March 2012. Guidelines were also identified from the SAGE Directory of Cancer Guidelines. Identified systematic reviews, meta-analyses, and practice guidelines were used to identify earlier studies or as the full evidence base when there were no more recent studies. Relevant abstracts presented at large academic meetings were used to update included trials or identify ongoing trials. The Working Group summarized the evidence and drafted recommendations that were then circulated to members of the consensus group. The consensus group (including the Working Group members) consisted of medical oncologists from Ontario who either were members of the Breast Cancer DSG or were invited to ensure representation from all regional cancer centres and programs in Ontario.
- A consensus panel process among the participants was used as the method to review and provide feedback on the draft recommendations. In doing so, the large amount of evidence and wide scope of the document could be managed, the current use of several chemotherapy regimens that do not have direct randomized controlled trial (RCT) comparisons and that may have differential benefits in specific subpopulations of patients could be debated and judged, differences in practice patterns among different centres and regions of Ontario could be taken into account, and gaps in evidence for certain practices could be more easily identified. The consensus process was envisioned as a way to engage the larger clinical community, promote greater standardization of practice, raise awareness of some of the challenging issues surrounding treatment decisions, and reveal practices that are not according to best evidence.
- The draft recommendations were circulated to all consensus group members and voted on prior to the consensus meeting of November 23, 2012 using a 5−point Likert scale (strongly disagree, disagree, undecided, agree, strongly agree). Consensus was defined as at least 80% agreement (agree or strongly agree) and no strong disagreement. Recommendations without consensus from the initial questionnaire were presented, discussed, revised, and voted on at the consensus meeting.

- Meta-analyses performed in other publications are cited but no meta-analysis was conducted in the preparation of this guideline.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and EMBASE; update of May 2014 resulted in 5350 RCT/trial publications and 1714 systematic reviews or guidelines
- 2017

LoE

Keine LoE, aber

- Five of the guidelines by the PEBC and four others have been summarized or referred to in this evidentiary review. AGREE II ratings of the non-PEBC guidelines are provided
- systematic reviews and non-systematic reviews. Quality assessment of the systematic reviews and meta-analyses using the AMSTAR tool
- Trials were only included in the literature search with ≥100 patients, with patients randomized to at least one systemic agent, and with survival rate data available as one of the primary or secondary outcomes. Most of the RTCs found in the literature search were already included and assessed in the reviews, guidelines, or meta-analyses discussed in this subsection, and there was therefore no additional quality assessment of these studies.
- Because assessment of study quality is based primarily on design of the study, quality assessment is done per trial and therefore updates were not assessed for trial quality. A summary of study/trial design and quality characteristics is provided in Appendix G for new RCTs (i.e., RCTs not included in the cited guidelines, reviews, or meta-analyses).

GoR

k.A.

Sonstige methodische Hinweise

- Nachfolgend extrahiert wurden lediglich die Empfehlungen und Evidenz für HER2+.

Empfehlungen

R4.	**In those patients in whom chemotherapy would likely be tolerated and is acceptable to the patient, adjuvant chemotherapy should be considered for patients with the following tumour characteristics (in no particular order):** • **Lymph node positive: one or more lymph nodes with a macro-metastatic deposit (>2 mm)** • **ER− with T size >5mm** • **HER2+ tumours** • **High-risk lymph node negative tumours with T size >5 mm and another high-risk feature (see next recommendation, R5)** • **Adjuvant! Online 10−year risk of death from breast cancer >10%**

Qualifying Statements

- The consideration of disease factors for selecting patients to receive chemotherapy was based on review of existing guidelines and models of risk stratification, as outlined in the introduction. The Adjuvant! Online 10−year risk of death was considered by the panel at two cut-offs: 10% and 15%. There was strong consensus for 15%, and less robust consensus for using a 10% cut-off. Therefore, either a 10% or 15% 10−year risk of death according to the Adjuvant! Online model is a reasonable threshold for considering chemotherapy.

R5.	When considering lymph node negative tumours with T>5mm, the following should be considered high-risk features (thus considered candidates for chemotherapy): • Grade 3 • Triple negative (ER−, PR−, and HER2−) • LVI positive • An Oncotype DX recurrence score (RS) that is associated with an estimated distant relapse risk of 15% or more at 10 years • HER2+

Qualifying Statements

- The panel reached consensus for considering all these features as high risk; therefore, patients with tumours possessing these characteristics should be considered for adjuvant chemotherapy. As previously noted, these features were derived from review of existing guidelines and models of risk stratification.

RECOMMENDATIONS 26−34. ADJUVANT TARGETED THERAPY (HER2+ CANCERS)

R26.	Only patients with HER2+ breast cancer (IHC 3+, ISH ratio ≥2, or 6+ HER2 gene copies per cell nucleus) should be offered adjuvant trastuzumab.

Key Evidence and Qualifying Statements

- Trastuzumab is the targeted therapy for HER2+ early-stage breast cancer that has been most fully evaluated in completed RCTs (69-73). The TEACH trial (see Table 15) compared lapatinib to placebo and found benefit in DFS but not OS rates. The effect was greater in patients with hormone receptor negative cancer, although adverse effects (diarrhea, rash, hepatobilliary effects) were also higher with lapatinib. The ALTTO trial compared lapatinib, trastuzumab, and their combinations but the lapatinib arm was discontinued for futility. The other arms detected no significant differences, although lapatinib had more adverse effects. Follow-up is ongoing. Although lapatinib and pertuzumab have been investigated in the setting of locally advanced and metastatic disease (74,75), no recommendation for these agents can be made at this time. The role of dual blockade with trastuzumab and pertuzumab is currently being evaluated in the ongoing APHINITY trial (http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01358877).
- The American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the College of American Pathologists (CAP) (76,77) define a positive HER2 result as IHC staining of 3+ (uniform, intense membrane staining of >10% of invasive tumour cells); an in situ hybridization (e.g., FISH, SISH or CISH) ratio (HER2 gene signals to chromosome 17 signals) of ≥2.0; or HER2 gene polysomy of ≥6.0 HER2 gene copies per nucleus. Equivocal results, defined as IHC 2+ or ISH equivocal based on single-probe ISH average HER2 copy number ≥4.0 and <6.0 signals/cell or based on dual-probe HER2/CEP17 ratio <2.0 with an average HER2 copy number ≥4.0 and <6.0 signals/cells, should be reported as equivocal and reassessed using a reflex test (same specimen using the alternative test) or new test (new specimen, if available, using same or alternative test).

R27.	Trastuzumab plus chemotherapy is recommended for all patients with HER2+ node positive breast cancer and for patients with for HER2+ node negative breast cancer greater than 1 cm in size.

Key Evidence and Qualifying Statements

- Phase III clinical studies have demonstrated improved DFS and OS with the addition of trastuzumab to chemotherapy compared with chemotherapy alone in HER2+ early breast cancer (see Table 14 in Evidentiary Base).
- The majority of adjuvant trastuzumab trials included patients with lymph node positive

breast cancer, or lymph node negative disease with one of the following high-risk features: ER−, grade 2 or 3, T ≥1cm, or age <35 years. Trastuzumab may still be considered in patients with HER2+ disease outside these features. Although most studies excluded patients with tumours <1 cm, the benefit of trastuzumab was equivalent in both node negative and node positive tumours in the HERA trial which included small N0 tumours (1 cm was the formal inclusion criteria, although 60 patients with tumours <1 cm were also enrolled). The BCIRG 006 trial (71,72) analysis by tumour size found benefit in tumours <1 cm, <2 cm, and ≥2 cm, but not for tumours 1−2 cm in size; however, interpretation is limited because of the small number of patients in each category. The review by Petrelli and Barni (78) concluded that patients with HER2+ tumours have a higher rate of recurrence and poorer survival rate than patients with HER2− cancer of the same size/stage, confirming that HER2 positivity itself is a risk factor. There does not appear to be a threshold according to tumour size, and size alone should not be the deciding factor in whether to administer trastuzumab to patients with tumours <1 cm. In Ontario, tumours <1 cm can be treated under the Evidence Building Program (EBP).

- The meta-analysis by Moja et al (Cochrane Collaboration) (79) found that the hazard ratio for trastuzumab-containing regimens vs chemotherapy alone was 0.66 for OS and 0.60 for DFS ($p<0.00001$ for both). The risk of congestive heart failure and left ventricular ejection decline were higher with trastuzumab (RR=5.11, $p<0.00001$ and RR=1.83, $p<0.0008$, respectively). In patients at high risk of recurrence without cardiac problems, there is clear survival rate benefit for trastuzumab.
- The benefit of adjuvant trastuzumab in the absence of cytotoxic chemotherapy is unknown because it has not been evaluated in clinical trials. Trastuzumab monotherapy vs trastuzumab + chemotherapy is being evaluated in elderly patients in the SAS BC07 (RESPECT) study (80).

