

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2012-B-016 Pertuzumab**

Stand: November 2012

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

**Pertuzumab**  
**in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel zur Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.**

### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht II. zu den zugelassenen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet</i> Die Übersicht umfasst Arzneimittel, die explizit zur Behandlung des HER2-positiven Brustkrebs oder zur Behandlung des rezidivierten Brustkrebs zugelassen sind.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Strahlentherapie
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	Es liegen bislang keine Beschlüsse vor.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Die infrage kommenden Wirkstoffe sind nicht von Festbeträgen umfasst. Zwischen der Verwendung von Docetaxel und Paclitaxel besteht ein geringfügiger Kostenunterschied.
• [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pertuzumab Perjeta®	<p><u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> „Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.“</p>
Trastuzumab L01XC03 Herceptin®	<p><u>Brustkrebs</u> Metastasierter Brustkrebs (MBC) Herceptin ist zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs indiziert: [...] - in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist. - in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. - in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit Hormonrezeptorpositivem metastasiertem Brustkrebs, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden. [...] 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>
Docetaxel L01CD 02 Taxotere®	<p><u>Brustkrebs</u> [...] TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. [...] TAXOTERE ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.</p>
Paclitaxel	<u>Mammakarzinom:</u>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>L01CD01 Taxol®</p>	<p>[...] TAXOL ist indiziert zur Erstbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, für die eine Anthracyclin-Therapie angezeigt ist, oder in Kombination mit Trastuzumab, wenn HER2 gemäß immunhistochemischer Bestimmung als 3+ eingestuft und wenn eine anthracyclinhaltige Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>Als Monotherapie ist TAXOL indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine Standardtherapie mit Anthracyclinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthracyclin nicht angezeigt ist.</p>
<p>Gemcitabin L01B CO5 Ribozar®</p>	<p>[...] Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.</p>
<p>Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®</p>	<p>Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– maligne Non-Hodgkin-Lymphome</li> <li>– Morbus Hodgkin</li> <li>– fortgeschrittenes Hodenkarzinom</li> <li>– rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)</li> <li>– Langerhans-Zell-Histiozytose (Histiozytose X).</li> </ul>
<p>Ifosfamid L01AA06 Holoxan®</p>	<p>Mammakarzinom Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen. [...]</p>



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**Abteilung Fachberatung Medizin**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur  
Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie nach §35a SGB V  
Vorgang: 2012-B-016 (Pertuzumab)**

Datum: 15.11.2012

Indikation für die Recherche: rezidiertes, fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom

Berücksichtigte Wirkstoffe: Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin), Taxane (Docetaxel, Paclitaxel, Paclitaxel-Albumin), Vinorelbin, Vinblastin, Vincristin, Capecitabin, Gemcitabin, Mitoxantron, Ifosfamid, Cyclophosphamid, Mitomycin, Fluorouracil, Methotrexat, Trastuzumab, Lapatinib, Bevacizumab, Eribulin

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur o.g. Indikation durchgeführt (Recherche am 07.11.2012 abgeschlossen). Die Update-Recherche erfolgte ergänzend zur systematischen Recherche zum Wirkstoff Eribulin (Stand Mai 2011, Suchzeitraum 2005-2011) und zur Update-Literaturrecherche zum Wirkstoff Pertuzumab (Stand April 2012, Suchzeitraum Mai 2011-April 2012). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategien ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die aktuelle systematische Update-Recherche ergab 56 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zwei weiteren Quellen wurden durch die Handsuche identifiziert (ESMO/Cardoso Leitlinie 2012, NCCN Leitlinie 2012). Davon wurden 8 Quellen eingeschlossen und in diese synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Die vorausgegangene systematische Update-Recherche aus April 2012 ergab 65 Quellen. Durch die Handsuche wurden ergänzend 4 Quellen identifiziert (NICE 2012 Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer; NICE 2012 Pertuzumab in combination with trastuzumab and a taxane for the treatment of HER2 positive metastatic breast cancer; NICE 2005 Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Leitlinie 2012). 17 Quellen davon wurden in diese Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Die erste Recherche aus Mai 2011 ergab 123 Quellen. Durch die Handsuche wurden ergänzend drei ältere systematische Reviews von besonderer Bedeutung (Cancer Care Ontario 2003, Carrick 2004, Jones 2004) sowie ein IQWiG-Bericht und zwei Beschlüsse des G-BA identifiziert. 31 Quellen davon wurden in diese Evidenz-Übersicht aufgenommen.

In diese synoptische Evidenz-Übersicht wurden insgesamt aus den drei Recherchen 59 Quellen aufgenommen.

G-BA / IQWiG	
<b>G-BA</b> DMP Brustkrebs <b>2006</b>	<p><i>Vorgehen bei Sonderformen des Brustkrebses</i></p> <p>- <i>Lokal fortgeschrittener Brustkrebs</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Identisch zu G-BA 2011 (siehe unten).</li></ul> <p><i>Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen</i></p> <p>- <i>Therapie des Lokalrezidivs</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Identisch zu G-BA 2011 (siehe unten).</li></ul> <p>- <i>Therapie bei metastasierten Erkrankungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eine endokrine Therapie ist meist bei positivem Hormonrezeptorstatus zu empfehlen.</li><li>• Eine Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation und des Therapieziels in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei negativem Rezeptorstatus, hormonresistentem Brustkrebs, schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden. In diesen Situationen kann eine Chemotherapie trotz ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität erhöhen.</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Therapie mit Bisphosphonaten ist bei Patientinnen mit Knochenmetastasen indiziert.</li> <li>• Bei standardisierter immunhistologisch oder molekularbiologisch geprüfter Positivität für HER2/neu soll die Ärztin/der Arzt prüfen, ob die betroffene Patientin im Einzelfall vom Einsatz einer Antikörpertherapie mit Trastuzumab, in der Regel in Kombination mit einer geprüften Chemotherapie, profitieren kann.</li> </ul>
<p><b>G-BA</b> Beschluss zur Aktualisierung von DMP Brustkrebs vom <b>17.3.2011</b></p>	<p><i>Vorgehen bei Sonderformen des Brustkrebses</i></p> <p><i>- Lokal fortgeschrittener Brustkrebs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Essentielle Bestandteile der Therapie des inflammatorischen und/oder primär inoperablen Brustkrebses sind die systemische Therapie, Sekundäroperation und die Strahlentherapie. Die therapeutische Sequenz wird durch die individuellen Gegebenheiten festgelegt.</li> </ul> <p><i>Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen</i></p> <p><i>- Therapie des Lokalrezidivs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Therapie intramammärer Rezidive besteht in der Regel in einer operativen Intervention. Die Mastektomie erzielt hierbei die beste Tumorkontrolle.</li> <li>• Ein Thoraxwandrezidiv ist nach Möglichkeit operativ vollständig zu entfernen.</li> <li>• Bei lokoregionärem Rezidiv nach Mastektomie sollte eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden, sofern es auf Grund der bisherigen Strahlenbelastung vertretbar ist. Darüber hinaus soll ergänzend die Notwendigkeit und Möglichkeit zusätzlicher Behandlungen (<u>systemische</u> endokrine und/oder chemotherapeutische Behandlungsverfahren) geprüft werden.</li> </ul> <p><i>- Therapie bei metastasierten Erkrankungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine endokrine Therapie ist bei positivem Hormonrezeptorstatus zu empfehlen.</li> <li>• Eine Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung der individuellen Risikosituation und des Therapieziels in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei negativem Rezeptorstatus, Resistenz auf eine endokrine Therapie, schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden. In diesen Situationen kann eine Chemotherapie trotz ihrer Nebenwirkungen die Lebensqualität erhöhen.</li> <li>• Eine Therapie mit Bisphosphonaten ist bei Patientinnen mit Knochenmetastasen indiziert. Bei Schmerzen, Frakturgefahr oder drohenden bzw. bereits bestehenden neurologischen Ausfällen in Folge von Knochenmetastasen kann zusätzlich eine lokale Therapie (Strahlentherapie, Operation) indiziert sein.</li> <li>• Bei standardisierter immunhistologisch oder molekularbiologisch geprüfter Positivität für HER2/neu besteht die Indikation einer zielgerichteten Therapie gegen HER2/neu.</li> </ul>
<p><b>IQWiG</b> Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs <b>2008</b></p>	<p><i>Lokal fortgeschrittener Brustkrebs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Leitlinien (AGO, DEGRO, SIGN) machen Aussagen zu lokal fortgeschrittenem Brustkrebs. Die Empfehlungen dieser Leitlinien stimmen mit den Empfehlungen des DMP 2005 überein, in denen die systemische Therapie, die Sekundäroperation und die Strahlentherapie als essenzielle Therapiebestandteile beschrieben werden.</li> <li>• Die AGO-Leitlinie empfiehlt bei inoperablem lokalem Thoraxwandrezidiv mit positivem Her2-Status uneingeschränkt die Therapie mit Trastuzumab (LoE 1b, GoR A, ++). Ebenso wird für alle Patientinnen eine Chemotherapie bei nicht im Gesunden resezierbarem Brustwandrezidiv empfohlen (LoE 2b, GoR B, ++). Bei hormonrezeptorpositiven Patientinnen wird nach Brustwandrezidiv grundsätzlich eine endokrine Therapie empfohlen (LoE 2b, GoR B, ++). (Anmerkung FBMed: Siehe überarbeitete Angaben in der AGO Leitlinie 2012)</li> </ul> <p><i>Fernmetastasen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen aus 5 Leitlinien extrahiert (AGO, CCO-G, FNCLCC, NBCC TR, SIGN). Alle beinhalten Empfehlungen zur systemischen Therapie von Fernmetastasen.</li> <li>• In 4 Leitlinien wird Trastuzumab als eine generelle Therapieoption bei Her2-</li> </ul>

	<p>positiven Patientinnen mit Fernmetastasen beschrieben (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; FNCLCC: LoE 2, NBCC TR: LoE II; SIGN: LoE 1+, 2+).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Als Monosubstanzen zur Chemotherapie in der metastasierten Situation werden in der AGO-Leitlinie und in der SIGN-Leitlinie mit dem höchsten Evidenzgrad Taxane (AGO: LoE 1a, GoR A, ++; SIGN: LoE 1++, GoR A) genannt.</li> <li>• Ebenfalls uneingeschränkt werden von der AGO-Leitlinie Anthrazykline als erste einzusetzende Monosubstanz empfohlen (LoE 1b, GoR A, ++).</li> <li>• In der SIGN-Leitlinie werden darüber hinaus Vinorelbin und Capecitabine (LoE 1+, GoR A) empfohlen.</li> <li>• In der CCO-G-Leitlinie wird Gemcitabin kombiniert mit Taxanen primär oder nach vorausgegangener Anthrazyklintherapie (LoE randomized controlled trials and phase II trial data) empfohlen. Eine Gemcitabin-Monotherapie oder eine Kombination von Gemcitabin mit einem Taxan statt einer indizierten anthrazyklinhaltigen Therapie als First-line-Therapie wird jedoch ausdrücklich nicht empfohlen.</li> <li>• Die AGO-Leitlinie vergibt für den Einsatz von Vinorelbin als erste Monosubstanz nur einen Evidenzgrad von 3b, empfiehlt die Substanz aber entsprechend der SIGN-Leitlinie uneingeschränkt (GoR B, ++).</li> <li>• Die Leitlinie gibt weitere detaillierte Empfehlungen zu Polychemotherapien als First-line-Substanzen und nach entsprechender vorausgegangener Therapie. Unter diesen wird die Kombination eines Anthrazyklins mit einem Taxan in der First-line-Therapie uneingeschränkt empfohlen (LoE 1b, GoR A, ++).</li> <li>• Bei Zustand nach adjuvanter Anthrazyklintherapie wird die Kombination eines Taxans mit Gemcitabin empfohlen (LoE 2b, GoR B, ++). Dies entspricht den Empfehlungen der CCO-G-Leitlinie.</li> <li>• Als Second-line-Substanz wird in der AGO-Leitlinie Capecitabin uneingeschränkt empfohlen (LoE 2b, GoR B, ++), gleichzeitig wird grundsätzlich die Teilnahme an Studien empfohlen.</li> </ul>
--	---