R28.	**Trastuzumab therapy can be considered in small (≤1 cm) tumours as part of clinical studies or evidence-building programs (such as the one currently available in Ontario).**

Key Evidence and Qualifying Statements

- Evidence for trastuzumab use is included in the Evidence Summary (Section 2, Subsection 4.4).
- Because most major phase III trials that confirmed the benefit of adjuvant trastuzumab did not include small (≤1 cm diameter) node negative breast cancer, there is little evidence from RCTs evaluating the effect of trastuzumab in tumours ≤1cm. HERA and BCIRG 006 as discussed in R27 are exceptions.
- Several retrospective case series of HER2 positive $pT_{1a/b}N_0M_0$ carcinoma seem to demonstrate that they have a higher risk of relapse compared with the HER2 negative counterpart (79).
- In the HERA trial (81), the subgroup of 510 patients with node negative disease and tumours ranging from 1.1 to 2.0 cm in diameter had similar three-year DFS rate benefit with trastuzumab as in the overall cohort (trastuzumab vs observation HR=0.53, 95% CI 0.26−1.07; all patients HR=0.64, 95% CI 0.54−0.76).
- The American trials found a similar trend with benefit in $pT_1N_0M_0$ tumours smaller than 2 cm. Although there has not been a confirmatory trial, there is no reason to think that high-risk $pT_{1a/b}N_0M_0$ breast cancer cannot benefit from trastuzumab in the same way as more advanced stages of the disease. There does not appear to be a threshold according to tumour size, and size alone should not be the deciding factor in whether to administer trastuzumab to patients with tumours ≤1 cm. In Ontario, tumours ≤1 cm can be treated under the Evidence Building Program.

R29. **Trastuzumab can be adm regimen.**

Key Evidence and Qualifying Stat

- Evidence on use of trastuzuma Evidentiary Base. The majo regimens.
- Three large RCTs (>1000 pa [AC→paclitaxel in NSABP B31 BCIRG 006 (71,72)], whereas containing arm [docetaxel + significant survival rate benefit
- The HERA trial (81) gave trast (neoadjuvant, adjuvant, or bo chemotherapy: 68% received anthracycline. When results we unblinding, there was persiste benefit of trastuzumab in comb issue of which chemotherapy is
- PEBC Guideline #1-17 (86) reco instead of CMF.
- Because anthracyclines are kn even more cardiotoxic, non-ar patients. The BCIRG 006 t (AC→TH) and docetaxel/carbop the AC→T control. TCH and significant difference in OS or seemed to have a stronger effe cardiotoxicity and leukemia. W the trial was not designed to containing regimens.

R30. **The administration of trastuzumab concurrently with the anthracycline component of a chemotherapy regimen is generally not recommended because of the potential of increased cardiotoxicity.**

Key Evidence and Qualifying Statements

- Anthracyclines are known to be cardiotoxic and anthracycline followed by#trastuzumab even more cardiotoxic. Anthracyclines administered concurrently with trastuzumab in patients with metastatic breast cancer resulted in high rates (25%) of congestive heart failure. Concurrent use of trastuzumab + anthracycline has been explored in several small trials in the neoadjuvant setting without significant cardiotoxicity. Long-term results of these trials have yet to be reported; therefore, this approach should not be considered outside the context of a clinical trial.

R33. **Phase III evidence for the addition of trastuzumab to some chemotherapy regimens such as TC (docetaxel/cyclophosphamide) does not exist. However, these regimens may be in use and are reasonable options, particularly to mitigate cardiotoxicity in certain patients.**

Key Evidence and Qualifying Statements

- HERA (73,81,88,89) was a large phase III international RCT that randomized patients with HER2+ early breast cancer to one year vs two years vs no trastuzumab after completion of adjuvant systemic therapy (as per investigator choice). Patients experienced significant clinical benefit with the addition of trastuzumab to chemotherapy, regardless of the chemotherapy backbone. TC has not been formally evaluated with trastuzumab in the context of an RCT; however, given the results of the HERA trial (systemic therapy as per investigator choice), TC could be considered a reasonable systemic option in combination with trastuzumab, particularly in patients for whom there is a concern with regards to cardiotoxicity.

R34.	**Patients should be offered one year total of adjuvant trastuzumab, with regular cardiac functional assessments during this period.**

Key Evidence and Qualifying Statements

- Current evidence suggests that the optimal duration of adjuvant trastuzumab is one year (see Subsection 4.4.2 of Section 2: Evidentiary Base). Data for shorter durations of trastuzumab are being evaluated.
- Trastuzumab therapy for one year total continues to be the standard of care for patients with early-stage HER2+ disease. Studies with regular cardiac monitoring discontinued trastuzumab if there was cardiotoxicity.
- Trastuzumab can be administered concurrently with [see NSABP B-31 and NCCTG N9831 (69,83,85,90)] or sequential to radiotherapy [HERA (73,88,89)].
- The recent HERA update (73) on one- vs two-year trastuzumab subgroups found no DFS or OS rate benefits for the longer treatment duration, but increased cardiotoxicity (based on the secondary cardiac endpoint).
- The PHARE trial is a phase III RCT comparing 6 vs 12 months of adjuvant trastuzumab. Results presented at ESMO 2012 (91,92) were inconclusive as to whether 6 months of trastuzumab was non-inferior to 12 months with a nonsignificant trend favouring 12 months. Further results after 3.5 years follow-up (93) also concluded that they failed to show that 6 months trastuzumab was non-inferior to 12 months trastuzumab, although there were significantly more cardiac events in the 12 month group (5.7% vs 1.9%).
- Two small trials [FinHER, 9 weeks trastuzumab (94,95); E-2198, 12 vs 52 weeks trastuzumab (96)] suggest trastuzumab may be beneficial when administered for shorter durations resulting in less cardiotoxicity than longer treatment. Results need to be confirmed in larger trials that are ongoing. The Short-HER and SOLD studies are looking at one year vs nine weeks trastuzumab and the Hellenic Group and PERSEPHONE trials are looking at one year vs six months trastuzumab. Based on the completed trials plus neoadjuvant trials that found trastuzumab + chemotherapy increased the pathologically

  complete response (pCR) rate compared with chemotherapy alone, some have suggested that shorter trastuzumab therapy (even if not optimal for preventing recurrence) may be acceptable, particularly for those patients who cannot tolerate trastuzumab for one year.
- The NICE guideline (97) recommends that patients receiving trastuzumab should have cardiac functional assessments every three months during trastuzumab treatment, and trastuzumab should not be offered to patients with any of the following:
  - A left ventricular ejection fraction LVEF of <55%
  - A history of documented congestive heart failure
  - High-risk uncontrolled arrhythmias
  - Angina pectoris requiring medication
  - Clinically significant valvular disease
  - Evidence of transmural infarction on electrocardiograph (ECG)
  - Poorly controlled hypertension.

  Most of the clinical trials evaluating trastuzumab excluded these patients. Patients who develop cardiotoxicity during administration of trastuzumab should be treated and monitored closely by a knowledgeable multidisciplinary team (oncologists and cardiologists).

Brackstone M et al., 2014 [3].

A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO)

Locoregional Therapy of Locally Advanced Breast Cancer (LABC)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

1. In female patients with locally advanced breast cancer with good response to neoadjuvant therapy, what is the role of breast-conserving surgery (BCS) compared with mastectomy?

2a. In female patients with locally advanced breast cancer who have had a mastectomy is radiotherapy indicated?

2b. In female patients with locally advanced breast cancer does locoregional irradiation result in higher survival and lower recurrence rates compared with breast/chest wall irradiation alone?

2c. In female patients with locally advanced breast cancer and pathologically complete response to neoadjuvant therapy is radiotherapy indicated?

3. In female patients with locally advanced breast cancer who receive neoadjuvant chemotherapy is sentinel lymph node biopsy (SLNB) or axillary dissection the most appropriate axillary staging procedure? Is SLNB indicated before neoadjuvant chemotherapy rather than at the time of surgery?

4. How should female patients with locally advanced breast cancer who do not respond to initial neoadjuvant therapy be treated?

Target population:

This guideline is pertinent to female patients with locally advanced breast cancer (LABC). For purposes of this guideline, LABC includes Stages IIB and IIIABC and inflammatory cancer, as defined in the AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition (1). Most studies in the evidentiary base (see Section 2) included heterogeneous populations spanning Stages IIB – IIIC and sometimes included inflammatory breast cancer. Very few studies dealt only with Stage III or specific subgroups such as patients with T3N0 cancer. As most of the major studies did not report results separately for patients with Stage IIB and Stage III cancers, the evidence did not support recommendations based on a narrower definition of LABC or subdivided by stage. Although some people do not consider Stage IIB to be locally advanced, there is an increasing trend to treat less bulky disease (Stage IIB) in a similar manner, including neoadjuvant therapy; therefore, the recommendations may also be applicable to this group.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This Working Group consisted of one surgeon, two medical oncologists, one radiation oncologist, one pathologist, and one health research methodologist. The Working Group and DSG also formed LABC guideline development group. This group would take responsibility for providing feedback on the guideline as it was being developed and acted as Expert Panel for the document at Internal Review, reviewing the document and requiring changes as necessary before approving it.

The PEBC produces evidence-based and evidence-informed guidelines, known as Evidence-Based Series (EBS) reports, using the methods of the Practice Guidelines Development Cycle (56,213). The EBS report consists of an evidentiary base (typically a systematic review), an interpretation of and consensus agreement on that evidence by our Groups or Panels, the resulting recommendations, and an external review by Ontario clinicians and other stakeholders in the province for whom the topic is relevant. The PEBC has a formal standardized process to ensure the currency of each document, through the periodic review and evaluation of the scientific literature and, where appropriate, the integration of that literature with the original guideline information.