<b>Cochrane Reviews</b>	
<p><b>Butters</b> <u>Addition</u> of drug/s to a <u>chemotherapy</u> regimen for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2010</b>, Issue 11.</p>	<p>Auswirkungen der Ergänzung einer Chemotherapie (bestehend aus mind. 2 Wirkstoffen) durch einen weiteren Wirkstoff bei metastasierten Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine stat. signifikante Differenz beim Gesamtüberleben (HR 0,96; 95% KI 0,87 bis 1,07, p = 0,47) und bei der Zeit zur Progression (HR 0,93; 95% KI 0,81 bis 1,07, p = 0,31). Keine signifikante Heterogenität der Ergebnisse.</li> <li>• Signifikante Vorteile der Ergänzung bei der Gesamt-Response-Rate (OR 1,21, 95% KI 1,01 bis 1,44, p = 0,04) bei einer sign. Heterogenität.</li> </ul>
<p><b>Carrick</b> <u>Single agent</u> versus <u>combination chemotherapy</u> for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2009</b>, Issue 2.</p>	<p>Vergleich zwischen einer Mono-Chemotherapie vs. Kombinationschemotherapie bei metastasierten Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für die Kombinationstherapien (HR 0,88; 95% KI 0,83-0,93, p&lt;0,00001; keine sign. Heterogenität)</li> <li>• Stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für alle Kombinationstherapien vs. Taxane (HR 0,82; 95% KI 0,75-0,89, p&lt;0,00001)</li> <li>• Kein stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für alle Kombinationstherapien vs. Anthrazykline (HR 0,94; 95% KI 0,86-1,02, p=0,15).</li> <li>• Stat. sign. höhere Toxizität bei Kombinationstherapie.</li> <li>• Keine Aussagen möglich zum Vergleich zwischen der Kombinationstherapie und einer sequentiellen Therapie.</li> </ul>
<p><b>Carrick</b> <u>Platinum</u> containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2004</b>, Issue 2.</p>	<p>Platin-haltige Chemotherapien vs. andere Chemotherapien bei metastasierten Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein stat. sign. Differenzen beim Gesamtüberleben (HR 1,00; 95% KI 0,88 bis 1,15, p=0,96) mit geringer Heterogen.</li> <li>• Kein stat. sign. Differenzen bei der Zeit zur Progression (HR 1,06; 95% KI 0,95 bis 1,19, p=0,31) mit sign. Heterogen..</li> <li>• Stat. sign. Vorteil bei der Gesamt-Response-Rate (OR 1,47; KI 95% 1,23 bis</li> </ul>



	<p>1,76, p=0,0001) mit sign. Heterogenität.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. sign. höhere Toxizität bei Platin-haltigen Chemotherapien</li> </ul>
<p><b>Gheri</b>  <u>Taxane</u> containing regimens for metastatic breast cancer.  Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2005</b>, Issue 2. Art. No.: CD003366</p> <p>auch: <b>Gheri D. A</b> systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Br J Cancer <b>2005</b>; 93 (3): 293-301</p>	<p>Taxan-haltige Chemotherapien vs. andere Chemotherapien bei metastasierten Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für Taxan-haltige Chemotherapien (HR 0,93; 95% KI 0,86 bis 1,00, p=0,05), keine sign. Heterogenität.</li> <li>• Stat. sign. Vorteil bei Zeit zur Progression für Taxan-haltige Chemotherapien (HR 0,92; 95% KI 0,85 bis 0,99, p=0,02) bei sign. hoher Heterogenität.</li> <li>• Stat. sign. Vorteil bei der Gesamt-Response-Rate für Taxan-haltige Chemotherapien (OR 1,34, 95% KI 1,18 bis 1,52, p&lt;0,00001) bei sign. hoher Heterogenität.</li> </ul>
<p><b>Lord</b>  <u>Antitumour antibiotic</u> containing regimens for metastatic breast cancer.  Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2004</b>, Issue 4.</p> <p>(Update <b>2006</b>)</p>	<p>Antibiotische Chemotherapien (Anthrazyklin, Anthracendion oder andere) vs. andere Chemotherapien bei metastasierten Tumoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein stat. sign. Differenzen beim Gesamtüberleben für die antibiotische Chemotherapie vs. andere Chemotherapien (HR 0,96; 95% KI 0,90 bis 1,02) sowie Anthrazyklin-haltige vs. nicht-antibiotische Chemotherapien (HR 0,97; 95% KI 0,91-1,04), keine sign. Heterogenität.</li> <li>• Stat. sign. Vorteil im Gesamtüberleben für Anthrazyklin-haltige vs. andere Chemotherapien (HR 0,88; 95% KI 0,78-0,99, p=0,028) bei hochwertigen Studien.</li> <li>• Hierbei stat. sign. Vorteil im Gesamtüberleben für Anthrazyklin als Ersatz für Methotrexat oder Methotrexat+Fluorouracil+Vincristin in CMF- (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil) oder CMFVP-Chemotherapien (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil, Vincristin, Prednison), (HR 0,86; 95% KI 0,75-0,98, p=0,028)</li> <li>• Stat. sign. Vorteil bei Zeit zur Progression bei Zytostatika-haltigen Therapien (HR 0,84; 95% KI 0,77 bis 0,91) bei sign. hoher Heterogenität.</li> <li>• Stat. sign. Vorteil bei der Tumor-Response-Rate (OR 1,33; 95% KI 1,21 bis 1,48) bei sign. hoher Heterogenität.</li> </ul>
<p><b>Wagner et al.</b> Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2012</b>, Issue 7.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vier Studien (2886 Patienten) wurden eingeschlossen, in welchen die Effekte von Chemotherapien mit versus ohne Bevacizumab bei metastasierendem Brustkrebs verglichen wurden (auch Patienten mit Lokalrezidiv eingeschlossen)</li> <li>• Der zusätzliche Einsatz von Bevacizumab wirkt sich signifikant positiv auf das PFS (HR 0,67; 95% CI 0,61 bis 0,73) sowohl in der first-line, als auch in der second-line Therapie, und auf die Ansprechrate (OR 1,96; 95% CI 1,64 bis 2,34) aus, bei einer moderaten Heterogenität.</li> <li>• Kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben</li> <li>• Der Patientennutzen, der aus der Zusatzbehandlung mit Bevacizumab abzuleiten ist, ist gering und abhängig von der Art der Chemotherapie. Keine Auswirkung auf Patientenrelevante Endpunkte kann nachgewiesen werden (Gesamtüberleben, Lebensqualität).</li> </ul>
<b>Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte</b>	
<b>Nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und/oder Taxan</b>	
<p><b>Jassem</b>  The clinical efficacy of <u>cytotoxic agents</u> in locally advanced or metastatic breast cancer patients <u>pretreated with an</u></p>	<p>Eingeschlossen: 4 RCTs (Vinorelbin vs. Gemcitabin+Vinorelbin; Capecitabin+Bevicizumab vs. Capecitabin; liposom. Doxorubizin vs. Vinorelbin oder Mitomycin+Vinblastin; Oxaliplatin+Fluorouacil) 1 retrospektive Fall-Kontroll-Studie (Vinorelbin vs. Capecitabin oder Vinorelbin+Capecitabin).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine statistisch signifikanten Unterschiede beim Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben aus RCTs (Ausnahme 1 RCT mit stat.</li> </ul>

<p><u>anthracycline and a taxane:</u> a systematic review. Eur J Cancer. <b>2009</b> Nov;45(16):2749-58</p>	<p>signifikanten Vorteil beim PFS für Gemcitabin+Vinorelbin vs. Vinorelbin Monotherapie: mediales PFS 6 Monate vs. 4 Monate (p = 0,0028)).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. signifikanter Vorteil in der Gesamt-Response-Rate zugunsten von Capecitabin+Bevacizumab vs. Capecitabin (19,8% vs. 9,1%; p = 0,001) in einem RCT.</li> <li>• Stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben zwischen Vinorelbin (3,4 Monate) vs. Capecitabin (6,1 Monate, HR 0,46, p=0,001) und vs. Vinorelbin+Capecitabin (12,7 Monate, HR 0,37, p=0,001) in der retrospektiven Studie. Kein sign. Unterschied zwischen Capecitabin vs. Vinorelbin+Capecitabin.</li> <li>• Keine stat. sign. Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Responseudauer.</li> </ul>
<p><b>Moreno-Aspitia</b> <u>Anthracycline- and/or taxane-resistant breast cancer:</u> results of a literature review to determine the clinical challenges and current treatment trends. Clin Ther. <b>2009</b> Aug;31(8):1619-40.</p>	<p>Eingeschlossen: 16 Studien der Phase II oder III (Ergebnisse zu Ixabepilon hier nicht übernommen).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Capecitabin: 2 Phase II Studien ohne Vergleichsarm eingeschlossen (Studie 1: Gesamt-Response-Rate 20% (95% KI, 14%–28%); Zeit zur Progression: 3,1 Mon.; Gesamtüberleben: 12,8 Mon.; Studie 2: Gesamt-Response-Rate 26% (95% KI, 15,7%–35,6%); Zeit zur Progression: 3,2 Mon. (95% KI 2,3-4,3); Gesamtüberleben: 12,2 Mon. 95% KI 8,0-15,3)</li> <li>• Gemcitabin: 1 offenes RCT nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin zeigt stat. signifikante Vorteile von Gemcitabin+Paclitaxel vs. Paclitaxel bei Gesamtüberleben (18,6 Monate vs. 15,8 Monate, p&lt;0,049), Zeit zur Progression (6,1 Monate vs. 4 Monate, p&lt;0,001), Gesamt-Response-Rate (41,4% vs. 26,2%, p&lt;0,001).</li> <li>• Paclitaxel-Albumin: 1 offenes RCT nach Vorbehandlung mit Anthrazyklin zeigt stat. signifikante Vorteile von Paclitaxel-Albumin vs. Paclitaxel bei Gesamt-Response-Rate (33% vs. 19%, p=0,001) und Zeit zur Progression (23 vs. 16,9 Wochen, p=0,006).</li> <li>• Vinorelbin (zusätzliche Diskussion, keine US-Zulassung): keine RCTs zur Monotherapie genannt (Gesamtüberleben in zwei einarmigen Studien zwischen 6 und 8,1 Monaten (Median) nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und Taxan), 1 RCT zeigt keine stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben zw. Vinorelbin und Vinorelbin+Gemcitabin.</li> </ul>
<p><b>Jones</b> Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of <u>capecitabine</u> (Xeloda) for locally advanced and/or metastatic breast cancer. Health Technology Assessment <b>2004</b>; Vol. 8: No. 5</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Ergebnisse vorliegender Studie (unkontrollierte Phase II-Studien und Beobachtungsstudien) deuten auf einen Effekt der Capecitabin-Monotherapie (Medianes Gesamtüberleben zwischen 8,1 und 15,2 Monaten) nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und Taxan. Keine validen Schlussfolgerungen möglich, da keine RCTs zur Capecitabin-Monotherapie vorliegen.</li> <li>• Capecitabin+Docetaxel ist der Behandlung mit Docetaxel (1 RCT) beim Gesamtüberleben (14,5 vs. 11,5 Monate; HR=0,775, 95% KI 0,634-0,947) und bei der Zeit zur Progression (6,1 vs. 4,2 Monate; HR=0,652, 95% KI 0,545-0,780) signifikant überlegen.</li> </ul>
<p><b>Cancer Care Ontario (CCO), Breast Cancer Disease Site Group</b> <u>Vinorelbine</u> in Stage IV Breast Cancer. Evidence Summary #1-4. <b>2003</b></p>	<p>Vinorelbin als Second-line-Therapie in metastasierten Tumoren. Eingeschlossen: 3 RCTs (Phase III) und 13 Phase II Studien. Ergebnisse aus RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. sign. Vorteil im Gesamtüberleben für Vinorelbin vs. Melphalan nach Anthrazyklin-Vorbehandlung (Median: 35 vs. 31 Wochen, p=0,034, aus 1 RCT).</li> <li>• Keine stat. sign. Differenzen im Gesamtüberleben zw. Vinorelbin+Doxorubicin vs. Doxorubicin (1 RCT)</li> <li>• Keine stat. sign. Differenzen im Gesamtüberleben zw. Vinorelbin+Fluorouracil vs. Docetaxel (1 RCT)</li> <li>• Keine stat. sign. Differenzen bei Response zw. Vinorelbin vs. Fluorouracil+Leucovorin vs. Fluorouracil+Mitoxantron</li> <li>• Fazit der Autoren: Vinorelbin ist eine akzeptable Option in der Second-line-Therapie oder späteren Therapien bei metastasierten Tumoren.</li> </ul>

<p><b>Oostendorp et al.</b></p> <p>Efficacy and safety of <u>palliative chemotherapy</u> for patients with advanced breast cancer <u>pretreated with anthracyclines and taxanes</u>: a systematic review.</p> <p>Lancet Oncol <b>2011</b>; 12 (11): 1053-61.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematischer Review zur palliativen Chemotherapie nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und Taxan (22 Phase II und III Studien eingeschlossen, davon 10 zu Capecitabin, 9 zu Vinorelbin, 3 zu Gemcitabin und 1 zum liposom. Doxorubicin) (Anmerkung FBMed: es wurden auch einarmige Studien eingeschlossen).</li> <li>• Fazit der Autoren: Capecitabin und Vinorelbin sind unter den untersuchten Wirkstoffen die wirksamsten. Es nur limitierte Evidenz für die Wirksamkeit von Gemcitabin und lip. Doxorubicin.</li> </ul>
<p><b>Qi WX et al.</b> Comparison between doublet agents versus single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: A meta-analysis of four phase III trials. Breast <b>2012</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorteil der Kombinationschemotherapie bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs, die mit Anthracycline und Taxan behandelt wurden.</li> <li>• 4 Studien (2373 Patienten) wurden eingeschlossen. Es zeigt sich ein signifikanter Vorteil im PFS (HR: 0,79, CI: 0,72 bis 0,86; p=0.000) und der Ansprechrate (RR: 1,47; CI: 1,13 bis 1,91; p&lt;0.004) in der Gruppe mit Kombinationschemotherapie.</li> <li>• Kein signifikanter Effekt kann im Gesamtüberleben gezeigt werden.</li> <li>• Die Subgruppenanalyse favorisiert die Capecitabin basierte Kombinationschemotherapie (PFS: HR 0,77; CI: 0.70 bis 0.86; p&lt;0.000; Ansprechrate: RR: 1,65; CI: 1,06 bis 2,56; p&lt;0.026). Bei der Gemcitabin basierten Kombinationschemotherapie ergibt sich kein klinischer Vorteil.</li> <li>• In der Kombinationschemotherapiegruppe liegen statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse vor (Anämie, Neutropenie, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen).</li> <li>• Die Bedeutung der Kombinationschemotherapie bleibt vor dem Hintergrund der Ergebnisse der Metaanalyse unklar.</li> </ul>
<b>Sonstige Chemotherapien</b>	
<p><b>Belfiglio et al.</b></p> <p>Meta-analysis of phase III trials of <u>docetaxel alone or in combination</u> with chemotherapy in metastatic breast cancer.</p> <p>J Cancer Res Clin Oncol <b>2012</b>; 138 (2): 221-9.</p>	<p>Systematischer Review mit einer Meta-Analyse aus 3 RCTs zum Vergleich Docetaxel Monotherapie vs. Docetaxel als Kombi-Chemotherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein stat. signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (RR: 0,92, KI 95%: 0,73–1,16; p=0,48, I<sup>2</sup>=57%)</li> <li>• stat. signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie bei Time-to-Progress (RR: 0,66, KI 95%: 0,58–0,74; p≤0,0001, I<sup>2</sup>=0%)</li> <li>• kein stat. sign. Unterschied bei Overall Response Rate (RR: 1,22, KI 95%: 0,96–1,56; p=0,10, I<sup>2</sup>=61%)</li> </ul>
<p><b>Bria</b></p> <p>Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. Cancer <b>2005</b>; 103 (4): 672-9</p>	<p>Taxane+Anthracycline vs. Anthracycline ohne Taxane Eingeschlossen: 7 RCTs in einer Meta-Analyse (2 unterschiedliche Berechnungsmethoden)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein stat. sign. Vorteil im Gesamtüberleben für Taxane+Anthracycline vs. Anthracyklin-basierte Chemotherapien in der First-line Behandlung.</li> <li>• Unklares Ergebnis bei der Zeit zur Progression je nach Methode RR 1,10 (95% KI 1,00-1,21, p=0,05) bzw. RR 1,06 (95% KI 0,99-1,13, p=0,07)</li> <li>• Stat. sign. Vorteil bei der Gesamt-Response-Rate für Taxane+Anthracycline mit RR 1,21 (95% KI 1,10-1,32, p = 0,001) bzw. RR 1.21 (95% KI 1,12-1,30, p=0,001).</li> </ul>
<p><b>Piccart-Gebhart</b></p> <p><u>Taxanes</u> alone or in combination with <u>anthracyclines</u> as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol <b>2008</b>; 26 (12):</p>	<p>Eingeschlossen: 11 RCTs zur First-line-Behandlung metastasierter Tumore.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein stat. sign. Unterschied zwischen Taxan- und Anthracyklin-Monotherapie in der Response-Rate (Nonresponse OR 1,29; 95% KI 0,99-1,70, p=0,063).</li> <li>• Kein stat. sign. Unterschied zwischen Taxan- und Anthracyklin-Monotherapie im Gesamtüberleben HR 1,01 (95% KI 0,88-1,16, p =0,90).</li> <li>• Stat. sign. Vorteil für Anthracyklin-Monotherapie vs. Taxane im PFS mit HR</li> </ul>

1980-6.	1,19 (95% KI 1,04-1,36, p =0,011), sign. erhöhte Heterogenität.
<b>Wilcken</b> <u>Chemotherapy</u> in metastatic breast cancer: A summary of all randomised trials reported 2000-2007. Eur J Cancer. <b>2008</b> Oct; 44 (15): 2218-25	Chemotherapie bei metastasierten Tumoren. Eingeschlossen: 63 RCTs (mit je N>150). <i>8 Studien mit sign. Differenzen im Gesamtüberleben</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epirubicin vs. Gemcitabin: 19,1 vs. 11,8 Monate, p=0,0004</li> <li>• Docetaxel+Capecitabin vs. Docetaxel: 14,5 vs. 11,5 Monate, p=0,0126</li> <li>• Doxorubicin+Paclitaxel vs. Fluorouracil+Doxorubicin+Cyclophosphamid: 23,3 vs. 18,3 Monate, p=0,013</li> <li>• Paclitaxel+Gemcitabin vs. Paclitaxel: 18,5 vs. 15,8 Monate, p=0,018</li> <li>• Docetaxel+Doxerubicin vs. Fluorouracil+Doxorubicin+Cyclophosphamid: 22,6 vs. 16,2 Monate, p=0,019</li> <li>• Capecitabin vs. Fluorouracil+Methothrexit+Cyclophosphamid: 22,0 vs. 18,0 Monate, p=0,02</li> <li>• Docetaxel vs. Paclitaxel: 15,4 vs. 12,7 Monate, p=0,03</li> <li>• Etoposid+Ciplatin vs. Paclitaxel: 14,0 vs. 9,5 Monate, p=0,039</li> </ul> Keine sign. Differenzen zw. der sequentiellen Therapie und Poly-Chemotherapie (aus 3 RCTs).
<b>Mathis et al.</b> <u>Eribulin</u> (Halaven) as third- or late- line mono-therapy for advanced/metastatic breast cancer (Structured abstract).  Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA) <b>2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung des Berichts: "The EMBRACE trial [18] demonstrated a significant improvement in OS for eribulin, but also high toxicity. The trial has some methodological weaknesses which might undermine the robustness of the results. In addition, against the clinical benefit obtained with eribulin, it should be clarified if this important advantage is sufficient and adequate to offset the adverse events that were often serious and more frequent. Finally, to date, the lack of data on the QoL makes even more difficult the evaluation of the true clinic advantage following treatment with eribulin"</li> <li>• Anmerkung FBMed: Weitere Inhalte nicht im Detail überommen, da „third- or late- line“ Therapie.</li> </ul>
<b>Xu et al.</b>  A literature-based meta-analysis <u>taxane-based doublet versus single-agent taxane chemotherapy</u> in patients with advanced breast cancer.  J Cancer Res Clin Oncol <b>2011</b> ; 137 (6): 1005-13.	Systematischer Review mit einer Meta-Analyse aus 4 RCTs zur dualen Taxan-basierten Kombi-Chemotherapie vs. Taxan Monochemotherapie. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistisch signifikanter Vorteil für die duale Taxan-Therapie bei PFS (RR 1,33, KI 95%: 1,02-1,75, p=0,039) und Partial Response (RR 1,43, KI 95%: 1,10-1,86, p=0,008).</li> <li>• Overall Response Rate und das Gesamtüberleben nach 1 Jahr waren nicht statistisch signifikant</li> </ul>
<b>Bevacizumab</b>	
<b>Cortes et al.</b>  Adverse events risk associated with <u>bevacizumab</u> addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis.  Ann Oncol <b>2011</b> ;	Systematischer Review mit einer Meta-Analyse aus 5 RCTs zu unerwünschten Ereignissen bei Bavacizumab-Behandlung mit oder ohne zusätzliche Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem oder rezidiviertem Brustkrebs <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Bavacizumab zeigt ein statistisch signifikant höheres Risiko für Proteinurie (OR = 27,68, p&lt;0,0001), Hypertonie (OR = 12,76, p=0,001), linksventrikuläre Dysfunktion (OR = 2,25, p=0,017) und Blutungsereignisse (OR = 4,07, p=0,006).</li> <li>• Keine statistisch signifikanten Differenzen wurden bei folgenden unerwünschten Ereignissen festgestellt: gastrointestinale Perforation, vaskuläre Ereignisse, fatale Ereignisse oder febrile Neutropenie.</li> </ul>
<b>Cuppone et al.</b>  Magnitude of risks and benefits of the addition of	Systematischer Review mit einer Meta-Analyse und einer Meta-Regression-Analyse aus 5 RCTs zur Wirksamkeit und zu unerwünschten Ereignissen der Bevacizumab-Behandlung. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben für Bevacizumab vs. keine</li> </ul>