Recherche/Suchzeitraum:

Using the research questions described previously, a search for RCTs, meta-analyses, and existing systematic reviews was conducted using the MEDLINE and EMBASE databases (1996 to December 2013) and the Cochrane Library, as described in Section 2 of this EBS.

LoE/ GoR

- k.A.

Sonstige methodische Hinweise

Die methodischen Schritte und Ergebnisse der Recherche und Evidenzbewertung auch durch externe Reviews sind in einem gesonderten Dokument detailliert beschrieben, das der Leitlinie beigefügt ist:

Brackstone et al., 2014: Locoregional Therapy of Locally Advanced Breast Cancer (LABC): Development Methods, Recommendations Development and External Review Process

Empfehlungen

- Question 1. In female patients with locally advanced breast cancer (LABC) with good response to neoadjuvant therapy, what is the role of breast-conserving surgery (BCS) compared with mastectomy?

Recommendation 1

For most patients with LABC, mastectomy should be considered to be the standard of care. [See Question 2b and 3 for issues on axillary management and staging.]

BCS may be considered for some patients with non-inflammatory LABC on a case-by-case basis when the surgeon deems the disease can be fully resected and there is strong patient preference for breast preservation.

Key Evidence (go to Results in Section 2)

☐ No randomized controlled trials (RCTs) that directly compared BCS with mastectomy in patients with LABC were found in the literature review (see Section 2).

☐ Evidence in early breast cancer is that BCS plus radiation is equivalent to mastectomy alone (8,9). There is a continuum in breast cancer stage, as opposed to a sharp cut-off between early and locally advanced (see Target Population). The Cancer Care Ontario/Program in Evidence-Based Care (CCO/PEBC) guideline (9) included all of Stage I and II, although the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) defined early as "breast cancer in which all clinically apparent disease can be removed surgically" (10). Therefore, at least some cancers defined as LABC in the current guideline (e.g., Stage IIB) are covered in the recommendations of these other guidelines.

Guidelines by the American College of Radiology (ACR) (11), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (12), and the Consensus Conference on Neoadjuvant Chemotherapy in Carcinoma of the Breast (13) indicate BCS is appropriate for some patients with LABC after NACT. This may include small N2/N3 tumours with nodal response, or large (T3N0 or T3N1) tumours with good response. NCCN recommends patients initially Stage IIIABC (except T3N1) with good response be treated with mastectomy or consider lumpectomy (plus ALND plus RT). We endorse the criteria for BCS as outlined in the ACR (11) and Consensus Conference guidelines (13) and The International Expert Panel on Inflammatory Breast Cancer (14).

Qualifying Statements

☐ Patients should be informed that for LABC as a whole the data are insufficient to recommend BCS as a rule; however, there may be some exceptions that can be considered on a case-by-case basis.

☐ The extent of surgery, including BCS, should be determined after full discussion between the patient and the treating oncologist, taking into consideration the patient's values and the lack of direct evidence regarding the relative benefit of BCS vs mastectomy in this particular situation. Treatment of the axilla is discussed in Recommendations 2 and 3.

☐ When considering between mastectomy and BCS (for those meeting selection criteria), benefits and harms must be weighed. BCS is considered to have generally better cosmetic effects, and for some female patients may have less impact on body image, self-esteem and sexuality than complete breast removal by mastectomy. With BCS there is usually no need for additional reconstructive surgery and the operation may be less complex. In some cases of BCS, there may be positive margins requiring re-excision. In cases of recurrence after BCS, further surgical procedure may be needed, and some patients may wish to reduce this possibility by having mastectomy as initial treatment.

☐ Wide excision of the remaining tumour in the region of the original pre-neoadjuvant treatment tumour bed plus RT is recommended for patients with LABC who strongly desire BCS. The volume of tissue to excise will be decreased if there is response to neoadjuvant therapy. Surgical clips marking the original (pretreatment) tumour location should be inserted before administration of neoadjuvant therapy (see Preamble).

☐ BCS is not advised in inflammatory breast cancer because the extent of tumour involvement cannot be reliably ascertained.

☐ There is continuing evolution in the type of surgical procedures offered (e.g., skin-sparing mastectomy with immediate reconstruction), but these are beyond the scope of this guideline.

- Question 2a. In female patients with locally advanced breast cancer who have had a mastectomy is radiotherapy indicated?

Recommendation 2a

Radiotherapy following mastectomy is recommended for patients with LABC.

Key Evidence (go to Results in Section 2)

☐ The EBCTCG meta-analyses (15,16) (see Section 2 Table 1) found postmastectomy radiotherapy (PMRT) significantly reduced 5-year and 10-year recurrence risk in patients with positive nodes (including subgroups with 1-3 positive nodes or with ≥4 positive nodes) or who received systemic therapy (primarily cyclophosphamide + methotrexate +fluorouracil [CMF] and/or tamoxifen; >85% of patients with positive nodes received systemic therapy). This recurrence risk reduction applied to patients who had mastectomy plus ALND, mastectomy plus axillary sampling, or mastectomy only.

☐ In the EBCTCG meta-analyses PMRT significantly improved 20-year breast cancer mortality (including all subgroups). PMRT also significantly improved 20-year overall mortality for node positive patients with ALND (overall or with ≥4 positive nodes) or with axillary sampling.

☐ The benefit of RT in reducing breast cancer recurrence and mortality rates appears to be offset by adverse effects in older trials (primarily cardiovascular and lung adverse effects) especially in female patients with lower risk of recurrence. The ratio of breast cancer mortality rate to other mortality rates was strongly affected by nodal status, age, and decade of follow-up. The absolute benefit still favoured RT overall, but not necessarily in subgroups with particularly low risk of recurrence. More recent reviews found that the effectiveness of RT is increased and cardiopulmonary adverse effects are greatly reduced

with modern RT planning and technique; therefore, the non-cancer mortality rate data in the EBCTCG meta-analyses may not be relevant to current practice.

Qualifying Statements

☐ The use of three-dimensional (3D) treatment planning is important to minimize the dose to the lung and heart to ensure improvements in breast-cancer-specific survival rates are not offset by non-breast cancer mortality rates. Treatments provided should conform to accepted standards with respect to tissue coverage and dose. Techniques such as gated RT or active breath-hold are used in some centres to reduce cardiotoxicity, although these were not evaluated in this guideline series.

☐ Radiotherapy after BCS was not part of this review, however guidelines for early breast cancer recommend radiation following BCS (8,9) and this is the current standard of care. In the absence of RCTs to the contrary, it is logical that radiation be used following BCS for LABC as well. Radiotherapy following BCS for LABC is the current standard of care.

☐ The EBCTCG meta-analyses found RT improved recurrence and survival rates in the subgroup of patients with systemic treatment. Several of the studies used older regimens such as CMF. Whelan et al (17) also found RT reduced mortality in patients with node-positive breast cancer who received systemic treatment. Figure 1 of Section 2 indicates RT significantly improved the local recurrence rate in patients receiving anthracycline-based chemotherapy but there was no effect on survival rate. No studies were included in the systematic review (Section 2) using taxane-based chemotherapy. Newer chemotherapies and targeted therapies may reduce the absolute benefit of RT for some patients, although in the absence of RCTs, RT is still recommended.

☐ Patients should be informed that improvements in recurrence and disease-specific survival rates have not necessarily translated into advantages in OS, possibly related to radiation-induced adverse effects in older studies. This applies especially in patients at lower risk of recurrence; however, most LABC patients who receive NACT would not be considered at low risk. Of patients with LABC, those with T3N0 confirmed by SLNB as N0 prior to chemotherapy are of lower risk than N+ patients. RT reduced the recurrence rates in all groups reported, but the absolute benefit in patients with very low risk of recurrence due to disease characteristics and systemic therapy may be small, and some may consider the incremental benefit of RT, although statistically significant, to be clinically unimportant.

☐ Lymphedema is more likely when surgical procedures include ALND or/and when RT includes the nodal areas (see Section 2). Decreased shoulder mobility, decreased strength, arm weakness, and paresthesia/hypesthesia have also been reported. The German Breast-Cancer Study Group trial (also referred to as the Bundesministerium für Forschung und Technologie [BMFT] 03 study) (18) found that 25% of RT patients had acute skin reactions, and 28% had long-term skin alterations (1-2 years after RT). Radiation pneumonitis in the MA.20 trial was reported in 1.3% of patients receiving RT and 0.2% without. In some older RT regimens there was a significant increase in contralateral breast cancer and non-cancer mortality rates, primarily from heart disease and lung cancer (15,19). Careful treatment planning is likely to reduce (but not eliminate) risks other than lymphedema and skin effects.

☐ The benefit of PMRT in patients with node-negative LABC (T3-4N0) is less clear because they have not been reported separately from smaller (T2N0) cancers. Additionally, in patients clinically T3N0 the rate of pathological node positivity exceeds 50% and these patients may be considered T3Nx unless deemed N0 by SLNB before NACT or by ALND. The EBCTCG fifth cycle analysis (16) found that patients with node-negative cancer (primarily early cancer)

treated with mastectomy + ALND + RT had no difference in recurrence risk (3.0% RT vs 1.6%, p>0.1)due to RT but significantly higher overall mortality rate (47.6% vs 41.6%, p=0.03). Control patients (no RT) with node negative cancer in studies using mastectomy + axillary sampling had higher recurrence than in studies with ALND (17.8% vs 1.6%); RT in patients treated with axillary sampling resulted in significantly lower recurrence risk (3.7% vs 17.8%) and no difference in 20-year mortality (46.1% vs 49.9%, RR=1.0, p>0.1). Patients with T3N0 cancer remain a group with limited data and should be discussed individually with regards to risks and benefits.