<p><u>bevacizumab</u> to chemotherapy for advanced breast cancer patients: Meta-regression analysis of randomized trials.</p> <p>J Exp Clin Cancer Res <b>2011</b>; 30:54.</p>	<p>Bevacizumab-Behandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. sign. Vorteil beim PFS für Bevacizumab (HR 0,68, <math>p &lt; 0,0001</math>) nur für First-line-Behandlung.</li> <li>• Behandlung mit Bevacizumab zeigt ein statistisch signifikant höheres Risiko für Hypertonie, Proteinurie, Neurotoxizität, febrile Neutropenie und Blutungen.</li> </ul>
<p><b>Lee</b> <u>Bevacizumab</u> for salvage treatment of metastatic breast cancer: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Invest New Drugs <b>2011</b>; 29 (1): 182-8.</p>	<p>Meta-Analyse zu Bevacizumab bei metastasierten Tumoren. Eingeschlossen: 4 RCTs (davon 2 als Abstracts). 3 RCTs zu First-line-Therapie, 1 RCT zu vorbehandelten Patientinnen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben für Bevacizumab vs. keine Bevacizumab-Behandlung (HR 0,92; 95% KI 0,82-1,03, <math>p = 0,15</math>, <math>I^2 = 67,1\%</math>).</li> <li>• Grenzwertig stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben für die Subgruppenanalyse der First-line-Behandlung (HR 0,88; 95% KI 0,77-1,0, <math>p = 0,048</math>, <math>I^2 = 0\%</math>).</li> </ul>
<p><b>Mackey et al.</b></p> <p>Controlling angiogenesis in breast cancer: A systematic review of <u>anti-angiogenic</u> trials.</p> <p>Cancer Treat Rev <b>2012</b></p>	<p>Systematischer Review zu Antiangiogenese-basierten Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Ergebnisse „Phase III trials in advanced BC have demonstrated a reduction in the risk of disease progression (22–52%), improved response rates and net improvements in progression-free survival of 1.2 to 5.5 months, but no significant improvements in overall survival with the addition of bevacizumab to chemotherapy.“</li> </ul>
<p><b>Rossari et al.</b> Bevacizumab and Breast Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Phase III Studies and a Critical Reappraisal of Available Evidence. Journal of Oncology <b>2012</b>; doi:10.1155/2012/417673</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Studien (2.695 Patienten) wurden aufgenommen</li> <li>• Bevacizumab in Kombination mit einer Chemotherapie in der First-Line-Behandlung von metastasierendem Brustkrebs verbessert signifikant die Responderate (odds ratio: 1.81; 95% CI, 1.53–2.14) und PFS (HR = 0.70; 95% CI, 0.57–0.86) im Vergleich zu einer Chemotherapie ohne Bevacizumab</li> <li>• Für das Gesamtüberleben kann kein signifikanter Vorteil nachgewiesen werden</li> </ul>
<p><b>Valachis</b> <u>Bevacizumab</u> in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Breast Cancer Res Treat. <b>2010</b> Jul;122(1):1-7</p>	<p>Meta-Analyse zur Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab in metastasierten Tumoren. Eingeschlossen: 5 RCTs (davon 2 als Abstracts).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für die Addition der Chemotherapie um Bevacizumab (HR 0,90; 95% KI 0,80-1,03, <math>p = 0,119</math>).</li> <li>• Stat. sign. Vorteil beim PFS (HR 0,70; 95% KI 0,60-0,82, <math>p &lt; 0,001</math>, bei sign. hoher Heterogenität) für Bevacizumab. Keine Heterogenität in der Subgruppe der Studien mit Bevacizumab+Taxan vs. Taxan. Kein sign. Ergebnis in der Subgruppe Bevacizumab+Capecitabin vs. Capecitabin.</li> <li>• Stat. sign. Vorteil bei der Response-Rate (RR 1,26; 95% KI 1,17-1,37, <math>p &lt; 0,001</math>) für Bevacizumab.</li> </ul>
<b>Lapatinib</b>	
<p><b>Amir</b> <u>Lapatinib</u> and HER2 status: results of a meta-analysis of randomized phase III trials in metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev <b>2010</b>; 36 (5):410-5</p>	<p>Meta-Analyse zu Chemo- oder Hormontherapie mit Lapatinib vs. ohne Lapatinib bei metastasierten Tumoren. Eingeschlossen: 3 RCTs.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. sign. Vorteil für eine Lapatinib-Behandlung beim Gesamtüberleben (HR 0,80; 95% KI 0,67-0,97, <math>p = 0,02</math>). Der Gesamteffekt ist in der Subgruppenanalyse auf die Fälle mit HER2/Neu-positiven Tumoren zurückzuführen.</li> </ul>
<p><b>Comite d'Avaluacio de Medicaments d'Utilitzacio Hospitalaria (CAMUH).</b></p>	<p>HTA-Bericht zu Lapatinib mit 2 eingeschlossenen RCTs (EGF100151, EGF30008).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlussfolgerungen der Autoren: „The combination of lapatinib with capecitabine and letrozole was more efficacious than capecitabine and letrozole in each of the studied indications in terms of time until progression</li> </ul>

<p><u>Lapatinib</u> (Tyverb) for the treatment of metastatic breast cancer.</p> <p>Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ) - formerly CAHTA <b>2011</b></p>	<p>and PFS, depending on the indication. Lapatinib is generally well-tolerated. However, diarrhea and skin rash are common”</p>
<p><b>Riera</b> <u>Lapatinib</u> for treatment of advanced or metastasized breast cancer: systematic review. Sao Paulo Med J. <b>2009</b> Sep;127(5):295-301.</p>	<p>Lapatinib in der First- oder Second-line-Therapie. Eingeschlossen: 1 RCT nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin, Taxan und Trastuzumab in der First-line-Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stat. sign. Vorteil für Capecitabin+Lapatinib vs. Capecitabin in der Zeit zur Progression (Mittelwert 8,4 vs. 4,4 Monate, p&lt;0,001)</li> <li>• Keine sign. Differenz im Gesamtüberleben zwischen Capecitabin+Lapatinib vs. Capecitabin</li> </ul>
<p><b>Jones.</b> <u>Lapatinib</u> for the treatment of HER2-overexpressing breast cancer. Health Technol Assess <b>2009</b>; 13 Suppl 3 1-6.</p>	<p>Teil des NICE-STA zu Lapatinib. Eingeschlossen: 1 RCT zu Lapatinib+Capecitabin vs. Capecitabin.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben zwischen Lapatinib+Capecitabin vs. Capecitabin (Median 67,7 v. 66,6 Wochen, HR 0,78; 95% KI 0,55-1,12, p=0,177).</li> <li>• Stat. sign. Differenz in der Zeit zur Progression zugunsten von Lapatinib+Capecitabin (Median 27,1 v. 18,6 Wochen, HR 0,57; 95% KI 0,43-0,77, p=0,00013).</li> <li>• Stat. sign. Differenz im PFS zugunsten von Lapatinib+Capecitabin (Median 27,1 v. 17,6 Wochen, HR 0,55; 95% KI 0,41-0,74, p=0,000033).</li> </ul>
<b>Trastuzumab</b>	
<p><b>Chen et al.</b></p> <p>Risk of cardiac dysfunction with <u>trastuzumab</u> in breast cancer patients: a meta-analysis.</p> <p>Cancer Treat Rev <b>2011</b>; 37 (4): 312-20.</p>	<p>Systematischer Review mit einer Meta-Analyse aus 10 RCTs zur kardialen Dysfunktion bei Trastuzumab-Behandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stat. signifikant höheres Risiko einer Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Trastuzumab (RR=2,13, KI 95%: 1,31-3,49, p=0,003)</li> <li>• stat. signifikant höheres Risiko kongestiver Herzinsuffizienz bei Trastuzumab (RR=4,19, KI 95%: 2,73-6,42, p&lt;0,00001)</li> <li>• Das höhere Risiko einer Herzinsuffizienz war statistisch signifikant in der Subgruppe der Patientinnen mit einer Anthrazyklin-Therapie, jedoch nicht bei Patientinnen mit einer Nicht-Anthrazyklin-Therapie.</li> </ul>
<p><b>Harris et al.</b></p> <p>The efficacy of <u>HER2-targeted agents</u> in metastatic breast cancer: a meta-analysis.</p> <p>Ann Oncol <b>2011</b>; 22 (6): 1308-17.</p>	<p>Systematischer Review mit einer Meta-Analyse aus 8 RCTs zur Wirksamkeit von Trastuzumab und Lapatinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Addition von HER-2-spezifischen Wirkstoffen zur Standardbehandlung zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben mit HR 0,78 (KI 95%: 0,67-0,91; aus 5 RCTs).</li> </ul>

<b>Leitlinien</b>	
<p><b>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Kommission Mamma.</b> Chemotherapie bei metastasiertem</p>	<p><u>Loko-regionäres Rezidiv</u> <u>Ipsilaterales Rezidiv nach Brusterhaltender Therapie – lokale Behandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erneute Bestrahlung der Mamma (Brachytherapie, externe Bestrahlung) (LoE 3b GoR C / +/-)</li> </ul> <p><u>Ipsilaterales Rezidiv nach RO-Resektion – Systemische Therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endokrine Therapie bei endokrin verantwortlichen Tumoren nach patho-histologischer Re-Evaluation des Rezidivtumors (ER, PgR, HER2) (LoE 2b GoR B /</li> </ul>

<p>Mammakarzinom / Zielgerichtete Substanzen/Loko-regionäres Rezidiv.</p> <p>(Version 2012.1D)</p> <p>Ersetzt die ältere Fassung:  <b>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Kommission Mamma.</b>  Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom.  (Version 2011.1D)  <b>2011</b></p>	<p>++)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie (LoE 3b GoR C / +/-)</li> <li>• HER2-zielgerichtete Therapie bei HER2-überexprimierenden Tumoren (LoE 5 GoR D / +/-)</li> <li>• HER2-zielgerichtete Therapie bei HER2-überexprimierenden Tumoren mit Trastuzumab bei Trastuzumab-naiven Patientinnen (LoE 5 GoR D / +)</li> </ul> <p><u>Behandlungsoptionen Loko-regionäres rezidiv bei nicht kurativen Fällen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Topische Chemotherapie (Miltefosin) (LoE 3b GoR C / +)</li> <li>• Begleitende Radio-/Chemotherapie (LoE 3b GoR C / +)</li> <li>• Hyperthermie in Kombination mit Radiotherapie (LoE 1b GoR B / +/-)</li> <li>• Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie (LoE 4 GoR C / +/-)</li> <li>• intra-arterielle Chemotherapie (LoE 4 GoR C / +/-)</li> </ul> <p><u>Thoraxwand-Rezidiv nach Mastektomie / Axilläres Rezidiv Systemische Therapie</u></p> <p><u>Endokrine Therapie bei endokrin responsiblen Tumoren.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopause (LoE 2b, GoR B /++)</li> <li>• Prämenopause (LoE 4, GoR C /++)</li> </ul> <p><u>Chemotherapie (prä- oder postoperativ)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resezierbare endokrin nicht responsible Tumoren (LoE 3b, GoR C / +/-)</li> <li>• Resezierbare endokrin responsible Tumoren (LoE 5, GoR D / +/-)</li> <li>• Bei nicht resezierbaren Tumoren (LoE 2b, GoR B /++)</li> </ul> <p><u>Her2-zielgerichtete Therapie bei HER2 überexprimierenden Tumoren</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei resezierbaren Tumoren (LoE 5, GoR D / +/-)</li> <li>• Trastuzumab bei Trastuzumab-naiven Patienten (LoE 5, GoR D / +)</li> <li>• Bei nicht resezierbaren Tumoren (LoE 1b, GoR A /++)</li> </ul> <p><u>Zielgerichtete Substanzen</u></p> <p><u>Trastuzumab beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom als Monotherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nach zytostatischer Vorbehandlung (LoE 1b GoR A / ++)</li> <li>• als First-line Therapie (LoE 2b GoR B / +)</li> </ul> <p><u>als Kombinationstherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit Taxanen als First-line Therapie (LoE 1b GoR A / ++)</li> <li>• mit Paclitaxel/Carboplatin (LoE 1b GoR A / ++)</li> <li>• Vinorelbin als First-line Therapie (LoE 1b GoR B / ++)</li> <li>• mit Capecitabon/Docetaxel (LoE 1b GoR B / +)</li> <li>• andere zytotoxische Substanzen (LoE 2b GoR A / +)</li> <li>• in Kombination mit Aromataseinhibitoren (LoE 2b GoR B / +/-)</li> </ul> <p><u>als „treatment beyond progression“</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit Capecitabin (LoE 1b GoR B / +)</li> <li>• mit Lapatinib für schwer vorbehandelte Patienten (LoE 2b GoR B / +)</li> </ul> <p><u>Lapatinib beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit Paclitaxel als First-line (LoE 2b GoR B / +/-)</li> <li>• in Kombination mit Capecitabin ab Second-line (LoE 1b GoR B / +)</li> <li>• in Kombination mit Aromataseinhibitoren (LoE 2b GoR B / +)</li> </ul> <p><u>Bavacizumab beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom</u></p> <p><u>First-line in Kombination mit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel (wöchentlich) (LoE 1b GoR B / +)</li> <li>• Capecitabin (LoE 2b GoR B / +)</li> <li>• Anthrazyklinen (LoE 2b GoR B / +/-)</li> <li>• Nab-Paclitaxel (LoE 2b GoR B / +/-)</li> <li>• Docetaxel (dreiwöchentlich) (LoE 1b GoR B / +/-)</li> </ul> <p><u>Second-line in Kombination mit</u></p>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxanen (wöchentlich) (LoE 1b GoR B / +/-)</li> <li>• Capecitabin (LoE 1b GoR B / +/-)</li> <li>• Gemcitabin oder Vinorelbin (LoE 1b GoR B / -)</li> </ul> <p><i>Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms</i></p> <p><i>First-line Behandlung (nur Mono-Therapien in die Übersicht übernommen)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, liposom. Anthrazyklin (LoE 1b GoR A / ++)</li> <li>• Docetaxel, Paclitaxel (LoE 1b GoR A / ++)</li> <li>• Vinorelbin (LoE 3b GoR B / +)</li> <li>• Paclitaxel-Albumin (LoE 2b GoR B / +)</li> <li>• Capecitabin (LoE 2b GoR B / +)</li> </ul> <p><i>Nach Anthrazyklin-Vorbehandlung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel (LoE 1a GoR A / ++)</li> <li>• Paclitaxel (LoE 1a GoR A / ++)</li> <li>• Capecitabin (LoE 2b GoR B / ++)</li> <li>• Paclitaxel-Albumin (LoE 2b GoR B / +)</li> <li>• Peg-liposom. Doxorubicin (LoE 2b GoR B / +)</li> <li>• Vinorelbin (LoE 3b GoR B / +)</li> <li>• Docetaxel+Peg-liposom. Doxorubicin (LoE 1b GoR B / +/-)</li> <li>• Etoposid+Cisplatin (LoE 2b GoR B / +/-)</li> </ul> <p><i>Therapie nach Taxan- und Anthrazyklin-Vorbehandlung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Experimentelle Therapien in Studien (++)</li> <li>• Capecitabin (LoE 2b GoR B / ++)</li> <li>• Doxorubicin (peg-liposomales) (LoE 2b, GoR B / +)</li> <li>• Vinorelbin (LoE 2b, GoR B / +)</li> <li>• Gemcitabin+Vinorelbin (LoE 2b, GoR B / +/-)</li> <li>• Gemcitabin+Cisplatin/Carboplatin (LoE 2, GoR B / +/-)</li> <li>• Gemcitabin+Capecitabin (LoE 2b, GoR B / +/-)</li> <li>• Ixabepilon+Capecitabin (LoE 1b, GoR B / -)</li> <li>• Eribulin (LoE 1b, GoR B / ++)</li> </ul>
<p><b>Crump / Cancer Care Ontario (CCO)</b> The Role of <u>Trastuzumab</u> (Herceptin®) in the Treatment of Women with HER2/neu-overexpressing Metastatic Breast Cancer Practice Guideline Report #1-15 <b>2010</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastuzumab in Kombination mit 6 Zyklen von 3-mal wöchentlich Paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup>) oder 6 Zyklen 3-mal wöchentlich Docetaxel (100mg/m<sup>2</sup>) sind empfohlen als First-line Therapie bei HER-2-überexprimierenden metastasierten Tumoren.</li> <li>• Trastuzumab+Doxorubicin nicht empfohlen</li> <li>• Keine RCTs zum Einsatz von Trastuzumab in anderen Kombinationen, keine Empfehlung zu einem Einsatz in anderen Kombinationen möglich.</li> <li>• Keine RCTs zum Einsatz von Trastuzumab-Monotherapie, keine Empfehlung zum Monotherapie Einsatz möglich.</li> </ul>
<p><b>Dent/ Cancer Care Ontario (CCO)</b> The Use of <u>Bevacizumab</u> in Metastatic Breast Cancer. CED-CCO Special Advice Report #12 <b>2009</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Addition von Bevacizumab zu einer Taxan-basierten First-line-Therapie kann zur Verbesserung im PFS führen.</li> <li>• Die Addition von Bevacizumab zu einer Second-line-Chemotherapie und späteren Phasen wird nicht empfohlen.</li> </ul>
<p><b>Dent. Cancer Care Ontario (CCO)</b> The Role of <u>Gemcitabine</u> in the Management of Metastatic Breast</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabin-Monotherapie sollte nicht in der Third-line Therapie oder First-line-Therapie bei metastasierten Tumoren eingesetzt werden, wenn eine Anthrazyklin-Behandlung in Frage kommt (1 RCT First-line, Gesamtüberleben Epirubicin vs. Gemcitabin: 19,1 vs. 11.8 Monate, p=0,004).</li> <li>• Kann als Alternative in Kombination mit einem Taxan als First- oder Second-line</li> </ul>