- Question 2b. In female patients with locally advanced breast cancer does locoregional irradiation result in higher survival and lower recurrence rates compared with breast/chest wall irradiation alone?

Recommendation 2b

It is recommended that patients with LABC receive locoregional radiation encompassing the breast/chest wall and local node-bearing areas following breast-conserving surgery or mastectomy.

Key Evidence (go to Results in Section 2)

☐ The recommendation for breast/chest wall irradiation is based on several RCTs as summarized in the EBCTCG meta-analyses (10,15,20-23) and is discussed in Question 2a.

☐ A prospective nonrandomized study (24) in high-risk patients with Stage II-III breast cancer found improved disease-free survival (DFS) rates at median 77 months follow-up (73% with internal mammary (IM) node RT vs 52% without, p=0.02), whereas OS was 78% vs 64%, p=0.08. Subgroups at higher risk of recurrence may have greater benefit, as has been reported for patients with positive nodes.

☐ A meta-analysis of the role of RT to regional nodes included three trials (two abstracts and one full publication) in patients with early/LABC (25) and concluded that regional RT to IM and medial supraclavicular (MS) nodes improves DFS, OS, and distant metastasis-free survival (DMFS) in Stage I-III breast cancer. This analysis did not meet our inclusion criteria because only approximately 36% of patients had LABC; therefore, the results need to be confirmed when the trials are fully published including subgroup data.

☐ The recommendation to include local node-bearing areas is consistent with current practice and other clinical practice guidelines. The NCCN guideline (12) recommends that if IM lymph nodes are clinically or pathologically positive, RT should be administered to the IM nodes; otherwise, treatment to the IM nodes should be strongly considered in patients with node-positive and T3N0 cancer. NCCN also states that RT to the infraclavicular region and supraclavicular area is recommended for patients with ≥4 positive nodes and should be strongly considered if 1-3 nodes are positive, and considered for patients with T3N0 cancer (especially if inadequate axillary evaluation or extensive lymphovascular invasion).

☐ The ACR (26) recommends PMRT for T1-2N2+ and T3-4N+, usually including ipsilateral supraclavicular fossa for patients with positive nodes. There is more variation for IM nodes, but IM RT is considered for patients at risk of IM involvement such as those with medial or centrally located tumours and positive axillary lymph nodes. PMRT treatment of T1-2N1 and T3NO is controversial and should be individualized.

Qualifying Statements

☐ Locoregional treatment (compared with breast/chest wall alone) increases the risk for cardiovascular/pulmonary adverse effects. The additional fields are more technically complex

to administer. The use of 3D treatment planning is important to minimize the dose to the lung and heart to ensure improvements in breast-cancer-specific survival are not offset by non-breast cancer mortality.

☐ The risk of long-term adverse effects from locoregional radiation should be weighed against the potential benefits in patients with lower-risk disease, particularly those with left-sided tumours. Ideally, such patients should be discussed in a multidisciplinary setting.

☐ In light of incomplete data, any recommendations regarding the role of regional radiation to specific nodal groups (e.g., IMC, MS, apical axilla, full axilla) in LABC are significantly limited. Although some studies attempted to isolate the role of irradiation to the IM nodes (27,28), others included additional radiation to the MS nodes (29-31) or all locoregional nodes (32,33).

☐ The additional benefit of regional nodal RT is small, but significant for the overall patient groups studied in RCTs (early cancers plus LABC combined).

☐ The incidence and/or severity of lymphedema is higher with locoregional RT. Especially in patients with lower-risk disease, the risk of long-term adverse effects from locoregional radiation should be weighed against the potential benefit of reduced recurrence rates and increased survival rates.

☐ Patients with T3N0 cancer (verified to be node negative [N0] pre- and post-neoadjuvant therapy) remain a heterogeneous group with limited data and should be discussed individually with regards to risks and benefits. In patients clinically T3N0 the rate of pathological node positivity exceeds 50% and these patients may be considered T3Nx unless deemed N0 by SLNB before NACT or by ALND. In the latter case, they may be similar to T2N0 patients and less RT to the chest wall may be considered.

- Question 2c. In female patients with locally advanced breast cancer and pathologically complete response to neoadjuvant therapy is radiotherapy indicated?

Recommendation 2c

It is recommended that postoperative radiotherapy remains the standard of care for patients with LABC who have pathologically complete response to neoadjuvant therapy.

Qualifying Statements (go to Results in Section 2)

☐ No prospective randomized studies were found in the literature review (see Section 2) that compared treatment with vs without RT in female patients with pathologically complete response (pCR) to neoadjuvant therapy. The consensus of the authors is that postoperative RT should therefore remain the standard of care.

☐ When examining the evidence, it is important for the clinician to be aware of the various definitions for pCR that have been used in clinical studies. These range from no microscopic evidence of viable tumour cells, only residual necrotic or nonviable tumour cells, or only residual intraductal tumour cells in the resected specimen. The MD Anderson Cancer Center requires the added disappearance of axillary lymph node metastasis for a pCR.

☐ Randomized trials such as those planned by the Athena Breast Cancer Network (34,35) and the NSABP B51/RTOG 1304 trial may provide data to re-evaluate the recommendation for specific subgroups in the future.

- Question 3. In female patients with locally advanced breast cancer who receive neoadjuvant chemotherapy is sentinel lymph node biopsy (SLNB) or axillary dissection the most appropriate axillary staging procedure? Is SLNB indicated before neoadjuvant chemotherapy rather than at the time of surgery?

Recommendation 3-1

It is recommended that axillary dissection remain the standard of care for axillary staging in LABC, with the judicious use of SLNB in patients who are advised of the limitations of current data.

Key Evidence (go to Results in Section 2)

☐ The median sentinel lymph node (SLN) identification rates (SLN ID rates) for the trials in Section 2 were 88% overall, 93% in patients with cN0 cancer and 85% in patients with clinically positive nodes. SLN ID rates depend on the experience of surgeons and the techniques used (see Section 2 for details).

☐ The ACOSOG Z1071 trial (36,37) conducted with patients with positive nodes (>85% LABC) is one of the largest and most recent studies. It found a 93% SLN ID rate for cN1 cancer and 89% for cN2 cancer. This study found detection with radiolabeled colloid much better than blue dye alone (94% colloid + dye, 91% colloid, 79% dye).

☐ For the studies in Section 2, median false negative (FN) rates were 10% overall, 7% cN0, and 13% clinically node positive. The SN FNAC study (38,39) found the FN rate decreased with the number of sentinel nodes removed (FN rate 19% for 1 SN, 7% for 2+ SN) and is consistent with the SENTINA trial findings. Using radiolabelled tracer plus blue dye and removing at least 2-3 SLNs, the best teams achieved FN rates of 5-7%. The FN rate is not dissimilar to the FN rates of 5-10% for early breast cancer surgery (40-42).

☐ Although the studies indicate that SLNB is technically feasible in both early and locally advanced breast cancer, a small percentage of patients will be understaged using SLNB alone. This risk needs to be weighed against the increased adverse effects of ALND.

☐ This recommendation is based on the authors' valuing potentially increased survival rates with use of ALND over increased postoperative complications. Given the results of the Z0011 and EBCTCG studies for early or operable cancers, some patients may decide that for less advanced LABC (e.g, Stages 2b-3a) the adverse effects of ALND are greater than the benefits.

Qualifying Statements

☐ Although the SLNB technique in patients (mostly with LABC) receiving NACT is comparable to that in early breast cancer, the clinical implications of a FN SLNB is not known in these patients (see Discussion in Section 2).

☐ The benefit of ALND is that more nodes are removed and examined, giving more accurate staging for some patients. Provided that locoregional RT is to be administered in all patients, as recommended in Questions 2a and 2b, the staging may have no impact on treatment. However, some patients may value the additional prognostic information. If a patient is not going to receive locoregional RT, then ALND is recommended. Trials in patients with LABC are ongoing.

☐ More than 80% of female patients undergoing ALND have at least one postoperative complication in the arm and psychological distress is common (43). In the Z0011 trial (44,45) ALND added to SLNB resulted in more wound infections, axillary seromas, paresthesias, and subjective reports of lymphedema than SLNB alone.

☐ The NCCN guideline (12) (not specifically on NACT) indicates "in the absence of definitive data demonstrating superior survival [with axillary lymph node staging], the performance of ALND may be considered optional in patients who have particularly favourable tumours, patients for whom the selection of adjuvant systemic therapy is unlikely to be affected, for the elderly, or those with serious comorbid conditions". They recommend that cN0 plus SLN negative (including T3N0) need no further ALND. However, the authors of the current

guideline note that most patients with LABC are pathologically node positive before neoadjuvant therapy, even those considered clinically negative; therefore, a high portion may still be pathologically node positive after neoadjuvant therapy.