<p>Cancer: A Systematic Review, Breast Cancer Disease Site Group. Evidence-based Series #1-12. <b>2010</b></p> <p><b>Dent.</b> <u>Gemcitabine</u> in the management of metastatic breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. <b>2008</b> Apr;108(3):319-31</p>	<p>Therapie zur Taxan-Kombinationen (Capecitabin+Docetaxel) eingesetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Kombination Gemcitabin+Paclitaxel hat stat. sign. Vorteile vs. Paclitaxel-Monotherapie im Gesamtüberleben bei Patienten mit einer neo- oder adjuvanten Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin (18,5 vs. 15,8 Monate, HR 0,775, 95% KI 0,627-0,959).</li> <li>• Gemcitabin+Epirubicin+Paclitaxel sollten nicht als First-line-Therapie eingesetzt werden, wenn eine Anthrazyklin-Poly-Chemotherapie in Frage kommt.</li> </ul>
<p><b>Dent / Cancer Care Ontario (CCO)</b> The Role of <u>Liposomal Doxorubicin</u> in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. CED-SOS Advice Report #4 <b>2007</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liposom. Doxorubicin Monotherapie oder in Kombination mit Cyclophosphamid kann als Alternative zu einer Anthrazyklin-Monotherapie oder Anthrazyklin+Cyclophosphamid eingesetzt werden (sign. geringere Kardiotoxizität).</li> </ul>
<p><b>Leitlinienprogramm der Onkologie der AWMF DKeVuKeV.</b> Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. <b>Stand: Juli.2012</b></p> <p><b>Ersetzt die ältere Fassung:</b> <b>Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) / Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)</b> Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. <b>Stand: 30.04.2008 (in Überarbeitung), gültig bis 01.01.2012</b></p>	<p><i>Therapie des <u>lokalen/lokoregionalen Rezidivs</u></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Fall eines isolierten regionalen Rezidivs soll eine lokale Kontrolle der Erkrankung durch Operation/Radiotherapie angestrebt werden.</li> <li>• Der Wert einer postoperativen Systemtherapie nach Resektion eines lokoregionalen Rezidivs ist hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht belegt. Es liegen Hinweise vor, dass das krankheitsfreie Intervall durch eine Systemtherapie verlängert werden kann.</li> <li>• Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie sinnvoll sein. (LoE 4, GoR 0)</li> <li>• Bei Inoperabilität ist die Radiotherapie das Therapieverfahren der Wahl. Aufgrund des hohen Risikos für eine nachfolgende systemische Progression kann neben der lokalen Therapie des Rezidivs (Operation und/oder Radiotherapie) eine systemische Therapie zusätzlich erwogen werden. Der Effekt einer systemischen Chemotherapie ist hierbei allerdings bisher noch nicht durch prospektive randomisierte Studien belegt.</li> <li>• Bei Inoperabilität können Radiotherapie als auch systemische Hormon und Chemotherapien jeweils als alleinige Maßnahme oder auch in Kombination eingesetzt werden. Es liegen Hinweise dafür vor, dass eine simultane Chemotherapie oder Hyperthermie als strahlensensibilisierende Verfahren höhere Ansprechraten erzielen können.</li> <li>• Im zuvor bestrahlten Gebiet kann eine niedriger dosierte Re-Bestrahlung mit simultaner Oberflächenhyperthermie zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle als eine Re-Bestrahlung allein führen. Die Überlebensraten werden nicht verbessert.</li> <li>• Sind bei lokoregionalen Lymphknotenrezidiven (im Gegensatz zu den Lokalrezidiven) operative Behandlungsmöglichkeiten limitiert bzw. nicht kurativ durchführbar, stellt die Radiotherapie die aussichtsreichste lokale Therapiemodalität zur Tumorkontrolle dar, durch die die Chance einer Kuration erhalten werden kann.</li> </ul> <p><i>Endokrine Therapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus (LoE 1b, GoR A)</li> <li>• Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei: der Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs, negativem Hormonrezeptorstatus, Hirnmetastasierung (LoE 1b, GoR A)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens (LoE 1a, GoR A)</li> <li>• Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRHAnaloge, Ovariectomie, Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl (LoE 1b, GoR A)</li> <li>• Als erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung soll bei postmenopausalen Patientinnen ein Aromatasehemmer eingesetzt werden, wenn adjuvant ausschließlich Tamoxifen oder keine adjuvante endokrine Therapie erfolgt ist (LoE 1a, GoR A).</li> </ul> <p><i>Chemotherapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch häufig mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden (LoE 1a, GoR B).</li> <li>• Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine Monochemotherapie sinnvoll. Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, sollte eine Polychemotherapie durchgeführt werden (LoE 1a, GoR B).</li> <li>• Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht.</li> <li>• Dosisintensivierte und Hochdosistherapien zeigen keine Verbesserung des Überlebens und sollen daher nicht zum Einsatz kommen (LoE 1b, GoR A).</li> </ul> <p><i>Anti-HER2-Therapie (Trastuzumab, Lapatinib)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Indikationsstellung für HER-2-Inhibitoren ergibt sich bei HER-2-überexprimierenden Tumoren in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen.</li> <li>• Trastuzumab kann bei Patientinnen, bei denen HER2/neu überexprimiert ist, eingesetzt werden. Die Therapie ist nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen in Kombination mit Paclitaxel (First-line-Therapie) möglich. Kombinationen mit Anthrazyklinen und anderen potenziell kardiotoxischen Substanzen sollten vermieden werden, da hierzu noch nicht ausreichende Erfahrungen vorliegen.</li> <li>• Bei Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorbesatz und gleichzeitiger HER2/neu Überexpression kann eine Therapiekombination von Aromatasehemmern (z. B. Letrozol) mit Anti-HER2/neu-Substanzen (Trastuzumab, Lapatinib) das rezidivfreie Intervall verlängern</li> <li>• Lapatinib ist wirksam bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinomen, die bereits zuvor mit Trastuzumab (+ Chemotherapie) behandelt worden waren. Aufgrund der Liquorgängigkeit von Lapatinib scheinen auch Hirnmetastasen behandelbar</li> </ul> <p><i>Skelettmastasen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Strahlentherapie soll zur lokalen Therapie bei symptomatischen oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen eingesetzt werden. Indikationen zur Strahlentherapie sind: lokale Schmerzsymptomatik, Stabilitätsgefährdung (ggf. in Kombination mit operativer Stabilisierung), Mobilitäts- und Funktionseinschränkungen (insbesondere neurologische Symptome), pathologische Frakturen (sofern nicht operativ versorgbar), postoperativ nach chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen, wenn keine RO-Resektion erreicht werden konnte (LoE 1a, GoR A).</li> <li>• Bisphosphonate und Rankligand-Inhibitor (z. B. Denosumab) sind zusätzlich zur endokrinen oder Chemo- oder Radiotherapie als systemische Therapie bei ossären Metastasen indiziert, insbesondere bei einer osteolytischen Metastasierung</li> </ul> <p><i>Bevacizumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Einsatz von Paclitaxel als zytostatische Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom kann zur Verbesserung des Therapieerfolges Bevacizumab</li> </ul>
--	--

<p><b>European Society for Medical Oncology (ESMO)/ Cardoso et al.</b>  <u>Locally recurrent or metastatic breast cancer</u>: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol <b>2012</b>; 23 Suppl 7 vi11-vi19.</p> <p>Ersetzt die ältere Fassung:  <b>European Society for Medical Oncology (ESMO)/ Cardoso et al.</b>  Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21 (Suppl. 5): v15–v19, <b>2010</b></p>	<p>eingesetzt werden. (GCP)</p> <p><u>Lokoregionäre Rezidive</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hochdosis Strahlentherapie der Thoraxwand und regionaler Lymphknoten, wenn zuvor nicht bestrahlt wurde (LoE 3, GoR A).</li> <li>• Begrenzte Strahlentherapie der Thoraxwand und regionaler Lymphknoten, wenn zuvor bestrahlt wurde (LoE 3, GoR B).</li> <li>• Inoperable Patientinnen sollten, sofern möglich, eine radikale Strahlentherapie der Thoraxwand und regionaler Lymphknoten mit Boostbestrahlung von makroskopischen Resttumoren erhalten. Eine primäre systemische Therapie mit dem Ziel die Tumorgröße zu verkleinern und den Tumor operabel zu machen sollte jedoch die erste Wahl sein (LoE 3, GoR B).</li> <li>• Im Hinblick auf den zu erwartenden Nutzen und die geringe Toxizität ist eine sekundär-adjuvante, endokrine Therapie eine vernünftige Option (LoE 2, GoR B).</li> </ul> <p><i>Metastasierte Tumore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische Behandlungsoptionen bei einem metastasierten Brustkrebs sind die endokrine Therapie, Chemotherapie, Wirkstoffe zur Behandlung von Erkrankungen der Knochen (Bisphosphonate, Denosumab) sowie biologische Wirkstoffe wie Trastuzumab und Lapatinib (LoE 1, GoR B).</li> <li>• Bei HR-positiv und HER-2-negativen Patientinnen ist eine endokrine Therapie die Behandlung der Wahl, unabhängig vom Ort der Metastase</li> <li>• Chemo-und Hormontherapie sollte nicht gleichzeitig gegeben werden</li> <li>• Bisphosphonate und Denosumab bei klinisch nachweisbaren Knochenmetastasen (LoE 1, GoR A).</li> </ul> <p><i>Hormonrezeptorpositiver metastasierter Brustkrebs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endokrine Therapie, wenn aufgrund der Erkrankung keine schnellere Therapie notwendig erscheint</li> <li>• Bei keiner vorherigen oder länger als 12 Monate ausgesetzten adjuvanten Tamoxifentherapie ist bei prämenopausalen Patientinnen die Eierstockablation die präferierte Option (LoE 1, GoR B)</li> <li>• Bei keiner vorherigen oder länger als 12 Monate ausgesetzten Therapie mit Aromatasehemmern sind bei postmenopausalen Patientinnen Aromatasehemmer die präferierte Option, da sie hinsichtlich der Responserate, progressionsfreien Zeit und (bei Letrozole) des Gesamtüberlebens einen Vorteil gegenüber Tamoxifen zeigen (LoE 2, GoR A)</li> <li>• Anti HER2 positiv –Therapien (z.B. Trastuzumab, Lapatinib) sollten allein oder in Kombination mit Chemotherapie oder endokriner Therapie früh eingesetzt werden bei allen HER2-positiven Patientinnen mit einem metastasierten Brustkrebs, wenn keine Kontraindikation besteht (LoE 1, GoR A)</li> <li>• Trastuzumab Therapie sollte bei Progression parallel zur Chemotherapie fortgeführt werden.</li> <li>• Sequentielle Behandlung und Mono-Chemotherapien sind (mit Ausnahme von begründeten Fällen) der Kombinationstherapie vorzuziehen.</li> </ul>
<p><b>Cardoso et al.</b></p> <p>1st International consensus guidelines for <u>advanced breast cancer</u> (ABC 1).  Breast <b>2012</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “Anti-HER-2 therapy should be offered early to all patients with HER-2 MBC, except in the presence of contra-indications to the use of such therapy.” (LoE 1A) (Konsens 91%)</li> <li>• “For patients with ER/HER-2 MBC for whom ET was chosen over CT, anti-HER-2 therapy +ET should be considered with the initiation of endocrine therapy (provided that further anti-HER-2 therapy is available) since anti-HER-2 therapy (either Trastuzumab or lapatinib) in combination with ET has shown substantial PFS benefit (i.e., “time without CT”) compared to ET alone. The addition of anti-HER2 therapy in this setting has not led to a survival benefit.” (LoE 1A) (Konsens 90%)</li> <li>• “Patients progressing on an anti-HER-2 therapy combined with a cytotoxic or endocrine agent should be offered additional anti-HER-2 therapy with subsequent treatment since it is beneficial to continue suppression of the HER-2 pathway. The optimal duration of anti-HER-2 therapy for MBC (i.e. when to stop</li> </ul>

	<p>these agents) is currently unknown.” (LoE 1B) (Konsens 97%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• “It is currently unknown if the best option for patients progressing after receiving one line of trastuzumab þ cytotoxic agent is to continue trastuzumab in conjunction with another cytotoxic agent or to change to lapatinib in combination with capecitabine. Therefore, both options are viable.” (LoE 1B) (Konsens 90%)</li> <li>• “In patients with HER-2þ MBC who relapse after adjuvant anti-HER-2 therapy, the best option remains unclear, but all such patients should be considered for further anti-HER-2 therapy. The choice of the anti-HER2 agent will depend on country-specific availability, the specific anti-HER2 therapy that was administered, and the relapse free interval.” (LoE 1B) (Konsens 85%)</li> <li>• “In case of progression on trastuzumab, the combination trastuzumab + lapatinib is a reasonable treatment option.” (LoE 1B) (Konsens 83%)</li> <li>• “Both combination and sequential single agent CT are reasonable options. Based on the available data, we recommend sequential monotherapy as the preferred choice for MBC. Combination CT should be reserved for patients with rapid clinical progression, life-threatening visceral metastases, or need for rapid symptom and/or disease control.” (LoE 1B) (Konsens 96%)</li> <li>• “In the absence of medical contra-indications or patient concerns, anthracycline or taxane-based regimens, preferably as single agents, would usually be considered as first line CT for HER-2 negative MBC, in those patients who have not received these regimens as adjuvant treatment and for whom chemotherapy is appropriate. Other options are, however, available and effective, such as capecitabine and vinorelbine, particularly if avoiding alopecia is a priority for the patient.” (LoE 1A) (Konsens 71%)</li> <li>• “In patients with taxane-naive and anthracycline-resistant MBC or with anthracycline cumulative dose or toxicity (i.e., cardiac) who are being considered for further CT, taxane-based therapy, preferably as single agents, would usually be considered as treatment of choice. Other options are, however, available and effective, such as capecitabine and vinorelbine, particularly if avoiding alopecia is a priority for the patient” (LoE 1A) (Konsens 59%)</li> <li>• “In patients pre-treated with anthracycline and taxanes (in the adjuvant or metastatic setting) and who do not need combination CT, capecitabine single agent is the preferred choice.” (LoE 1B) (Konsens 56%)</li> <li>• “Bevacizumab combined with a taxane as 1st line therapy for MBC provides only a moderate benefit in PFS and no benefit in OS. The absence of known predictive factors for bevacizumab efficacy renders recommendations on its use difficult and it is a research priority. Bevacizumab can only therefore be considered as an option in selected cases.” (LoE 1A) (Konsens 74%)</li> </ul>
<p><b>Halyard et al.</b> ACR Appropriateness Criteria(R) local-regional recurrence (LR) and salvage surgery: breast cancer. Am J Clin Oncol <b>2012</b>; 35 (2): 178-82.</p>	<p><i>Rezidiv nach brusterhaltender Therapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Lokalrezidiven wird generell die Salvage Mastektomie empfohlen. Brusterhaltende Therapien oder Operationen können jedoch in bestimmten Fällen möglich sein. Vorteile einer salvage Chemotherapie oder hormonellen Intervention konnten bisher nicht statistisch signifikant belegt werden.</li> </ul> <p><i>Rezidiv nach Mastektomie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn die Größe und die Lokation des Rezidivs dies zulassen, sollte eine operative Resektion des Tumors erfolgen. Wenn bisher keine Strahlentherapie durchgeführt wurde, sollte im Falle eines Rezidivs eine Bestrahlung durchgeführt werden. Da die Gefahr von Metastasen droht, sollte zusätzlich eine systemische Therapie bedacht werden. Bei estrogenrezeptorpositiven Patientinnen sollte Tamoxifen gegeben oder eine Ablation der Ovarien durchgeführt werden. Bei estrogenrezeptornegativen Patientinnen sollte eine Chemotherapie durchgeführt werden.</li> </ul>
<p><b>Hamm/ Cancer Care Ontario (CCO)</b> The Role of Albumin-</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel-Albumin kann eingesetzt werden bei metastasierten Tumoren, wenn Paclitaxel in der First- oder Second-line-Therapie in Frage kommt und keine Vorbehandlung mit einem Taxan erfolgte.</li> </ul>