☐ None of the studies included inflammatory breast cancer; therefore, these findings cannot be extrapolated to that cohort of patients.

Recommendation 3-2

Although SLNB before or after NACT is technically feasible, there is insufficient data to make any recommendation regarding the optimal timing of SLNB with respect to NACT. Limited data suggests higher SLN ID rates and lower FN rates when SLNB is conducted before NACT; however, this must be balanced against the requirement for two operations if SLNB is not performed at the time of resection of the main tumour.

Key Evidence (go to Results in Section 2)

☐ Only three of the studies in Table 6 of the evidence summary (46-48) compared timing of SLNB (before or after NACT) and one additional study (abstract only) performed SLNB before neoadjuvant therapy (49). The rest of the studies performed SLNB and ALND after completion of NACT. Before NACT the SLN ID rate was 98-99%, whereas after NACT it was a median of 93% in patients with clinically node-negative cancer and 88% overall. The studies also suggest FN rates are lower when SLNB is conducted before NACT.

☐ The SENTINA study (46) did not conduct ALND if the SLNB before NACT was negative so FN rates could not be determined for this subgroup. Arm B of the SENTINA trial included patients initially cN0 with a positive SLN (pN1SN) before NACT and conducted a second SLNB plus ALND after NACT. SLN ID rate was 76% in the second SLNB and the FN rate based on the second SLNB was 61% compared with a SLN ID rate of 99% in patients with cN0 cancer when SLNB was performed before NACT. This suggests that SLNB should not be performed both before and after NACT.

Qualifying Statements

☐ It is often considered that adjuvant treatment should be based on the initial stage as determined before any treatment, although the extent of surgery depends on the size/extent of the tumour immediately before the surgical procedure (i.e., after any neoadjuvant treatment). Some studies suggest NACT often eliminates cancer from the SLN but not all the other nodes. For these reasons, there is theoretical justification for performing SLN biopsy before NACT. The very limited data would support this, but is considered insufficient at this time to make a strong recommendation due to the trade-off required in risk and inconvenience of needing to perform two separate operations (one for SLNB and one to remove the main tumour) compared with the normal procedure of removing the tumour and SLN (or ALND) in one operation.

- Question 4. How should female patients with locally advanced breast cancer who do not respond to initial neoadjuvant therapy be treated?

Recommendation 4-1

It is recommended that patients receiving neoadjuvant anthracycline-taxane-based therapy (or other sequential regimens) whose tumours do not respond to the initial agent(s) or where there is disease progression be expedited to the next agent(s) of the regimen.

Recommendation 4-2

For patients who, in the opinion of the treating physician, fail to respond or who progress on first-line NACT, there are several therapeutic options to consider including second-line

chemotherapy, hormonal therapy (if appropriate), radiotherapy, or immediate surgery (if technically feasible). Treatment should be individualized through discussion at a multidisciplinary case conference, considering tumour characteristics, patient factors and preferences, and risk of adverse effects.

Key Evidence (Recommendations 4-1 and 4-2) (go to Results in Section 2)

☐ Anthracycline-taxane is a standard therapy, with the taxane administered either concurrently or consecutively. The NSABP B-27 trial (50-52) found AC followed by docetaxel gave significantly improved clinical and pathological response and lower rates of local recurrence compared with neoadjuvant AC alone. Because most patients were not LABC and patients were not randomized based on response, the trial is not included in the evidence review of Section 2.

☐ The GeparTrio study (53) and a trial by Qi et al (54) evaluated early switching to second-line chemotherapy after nonresponse to two cycles of first-line chemotherapy and demonstrated conflicting findings: the GeparTrio demonstrated no improved response to treatment but better tolerability and DFS; the other trial demonstrated some improved response but worse adverse effects and treatment delays. There is therefore insufficient evidence to switch chemotherapy mid-treatment.

☐ The recommendations are based on current practice and are consistent with the guidelines by NCCN (12), Health Canada (55), and the Consensus Panel for Neoadjuvant Chemotherapy (13).

Qualifying Statements (Recommendation 4-2)

☐ There is a body of literature including patients with locally advanced and metastatic disease (mostly single-arm case series, small pilot studies, or retrospective studies) that supports a variety of second-line single agent and multi-agent NACT and/or RT regimens to improve response (including pCR) and, thus, operability or survival. Although the data are limited and not within the rigorous inclusion criteria of the literature review, Table 8 of Section 2 lists some of these studies as examples of regimens in the medical literature that have been tried in this clinical scenario. These data are not systematically reviewed nor of quality sufficient to make a recommendation as to preferred regimens. It is advised that oncologists individualize the choice of therapy based on the patient and risk of adverse effects.

Wildiers H et al., 2013 [45].

Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)

Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- Clinical Guidelines are designed to improve the quality of health care and decrease the use of unnecessary or harmful interventions. This guideline has been developed by clinicians and researchers for use within the Belgian healthcare context. It provides advice regarding the care and management of breast cancer women.
- This guideline replaces the 2nd version of the KCE report 143 2, published in 2010. It adds the evidence for the four abovementioned research questions to the main part of the KCE report 143. Updated conclusions and recommendations are added to their respective sections with a special indication. This guideline provides recommendations based on current scientific evidence both for the diagnosis, treatment, follow-up and supportive care

of women with an early, invasive or metastatic breast cancer. Clinicians are encouraged to interpret these recommendations in the context of the individual patient situation, values and preferences.

The CPG addresses the following clinical questions:

1. What diagnostic tests are the most effective to confirm the diagnosis
   - of breast cancer?
   - Triple test approach: clinical examination / mammography / pathology
   - MRI
   - MIBI scintimammography
2. What diagnostic tests are necessary to investigate the extent of the
   - breast cancer?
   - • Sentinel biopsy
   - Chest X-ray
   - Ultrasonography of the liver
   - Bone scintigraphy
   - Biochemical and tumour markers; hormonal receptors
   - CT scan of the thorax
   - PET scan
3. What is the most effective treatment strategy for:
   - Non-invasive breast cancer (ductal carcinoma in situ, Paget's disease)
   - Early-stage invasive breast cancer
   - Locally-advanced invasive breast cancer
   - Metastatic breast cancer
   - Locoregional recurrence of breast cancer
4. What is the place of supportive treatment of breast cancer, including erythropoesis stimulating proteins, bisphosphonates, physiotherapy, physical training, psychological support and hormonal substitution?
- 5. What is the place of reconstructive surgery in the treatment of breast cancer?
- 6. What is the most effective strategy for the follow-up of patients with breast cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The KCE guideline is drawn up according to highly codified principles, based on scientific information regularly updated from the international literature. KCE analyses clinical practices in current use on the basis of existing recommendations. This guideline was developed using a standard methodology based on a systematic review of the evidence. Further details about KCE and the guideline development methodology are available at https://kce.fgov.be/content/kce-processes.

This guideline was developed owing a collaboration between multidisciplinary groups of practising clinicians and KCE experts. The composition of the Guideline Development Group

is documented in Appendix 1. Guideline development and literature review expertise, support and facilitation were provided by the KCE Expert Team.

Recherche/Suchzeitraum:

- A broad search of electronic databases (Medline, PreMedline, EMBASE), specific guideline websites and websites of organisations in oncology was conducted.
- Both national and international CPGs on breast cancer were searched. A language (English, Dutch, French) and date restriction (2006 – 2009) were used. CPGs without references were excluded, as were CPGs without clear recommendations.
- Guideline update (2013): Systematic reviews were searched from January 2010 onwards (the search date of the Guideline version 2010) for all research questions in OVID Medline, PreMedline, Embase, and The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, HTA database). In addition, the protocols and reviews of the Cochrane Breast Cancer Group were browsed.

LoE/ GoR

Table 3 – A summary of the GRADE approach to grading the quality of evidence for each outcome.[12]

Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency 3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	1. Large effect 2. Dose-response 3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖) Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)
Observational studies	Low			

Table 4 - Levels of evidence according to the GRADE system.

Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect	RCTs with very important limitations or observational studies or case series
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect	

Table 8 - Strength of recommendations according to the GRADE system (version applicable to the 2013 KCE guideline update).

Grade	Definition
Strong	The desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects *(the intervention is to be put into practice)*, or the undesirable effects of an intervention clearly outweigh the desirable effects *(the intervention is not to be put into practice)*
Weak	The desirable effects of an intervention probably outweigh the undesirable effects *(the intervention probably is to be put into practice)*, or the undesirable effects of an intervention probably outweigh the desirable effects *(the intervention probably is not to be put into practice)*

Table 10 - Interpretation of strong and conditional (weak)* recommendations.[13, 14]

Implications	Strong recommendation	Weak recommendation
For patients	Most individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.	The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not.
For clinicians	Most individuals should receive the intervention. Adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator.	Recognize that different choices will be appropriate for individual patients and that you must help each patient arrive at a management decision consistent with his or her values and preferences. Decision aids may be useful helping individuals making decisions consistent with their values and preferences.
For policy makers	The recommendation can be adapted as policy in most situations.	Policy-making will require substantial debate and involvement of various stakeholders.

** the terms "conditional" and "weak" can be used synonymously*

Sonstige methodische Hinweise

Aus der Leitlinie wurden lediglich diejenigen Informationen extrahiert, die sich auf die Therapie von HER2+ Patienten beziehen.