<p><u>bound Paclitaxel</u> (Abraxane) in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. CED-SOS Advice Report #6 <b>2007</b></p>	
<p><b>KNL integraal kankercentrum Nederland.</b> Mammacarcinoom. Landelijke richtlijn, Versie 2.0. <b>2012</b></p>	<p><i>Lokalrezidiv nach Mastektomie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wenn möglich, sollte die vollständige chirurgische Entfernung und anschließend die hochdosierte Strahlentherapie des gesamten Mastektomiegebiets angestrebt werden (LoE 3). Bei Inoperabilität erfolgt eine hochdosierte Strahlentherapie ohne chirurgischen Eingriff.</li> <li>• Wenn ein isoliertes Lokalrezidiv in der Narbe oder in einem regionalen zuvor bestrahlten Bereich auftritt ist hochdosierte Strahlentherapie nicht möglich. In diesem Fall führt eine low-dose Re-Bestrahlung mit Hyperthermie zu einem besseren Ergebnis als eine low-dose Re-Bestrahlung allein (LoE 2)</li> <li>• Es gibt Hinweise darauf, dass bei einem lokalen Rezidiv im bestrahlten Gebiet eine tumorverkleinernde Therapie im Vorfeld einer Hyperthermie mit Re-Bestrahlung eine bessere lokale Kontrolle ermöglicht</li> </ul> <p><i>Lokale Behandlung von lokalen Rezidiv nach brusterhaltender Therapie (BET)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei einem isolierten Rezidiv nach BET führt die Mastektomie zur besten lokale Kontrolle (LoE 3)</li> <li>• Auch nach BET ist ein Teil (18-27%) der Lokalrezidive nicht operabel. In diesen Fällen ist eine erneute Bestrahlung mit Hyperthermie ratsam, sofern eine hohe Dosis der Strahlentherapie (50 Gy gesamte Mamma mit Boost) möglich ist.</li> </ul> <p><i>regionäre Rezidive</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für regionäre Rezidive gelten im Allgemeinen die gleichen Behandlungsstrategien wie für Lokalrezidive</li> </ul> <p><i>Systemische Behandlung des lokoregionären Rezidivs</i></p> <p><i>Kurative Behandlung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine sekundäre adjuvante Hormontherapie führt bei der Behandlung von lokoregionären Rezidiven zu einem verbesserten krankheitsfreien Überleben (LoE 3)</li> <li>• Für nicht resezierbare lokoregionäre Rezidive kann die lokoregionäre Kontrolle des Rezidivs möglicherweise durch eine neoadjuvante Chemotherapie verbessert werden. Hierfür liegen jedoch keine ausreichenden Nachweise aus der Literatur vor (LoE 3).</li> </ul> <p><i>Metastasiertes Mammakarzinom</i></p> <p><i>Hormontherapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormontherapie Bei positivem Estrogenrezeptor abhängig vom Status der Menopause. Bei rascher Progression erhält die Chemotherapie den Vorzug vor der Hormontherapie</li> <li>• Bei prämenopausalen Patientinnen mit metastasiertem, Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs führt die Kombination von Tamoxifen mit LHRH zu einem längeren PFS Behandlung mit einem der Wirkstoffe allein (LoE 1)</li> <li>• Bei postmenopausalen Patientinnen mit metastasiertem, Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs zeigen Aromatase-Inhibitoren (steroidale und nichtsteroidale) eine höhere Remissionsrate und ein längeres PFS als Tamoxifen (LoE 1)</li> </ul> <p><i>Chemotherapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung der Wahl bei folgenden Eigenschaften des Rezidivs: Hormon-Rezeptor negativ, Hormontherapie nicht wirksam, Krankheit ist rasch fortschreitend, umfangreiche und schnell wachsenden viszerale Metastasen (Lunge, Leber, Lymphangitis), schwere Zytopenie aufgrund massiver Knochenmarksmetastasen.</li> </ul> <p><i>Anthrazykline und Taxane</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anthrazykline und Taxane sind die wirksamsten Mittel zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxoide sind weniger effektiv als ein ausreichend dosiertes Anthrazyklin. Hinzufügen eines Taxoids zur anthrazyklinhaltigen Therapie verlängert das progressionsfreie Intervall, aber nicht das Überleben (LoE 1)</li> <li>• Capecitabin ist ein wirksames Mittel nach der Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen (LoE 3).</li> <li>• Die Kombination von zwei Zytostatika führt zu längerem progressionsfreies Intervall als sequenzielle Therapie, aber auch zu mehr Nebenwirkungen. Zugabe eines dritten Agenten liefert keine Überlebensvorteile bei größer Toxizität (LoE 1) <i>HER2 positive Patientinnen</i></li> <li>• Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin oder einem Taxan (Paclitaxel sowie Docetaxel) als First-Line-Therapie wirksamer als Monotherapie (LoE 1)</li> <li>• Zugabe von Trastuzumab zur Chemotherapie mit Taxanen oder Vinorelbin erhöht die Chance einer Remission und verlängert progressionsfreies Intervall und Überleben (LoE 1)</li> <li>• Hinzufügen einer HER2-Blockade zur hormonellen Therapie verbessert Response und PFS (LoE 1)</li> <li>• Zugabe von Bevacizumab zu Paclitaxel ist wirksamer als die Behandlung mit Paclitaxel allein. Bevacizumab verlängert PFS bei einem Anstieg der Nebenwirkungen. Kein Anstieg der Überlebensrate nachweisbar (LoE 3) <i>Bisphosphonate</i></li> <li>• Bisphosphonate reduzieren die Progression der Knochenmetastasen (LoE 1)</li> </ul>
<p><b>Madarnas / Cancer Care Ontario (CCO)</b> The Continued Use of <u>Trastuzumab</u> Beyond Disease Progression in Patients with Metastatic Breast Cancer. CED-CCO Special Advice Report #13. <b>2009</b></p>	<p>2 RCTs eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Frauen nach Progression einer Trastuzumab-basierten Therapie (nach maximal 1 Chemotherapie) ist eine Fortsetzung mit Trastuzumab+Capecitabin vs. Capecitabin mit einem sign. Vorteil in PFS assoziiert (1 RCT) (median 8,2 vs. 5,6 Monate, HR=0,69, 95% KI: 0,48-0,97, p=0,0338)</li> <li>• Keine sign. Verbesserung im Gesamtüberleben in beiden RCTs.</li> </ul>

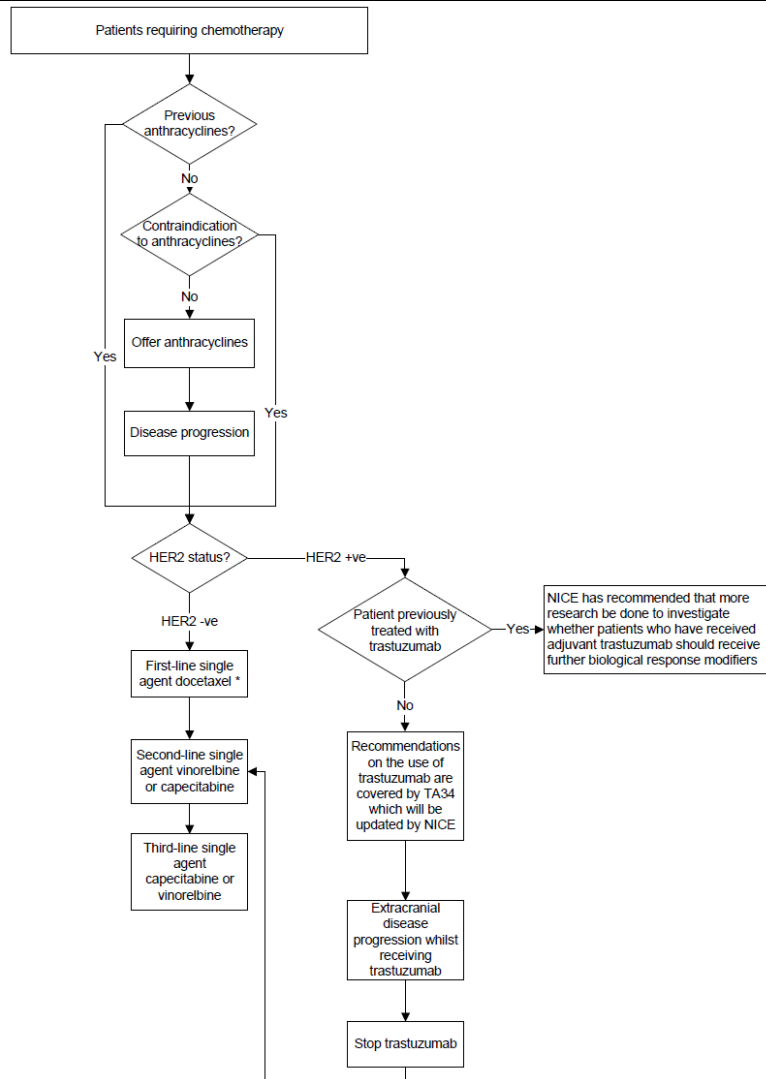
**NICE**  
Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009

siehe auch

**NICE**  
Advanced breast cancer: diagnosis and treatment – Evidence Review

**o.J.**

Ersetzt die NICE-Berichte zu Capecitabin, Vinorelbin und Taxanen.