Empfehlungen

Recommendation

- **The choice of the adjuvant systemic treatment for invasive breast cancer should be driven by the hormonal sensitivity, risk profile of the tumour, age, menopausal status and comorbidities of the patient (1A evidence).**

Recommendations

- **For patients with Stage I-III breast cancer, preferred regimens are standard anthracycline-based regimens with or without a taxane (1A evidence).**
- **For patients with lymph node-positive breast cancer, preferred regimens are standard anthracycline and taxane-based regimens (2A evidence).**
- **For patients with HER-2 positive breast cancer who receive trastuzumab, a sequential regimen of anthracyclines and taxanes is recommended to decrease the total dose of anthracyclines and hence reduce the cardiotoxicity (expert opinion).**
- **Women receiving an adjuvant anthracycline–taxane regimen should be closely monitored for febrile neutropenia.**
- **Primary prophylactic G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) is recommended if risk of febrile neutropenia is 20% or higher (1A evidence).**
- **Secondary prophylaxis with CSF is recommended for patients who experienced a neutropenic complication from a prior cycle of chemotherapy (1A evidence).**
- **In patients with breast cancer, high-dose chemotherapy with stem-cell transplantation cannot be recommended (1A evidence).**
- **For women of childbearing age, fertility issues should always be discussed before the induction of breast cancer therapy (1C evidence).**
- **Chemotherapy during pregnancy is not contraindicated after 14 weeks of gestation (2C evidence).**

Recommendations

- **Premenopausal women with hormone-receptor positive breast cancer should receive adjuvant endocrine treatment with tamoxifen for 5 years, with or without an LHRH analogue (1A evidence).**
- **Premenopausal women with stage I or II breast cancer who cannot take tamoxifen, should receive a LHRH analogue (1A evidence).**
- **Postmenopausal women with hormone-receptor positive breast cancer should receive adjuvant endocrine treatment with either (1A evidence):**
  - **tamoxifen (for 5 years),**
  - **anastrozole (for 5 years) or letrozole (for 5 years),**
  - **or tamoxifen (for 2 - 3 years) followed by an aromatase inhibitor (up to a total of five years of hormone therapy),**
  - **or an aromatase inhibitor (for 2 years) followed by tamoxifen (up to a total of 5 years).**
- **Postmenopausal women with hormone receptor-positive tumours who have completed five years of adjuvant tamoxifen therapy should be considered for extended treatment with an aromatase inhibitor (for up to 5 years) if they were node-positive or high-risk node-negative (pT2 or grade III) (1A evidence).**

Update 2013

Conclusions

Among breast cancer patients with HER-2 positive invasive (non-metastatic) breast cancer in the adjuvant setting, treated with trastuzumab with adjuvant non-anthracycline chemotherapy versus trastuzumab with adjuvant anthracycline–taxane chemotherapy:

- A difference in overall survival after 5 years (median follow-up 65 months) could neither be demonstrated nor refuted (Slamon 2011; low level of evidence).
- A difference in disease free survival after 5 years (median follow-up 65 months) could neither be demonstrated nor refuted (Slamon 2011; low level of evidence).
- There are indications that trastuzumab plus adjuvant non-anthracycline chemotherapy leads to less congestive heart failure (New York Heart Association grade 3 or 4) than trastuzumab with adjuvant anthracycline–taxane chemotherapy (Slamon 2011; low level of evidence).

- There are indications that trastuzumab plus adjuvant non-anthracycline chemotherapy leads to less >10% relative reduction in left ventricular ejection fraction than trastuzumab with adjuvant anthracycline–taxane chemotherapy (Slamon 2011; low level of evidence).

Recommendations 2013

- A one-year course of trastuzumab is indicated for women with HER2-positive, node-positive or high-risk node-negative breast cancer (tumour size > 1 cm) who received chemotherapy, and with a left ventricular ejection fraction of ≥ 55% and no important cardiovascular risk factors (strong recommendation).
- Trastuzumab can be combined either with a taxane in an anthracycline containing regimen or with a non-anthracycline regimen (TCH) (weak recommendation).
- In patients under trastuzumab, cardiac function should be monitored during treatment (e.g. every 3 months) and during follow-up (strong recommendation).
- Benefits and risks of each treatment have to be discussed with the patient (strong recommendation).

Recommendations

- Metastatic lesions should be biopsied whenever accessible and ER, PgR and HER2 should be reassessed (1B evidence).
- In both pre- and postmenopausal women, HER2 status should be used to identify patients most likely to benefit from Trastuzumab (1B evidence).

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2013 [40].

Treatment of primary breast cancer. A national clinical guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the treatment of patients with operable early breast cancer. It includes recommendations on surgery, chemotherapy, radiotherapy, endocrine therapy and other therapies, for example biological therapy. It excludes diagnosis, staging, follow up, and management of patients with metastatic disease.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Recommendations within this guideline are based on the best clinical evidence. Some recommendations may be for medicines prescribed outwith the marketing authorisation (MA) also known as product licence. This is known as ‘off label’ use.

SIGN guidelines are produced using a standard methodology that has been equality impact assessed to ensure that these equality aims are addressed in every guideline. This methodology is set out in the current version of SIGN 50, our guideline manual, which can SIGN guidelines are produced using a standard methodology that has been equality impact assessed to ensure that these equality aims are addressed in every guideline. This methodology is set out in the current version of SIGN 50, our guideline manual, which can be found at www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html.be found at www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html.

Recherche/Suchzeitraum:

The evidence base for this guideline was synthesised in accordance with SIGN methodology. A systematic review of the literature was carried out using an explicit search strategy devised by a SIGN Evidence and Information Scientist. Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2003-2011. Internet

searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse.

LoE/GoR

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

Sonstige methodische Hinweise

Die Leitlinie ist möglicherweise veraltet; ein geplantes Update der Leitlinienherausgeber fand nicht statt. Hinweise der Leitlinienherausgeber auf der SIGN-Internetseite zu dieser Leitlinie:

- This guideline was issued in 2013 and will be considered for review in three years. The review history, and any updates to the guideline in the interim period, will be noted in the review report.
- Current 3-7 years: Some recommendations may be out of date, declaration of interests governance may not be in line with current policy.

Empfehlungen

Key recommendations

2.1 SURGERY

✓ The choice of surgery must be tailored to the individual patient, who should be fully informed of the options and made aware that breast irradiation is required following conservation, and that further surgery may be required if the margins are not clear of tumour.

R **If there is proven axillary lymph node disease preoperatively axillary lymph node clearance should be undertaken; if there is no proven disease the optimal axillary procedure is a sentinel lymph node biopsy** (or if not available axillary node sample is an alternative).

2.2 RADIOTHERAPY

R **Postoperative external beam radiotherapy to the conserved breast should be considered for all patients undergoing conservation surgery for early breast cancer.**

Post-mastectomy radiotherapy should be considered in patients with lymph node-positive breast cancer if they have high risk of recurrence (≥4 positive lymph nodes and T3/4 tumours).

Post-mastectomy radiotherapy may be considered in patients with intermediate risk of recurrence (high-risk node negative tumours or one to three positive axillary lymph nodes).

All patients with ductal carcinoma in situ should be considered for breast radiotherapy following breast conservation surgery.

2.3 ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY

R **Adjuvant chemotherapy should be considered for all patients with breast cancer where benefit outweighs risk.**

Adjuvant anthracycline-taxane combination chemotherapy should be considered for all patients with breast cancer where the additional benefit outweighs the risk.

Primary prophylaxis with granulocyte colony stimulating factors should be considered where the risk of febrile neutropenia exceeds 20%.

Adjuvant trastuzumab should be considered in all patients with HER-2 positive breast cancer who receive adjuvant chemotherapy.

Adjuvant trastuzumab should not be given concurrently with anthracyclines but may be given either concurrently with taxane based regimens or sequentially.

2.4 ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY

R **Pre-menopausal women with ER positive invasive breast cancer should be treated with tamoxifen for at least five years, to a total of ten years, unless there are contraindications or side effects.**

Postmenopausal women with ER positive early breast cancer should be considered for treatment with aromatase inhibitors as an alternative to tamoxifen, either:

- **as an upfront aromatase inhibitor for five years, or**
- **by switching to an aromatase inhibitor after two to three years of tamoxifen for a total of five years.**

2.5 NEOADJUVANT SYSTEMIC THERAPY

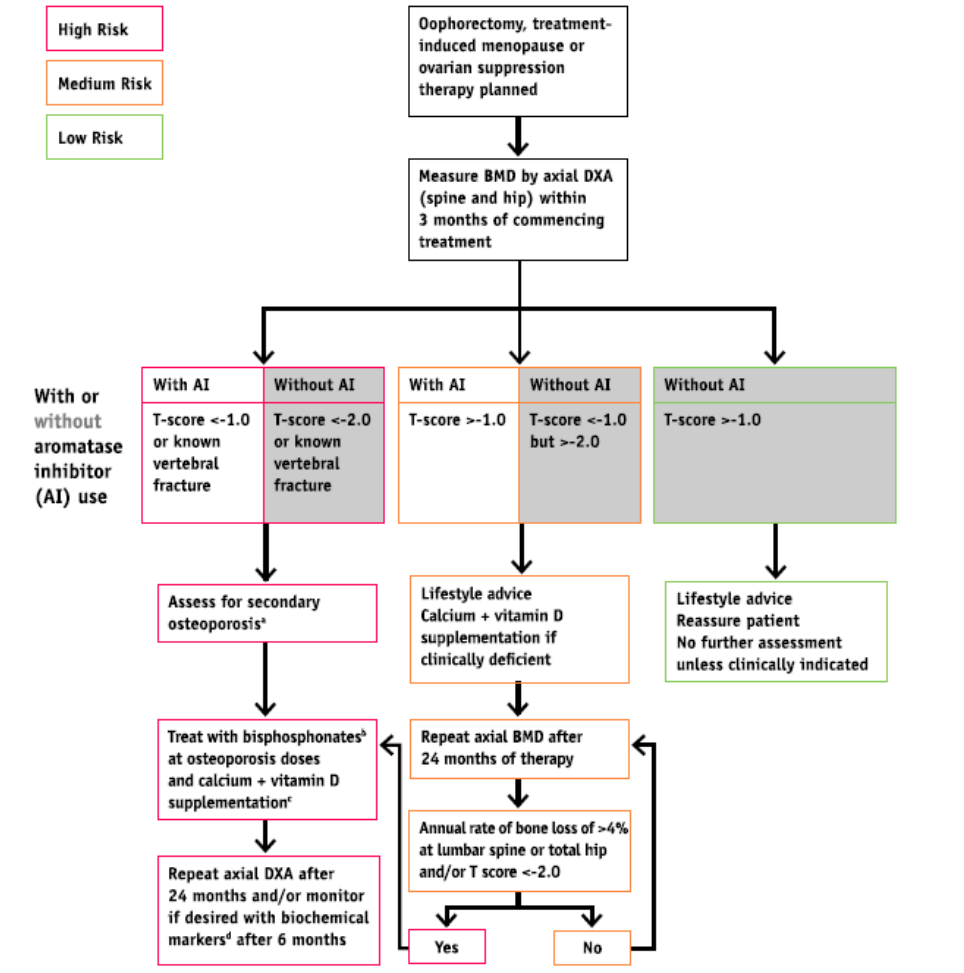
R **Neoadjuvant chemotherapy should be considered for all patients with breast cancer whose disease is either:**

- **inoperable** (locally advanced or inflammatory) **but localised to the breast/locoregional lymph node groups, or**
- **the only surgical option is mastectomy and downstaging might offer the patient the opportunity for breast conservation.**

2.6 NEOADJUVANT ENDOCRINE THERAPY

R **Aromatase inhibitor is recommended for ER positive postmenopausal women receiving neoadjuvant endocrine therapy.**

Algorithm 1: Adjuvant treatment associated with ovarian suppression/failure with or without concomitant aromatase inhibitor use in women who experience premature menopause



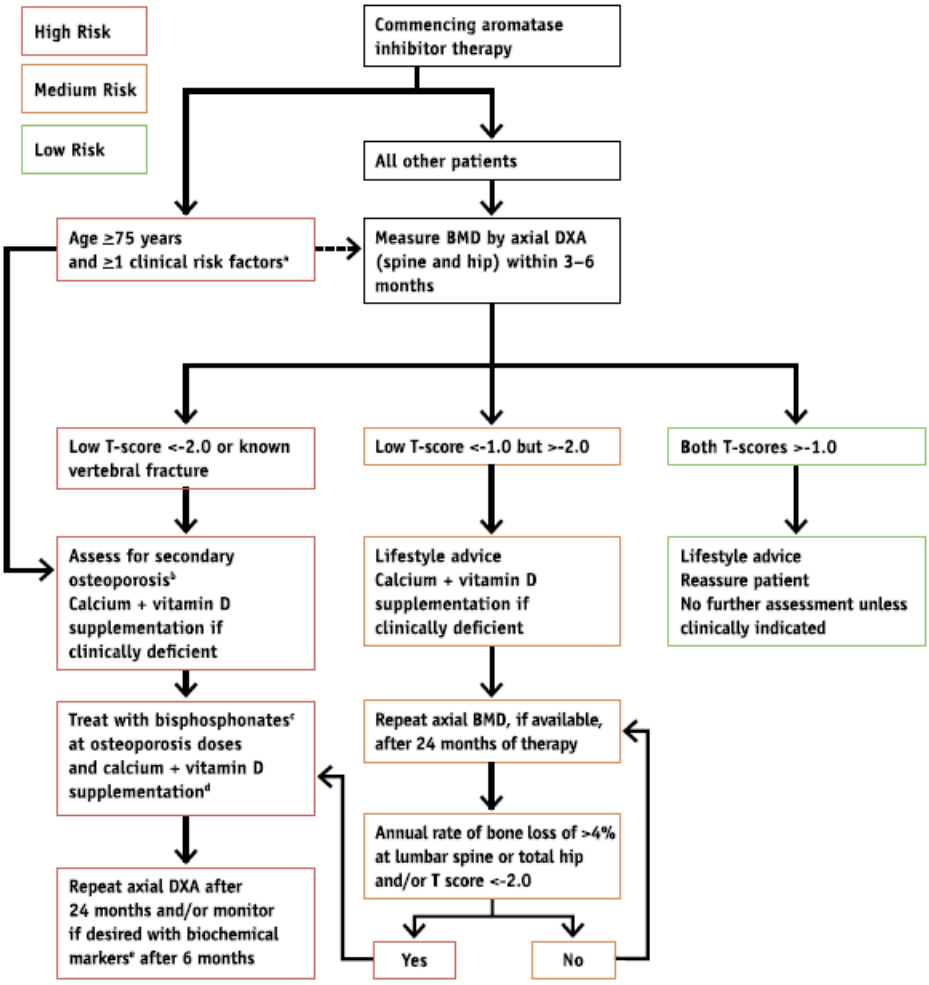
a ESR, FBC, bone and liver function (calcium, phosphate, alkaline phosphatase, albumin, AST / ALT), serum creatinine, endomysial antibodies, serum thyroid stimulating hormone

b Alendronate 70 mg per week, risedronate 35 mg per week, ibandronate (150 mg po monthly or 3 mg iv 3-monthly), zoledronic acid 4 mg iv 6-monthly

c To be given as ≥1 g of calcium + ≥800 IU of vitamin D

d Biochemical markers such as serum C-terminal telopeptide of type I collagen or urinary N-telopeptide of type I collagen

Algorithm 2: Postmenopausal adjuvant treatment with aromatase inhibitors



a Previous low-trauma fracture after age 50, parental history of hip fracture, alcohol intake of ≥4 units/day, diseases associated with secondary osteoporosis, prior corticosteroids for >6 months, low BMI (<22)

b ESR, FBC, bone and liver function (calcium, phosphate, alkaline phosphatase, albumin, AST /γGT), serum creatinine, endomysial antibodies, serum thyroid stimulating hormone

c Alendronate 70 mg per week, risedronate 35 mg per week, ibandronate (150 mg po monthly or 3 mg iv 3-monthly), zoledronic acid 4 mg iv 6-monthly

d To be given as ≥1 g of calcium + ≥800 IU of vitamin D

e Biochemical markers such as serum C-terminal telopeptide of type I collagen or urinary N-telopeptide of type I collagen

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2018) am 09.11.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Breast Neoplasms"]
2	(breast or mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* or tum*r* or carcinoma* or neoplas* or lesions* or malignan*):ti,ab,kw
4	#1 or (#2 and #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Nov 2013 to Nov 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 09.11.2018

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/therapy[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	(cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti])
4	treatment*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab] OR chemotherap*[tiab]
5	#2 AND #3 AND #4
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (HER2*[tiab] OR (human epidermal growth factor receptor*[tiab] AND 2[tiab]) OR erbB2*[tiab] OR primar*[tiab] OR (earl*[tiab] AND (stag*[tiab] OR phase*[tiab])))
	((HER2*[tiab] OR (human epidermal growth factor receptor*[tiab] AND 2[tiab]) OR erbB2*[tiab] OR hormone receptor-positive[tiab] OR HR+*[tiab] primar*[tiab] OR (earl*[tiab] AND (stag*[tiab] OR phase*[tiab]))))
8	(#7) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))
9	((#8) AND ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 09.11.2018

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti]

4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
7	(((#6) AND ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Alberta Provincial Breast Tumour Team.** Adjuvant radiation therapy for ductal carcinoma in situ [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2015. [Zugriff: 09.11.2018]. (Clinical Practice Guideline; Band BR-006 Version 4). URL: http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-br006-adjuvant-rt-dcis.pdf.

2. **Alberta Provincial Breast Tumour Team.** Adjuvant radiation therapy for invasive breast cancer [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2015. [Zugriff: 09.11.2018]. (Clinical Practice Guideline; Band BR-005 Version 5). URL: http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-br005-adjuvant-rt-invasive-breast.pdf.

3. **Brackstone M, Fletcher GG, Dayes I, Madarnas Y, Sengupta S, Verma S, et al.** Locoregional therapy of locally advanced breast cancer (LABC) [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2014. [Zugriff: 09.11.2018]. (Program in Evidence-Based Care, Evidence-Based Series; Band 1-19). URL: https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/336.

4. **Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al.** Adjuvant endocrine therapy for women with wormone Receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol 2018:JCO1801160.

5. **Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al.** Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol 2014;32(21):2255-2269.

6. **Cancer Australia.** Recommendations for use of hypofractionated radiotherapy for early (operable) breast cancer [online]. Sydney (AUS): Cancer Australia; 2015. [Zugriff: 09.11.2018]. URL: https://canceraustralia.gov.au/publications-and-resources/clinical-practice-guidelines/hypofractionated-radiotherapy-early-operable-breast-cancer.

7. **Chen G, Guo Z, Liu M, Yao G, Dong J, Guo J, et al.** Clinical value of capecitabine-based combination adjuvant chemotherapy in early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Oncol Res 2017;25(9):1567-1578.

8. **Chen YY, Wang LW, Chen FF, Wu BB, Xiong B.** Efficacy, safety and administration timing of trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer patients: A meta-analysis. Exp Ther Med 2016;11(5):1721-1733.

9. **Chen ZL, Shen YW, Li ST, Li CL, Zhang LX, Yang J, et al.** The efficiency and safety of trastuzumab and lapatinib added to neoadjuvant chemotherapy in Her2-positive breast cancer patients: a randomized meta-analysis. Onco Targets Ther 2016;9:3233-3247.

10. **Clavarezza M, Puntoni M, Gennari A, Paleari L, Provinciali N, D'Amico M, et al.** Dual block with lapatinib and trastuzumab versus single-agent trastuzumab combined with chemotherapy as neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. Clin Cancer Res 2016;22(18):4594-4603.

11. **Davari M, Amani B, Mokarian F, Hoseini M, Akbarzadeh A, Heidarzadeh Khoramabadi N.** Effectiveness of trastuzumab as adjuvant therapy in patients with early stage breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Med J Islam Repub Iran 2017;31:88.

12. **Debiasi M, Polanczyk CA, Ziegelmann P, Barrios C, Cao H, Dignam JJ, et al.** Efficacy of anti-HER2 agents in combination with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for early and locally advanced HER2-positive breast cancer patients: A network meta-analysis. Front Oncol 2018;8:156.

13. **Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al.** Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol 2018;36(23):2433-2443.

14. **Department of Health Ireland.** Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer [online]. Dublin (IRL): Department of Health; 2015. [Zugriff: 09.11.2018]. (National Clinical Guideline; Band 7).
URL: https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/breast/breastguideline.pdf.

15. **Eisen A, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Freedman OC, Dent S, et al.** Optimal systemic therapy for early female breast cancer [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2014. [Zugriff: 09.11.2018]. (Program in Evidence-Based Care, Evidence-Based Series; Band 1-21).
URL: https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/331.

16. **Eisen A, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Freedman OC, Dent SF, et al.** Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical practice guideline. Curr Oncol 2015;22(Suppl 1):S67-81.

17. **Freedman OC, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Dent SF, Trudeau ME, et al.** Adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. Curr Oncol 2015;22(Suppl 1):95-113.

18. **Fujii T, Le Du F, Xiao L, Kogawa T, Barcenas CH, Alvarez RH, et al.** Effectiveness of an adjuvant chemotherapy regimen for early-stage breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. JAMA Oncol 2015;1(9):1311-1318.

19. **Gandhi S, Fletcher GG, Eisen A, Mates M, Freedman OC, Dent SF, et al.** Adjuvant chemotherapy for early female breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. Curr Oncol 2015;22(Suppl 1):S82-94.

20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Abschlussbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“; Methode: Protonentherapie, Indikation: Mammakarzinom vom 28.05.2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 09.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1800/2009-05-28-RL-Kh-Protonen-Mamma_ZD.pdf.

21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trastuzumab Emtansin vom 19. Juni 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 09.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/95/#tab/beschluesse.

22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau vom 20. Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 09.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf.

23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) vom 18.02.2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/188/#tab/beschluesse.

24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab vom 19. Mai 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/#tab/beschluesse.

25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses: Protonentherapie beim Mammakarzinom vom 28. Mai 2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 09.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-864/2009-05-28-RL-Kh-Protonen-Mamma_BAnz.pd.

26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V: in der Fassung vom 16. Februar 2012; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 18. Juli 2012 B3); in Kraft getreten am 19. Juli 2012; zuletzt geändert am 21. Juli 2016; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 14. Oktober 2016 B3); in Kraft getreten am 1. Januar 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 09.11.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1274/DMP-RL_2016-07-21_iK-2017-01-01.pdf.

27. **Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N.** Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013(11):Cd000563. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000563.pub7.

28. **Hickey B, James M, Lehman M, Hider P, Jeffery M, Francis D, et al.** Hypofractionated radiation therapy for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(7):Cd003860. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003860.pub4.

29. **Hickey B, Lehman M, Francis D, See A.** Partial breast irradiation for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(7):Cd007077. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007077.pub3.

30. **Hicks M, Macrae ER, Abdel-Rasoul M, Layman R, Friedman S, Querry J, et al.** Neoadjuvant dual HER2-targeted therapy with lapatinib and trastuzumab improves pathologic complete response in patients with early stage HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of randomized prospective clinical trials. Oncologist 2015;20(4):337-343.

31. **Kindts I, Laenen A, Depuydt T, Weltens C.** Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(11):Cd011987. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011987.pub2.

32. **Kong L, Cheng J, Ding X, Li B, Zhang J, Li H, et al.** Efficacy and safety of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: a meta-analysis of published comparative studies. Breast J 2014;20(2):116-124.

33. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3 [online]. AWMF-Register-Nr. 032-045OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 09.11.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLl_S3_Mammakarzinom_2018-09.pdf.

34. **Mates M, Fletcher GG, Freedman OC, Eisen A, Gandhi S, Trudeau ME, et al.** Systemic targeted therapy for her2-positive early female breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. Curr Oncol 2015;22(Suppl 1):S114-122.

35. **Matthews A, Stanway S, Farmer RE, Strongman H, Thomas S, Lyon AR, et al.** Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. BMJ 2018;363:k3845.

36. **Nakashoji A, Hayashida T, Yokoe T, Maeda H, Toyota T, Kikuchi M, et al.** The updated network meta-analysis of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. Cancer Treat Rev 2018;62:9-17.

37. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Breast Cancer; Version 3.2018 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2018. [Zugriff: 09.11.2018]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

38. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 07.2018. London (GBR): 2018. [Zugriff: 06.12.2018]. (NICE guideline; Band 101). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng101.

39. **Picot J, Copley V, Colquitt JL, Kalita N, Hartwell D, Bryant J.** The INTRABEAM(R) photon radiotherapy system for the adjuvant treatment of early breast cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2015;19(69):1-190.

40. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Treatment of primary breast cancer. A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2013. [Zugriff: 09.11.2018]. (SIGN publication; Band 134). URL: http://www.sign.ac.uk/sign-134-treatment-of-primary-breast-cancer.html.

41. **Shen Y, Fujii T, Ueno NT, Tripathy D, Fu N, Zhou H, et al.** Comparative efficacy of adjuvant trastuzumab-containing chemotherapies for patients with early HER2-positive primary breast cancer: a network meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2018.

42. **Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, et al.** Radiation therapy for the whole breast: an american society for radiation oncology (ASTRO); Evidence-based guideline [online]. Arlington (USA): American Society for Radiation Oncology (ASTRO); 2018. [Zugriff: 09.11.2018].
URL: https://www.practicalradonc.org/cms/10.1016/j.prro.2018.01.012/attachment/775de137-63cb-4c5d-a7f9-95556340d0f6/mmc1.pdf.

43. **Sun J, Chen C, Yao X, Sun S.** Lapatinib combined with neoadjuvant paclitaxel-trastuzumab-based chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Oncol Lett 2015;9(3):1351-1358.

44. **Valachis A, Nearchou A, Polyzos NP, Lind P.** Cardiac toxicity in breast cancer patients treated with dual HER2 blockade. Int J Cancer 2013;133(9):2245-2252.

45. **Wildiers H, Stordeur S, Vlayen J, Scholten R, Wetering F, Bourgain C, et al.** Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up; 3rd Ed. [online]. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2013. [Zugriff: 09.11.2018]. (KCE Report; Band 143).
URL: http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_143_Breast_cancer_0.pdf.

46. **Wu YT, Xu Z, Zhang K, Wu JS, Li X, Arshad B, et al.** Efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-

positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Ther Clin Risk Manag 2018;14:1789-1797.

47. **Xin Y, Guo WW, Huang Q, Zhang P, Zhang LZ, Jiang G, et al.** Effects of lapatinib or trastuzumab, alone and in combination, in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Cancer Med 2016;5(12):3454-3463.

48. **Ye XP, Bao S, Guo LY, Wang XH, Ma YP, Zhang W, et al.** Accelerated partial breast irradiation for breast cancer: a meta-analysis. Transl Oncol 2013;6(6):619-627.

49. **Yu Z, Guo X, Jiang Y, Teng L, Luo J, Wang P, et al.** Adjuvant endocrine monotherapy for postmenopausal early breast cancer patients with hormone-receptor positive: a systemic review and network meta-analysis. Breast Cancer 2018;25(1):8-16.

50. **Zhao B, Zhao H.** Impact of clinicopathological characteristics on the efficacy of neoadjuvant therapy in patients with human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer. Int J Cancer 2018;142(4):844-853.