- Bei Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium, für die eine *Therapie mit Anthrazyklinen nicht geeignet* ist (Kontraindikation oder bereits erfolgte Vorbehandlung) soll eine systemische Chemotherapie in der folgenden Sequenz angeboten werden:
  - *First-line*: Docetaxel Monotherapie\*
  - *Second-line*: Vinorelbin\*\* oder Capecitabin\*\*\* Monotherapie
  - *Third-line*: Capecitabin oder Vinorelbin Monotherapie (je nach Einsatz in der Second line Therapie).
- Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel (entsprechend der Zulassung) ist empfohlen als Option für die Behandlung metastasierter Stadien nur wenn Docetaxel Monotherapie oder Docetaxel in Kombination mit Capecitabin ebenso geeignet sind (in den meisten Fällen sollten die Patientinnen mit einer Taxan-Monotherapie (vorzugsweise Docetaxel) beginnen, gefolgt von einer Monotherapie mit Vinorelbin oder Capecitabin, gefolgt von Capecitabin oder Vinorelbin.)
- Bei Patienten in Behandlung mit Trastuzumab im fortgeschrittenen Stadium, soll die Behandlung abgebrochen werden zum Zeitpunkt der Progression außerhalb des ZNS. Kein Abbruch bei Progression innerhalb des ZNS.

\* Evidenz zu Docetaxel-Therapie: 1 Leitlinie, 2 syst. Reviews, 4 RCTs.

\*\* Evidenz zu Vinorelbin-Monotherapie: 1 RCT (vs. Capecitabin) und 2 Phase II Studien ohne Kontrollgruppe

\*\*\* Evidenz zu Capecitabin-Monotherapie: 9 Phase II Studien ohne Kontrollgruppe und 1 retr. Fallserie.

**NICE**

- “Trastuzumab in combination with paclitaxel (combination trastuzumab is currently only licensed for use with paclitaxel) is recommended as an option for

<p>Guidance on the use of <u>Trastuzumab</u> for the treatment of advanced breast cancer.</p> <p>Technology Appraisal No. 34</p> <p><b>2002</b> (Review <b>2005</b>)</p>	<p>people with tumours expressing human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) scored at levels of 3+ who have not received chemotherapy for metastatic breast cancer and in whom anthracycline treatment is inappropriate.”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• “Trastuzumab monotherapy is recommended as an option for people with tumours expressing HER2 scored at levels of 3+ who have received at least two chemotherapy regimens for metastatic breast cancer. Prior chemotherapy must have included at least an anthracycline and a taxane where these treatments are appropriate. It should also have included hormonal therapy in suitable oestrogen receptor positive patients.”</li> </ul>
<p><b>NICE</b></p> <p><u>Bevacizumab in combination with a taxane</u> for the first-line treatment of metastatic breast cancer.</p> <p>Stand: <b>2011</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “Bevacizumab in combination with a taxane is not recommended for the first-line treatment of metastatic breast cancer.”</li> </ul>
<p><b>Rodgers et al.</b></p> <p><u>Bevacizumab in combination with a taxane</u> for the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer.</p> <p>Health Technol Assess <b>2011</b>; 15 Suppl 1 1-12.</p>	<p><i>first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• “The E2100 trial provides direct evidence to suggest that the addition of bevacizumab to q.w. paclitaxel increases PFS and objective response in the first-line treatment of mBC.”</li> <li>• “The CHMP recommended that bevacizumab, when used to treat mBC, should be used only in combination with the taxane, paclitaxel.”</li> <li>• “... a statistically significant benefit of bevacizumab plus q.w. paclitaxel over the currently recommended first-line treatment of docetaxel monotherapy cannot be considered reliable.”</li> </ul>
<p><b>NICE</b></p> <p><u>Eribulin</u> for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer.</p> <p>NICE technology appraisal guidance 250.</p> <p><b>2012</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “Eribulin is not recommended, within its licensed indication, for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer that has progressed after at least two chemotherapy regimens for advanced disease.”</li> </ul>
<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</b></p> <p>Clinical Practice Guideline in Oncology – Breast Cancer. Version 3.2012</p> <p><b>2012</b></p> <p>Ersetzt die ältere</p>	<p><i>Rezidierte oder metastasierte Tumoren</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• es besteht keine Evidenz für die Vorteile der Poly-Chemotherapie vs. sequent. Ansätze</li> </ul> <p><i>Bevorzugte chemotherapeutische Monotherapien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anthrazykline (Doxorubicin, liposom. Doxorubicin, Epirubicin) (GoR 2A)</li> <li>• Taxane (Docetaxel, Paclitaxel, Paclitaxel-Albumin) (GoR 2A)</li> <li>• Antimetabolite (Capecitabin, Gemcitabin) (GoR 2A)</li> <li>• Mikrotubulihemmer (Vinorelbin, Eribulin) (GoR 2A)</li> </ul> <p><i>Andere chemotherapeutische Monotherapien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclophosphamid (GoR 2A), Mitoxantron (GoR 2A), Cisplatin (GoR 2A), Etoposid</li> </ul>



<p>Fassung:  <b>National  Comprehensive Cancer  Network (NCCN)</b>  Clinical Practice  Guideline in Oncology –  Breast Cancer. Version  2.2011  <b>2011</b></p>	<p>(GoR 2B), Vinblastin (GoR 2A), Fluorouracil (GoR 2A), Ixabepilon (GoR 2A)  Aufgeführte präferierte und andere Poly-Chemotherapien hier nicht übernommen.  <i>Bevorzugte First-line Wirkstoffe für HER-2-positive Fälle:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel</li> <li>• Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel</li> </ul> <p><i>Andere First-line Wirkstoffe für HER-2-positive Fälle:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastuzumab mit Paclitaxel +/- Carboplatin (GoR 2A)</li> <li>• Trastuzumab mit Docetaxel (GoR 2A)</li> <li>• Trastuzumab mit Vinorelbin (GoR 2A)</li> <li>• Trastuzumab mit Capecitabin (GoR 2A)</li> </ul> <p><i>Wirkstoffe für Trastuzumab-behandelte HER-2-positive Fälle:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lapatinib + Capecitabin</li> <li>• Trastuzumab + Capecitabin</li> <li>• Trastuzumab + Lapatinib</li> </ul> <p><i>Inoperabler, lokal fortgeschrittener Brustkrebs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardtherapie ist anthracyclinebasierte präoperative Chemotherapie mit oder ohne Taxane. HER2 positive Patientinnen sollten eine Chemotherapie erhalten, die Trastuzumab einschließt. Bei hormonrezeptorpositiven Patienten sollte eine adjuvante endokrine Therapie durchgeführt werden. Bei Trastuzumab und endokriner Therapie kann eine Bestrahlung sinnvoll sein.</li> <li>• Patienten mit inoperablem Tumor des Stadiums 3, bei denen die Krankheit während der Chemotherapie voranschreitet, sollten zur lokalen Kontrolle eine palliative Bestrahlung der Brust erhalten. Weitere systemische adjuvante Chemotherapie ist Standard.</li> </ul> <p><i>Lokales Rezidiv</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach Mastektomie: Resektion mit nachfolgender Radiotherapie. Bei Inoperabilität sollte eine Bestrahlung durchgeführt werden, wenn zuvor nicht bestrahlt wurde.</li> <li>• Nach brusterhaltender Therapie: Mastektomie.</li> <li>• Nach Lokalrezidiv systemische Chemotherapie oder endokrine Therapie.</li> <li>• Knochenmetastasen</li> <li>• Bisphosphonate (oder gegebenenfalls Denosumab) zusammen mit Calcium und Vitamin D3.</li> </ul> <p><i>Lokoregionales Rezidiv oder Metastasen</i></p> <p><i>Endokrine Therapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für estrogenrezeptorpositive Patientinnen</li> <li>• Postmenopause: Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol, Exemestan). Tamoxifen, Toremifen, Fulvestrant, Megestrolacetat, Flouxymesteron, Ethinylestradiol.</li> <li>• Prämenopause: Tamoxifen, Toremifen, LHRH Agonisten, Ovariectomie, Megestrolacetat, Flouxymesteron</li> </ul> <p><i>Chemotherapie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie sollte bei hormonrezeptornegativen Fällen eingesetzt durchgeführt werden.</li> <li>• Zunächst soll keine Kombinationschemotherapie durchgeführt werden</li> </ul> <p><i>HER2 positive Fälle</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2 positive Fälle sollten eine HER2 gezielte Therapie in Kombination mit Chemotherapie erhalten oder eine Kombination aus Capecitabin plus Lapatinib bei Unempfindlichkeit für Anthracycline, Taxane und Trastuzumab.</li> <li>• Die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab in Kombination mit Taxanen wird als präferierte Option für die first-line Behandlung von HER2 positiven Patienten mit metastasiertem Brustkrebs vorgeschlagen.</li> </ul>
<p><b>SIGN</b>  Management of breast  cancer in women. <b>2005</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anthrazykline sollen angewandt werden im adjuvanten Behandlungssetting. Epirubicin kann aufgrund von selteneren kardialen Ereignissen präferiert werden. (LoE 1++/4, GoR A)</li> <li>• Taxane sollen in Betracht gezogen werden im fortgeschrittenen Stadium. (LoE 1++, GoR A)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastuzumab sollte auf Fälle mit HER-2-überexprimierenden Tumoren beschränkt werden. (LoE 1+/2+, GoR C)</li> <li>• Kombinationstherapie mit Trastuzumab+Taxan ist empfehlenswert im metastasierten Stadium. (LoE 1+/2+, GoR A)</li> <li>• Capecitabin oder Vinorelbin (LoE 1+/3) soll im fortgeschrittenen Stadium in Betracht gezogen werden. (GoR A)</li> </ul>
--	--

LoE: level of evidence, GoR: grade of recommendation, PFS: progression free survival, HER: human epidermal growth factor receptor

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	
<p><b>NICE</b></p> <p><u>Pertuzumab</u> in combination with trastuzumab and a taxane for the treatment of HER2 positive metastatic breast cancer. Draft scope (Pre-referral).</p> <p><b>2012</b></p>	<p>Komparatoren von Pertuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastuzumab in combination with a taxane (docetaxel or paclitaxel)</li> <li>• Lapatinib in combination with paclitaxel (subject to ongoing NICE appraisal)</li> </ul>

**Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zum Wirkstoff Pertuzumab (Update Recherche November 2012):**

Cochrane Library am 07.11.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	<u>MeSH descriptor <b>Breast Neoplasms</b></u>	7522
#2	<u>(breast OR mammary):ti,ab,kw and (cancer* OR tumor OR tumour OR carcinoma* OR neoplasm*):ti,ab,kw</u>	14506
#3	<u>(#1 OR #2)</u>	14506
#4	<u>(relaps*):ti,ab,kw or (recurren*):ti,ab,kw or (stage IV):ti,ab,kw or (metastas*):ti,ab,kw or (metastat*):ti,ab,kw or (advanced):ti,ab,kw</u>	59154
#5	<u>(#3 AND #4) from 2012 to 2012</u>	36

Cochrane Reviews [14 | Other Reviews [4] | Clinical Trials [9] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [7] | Economic Evaluations [2] | Cochrane Groups [0]

5 Cochrane Reviews, 1 Other Reviews, 7 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 07.11.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search breast neoplasms[MeSH Terms]	196843
#5	Search (breast[Title/Abstract] OR mammary[Title/Abstract])	301219
#6	Search (((cancer*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract])	1788241
#7	Search (((advanced[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract] OR recurren*[Title/Abstract])	758161
#8	Search stage IV[Title/Abstract] OR stage 4[Title/Abstract]	16921
#9	Search relaps*[Title/Abstract]	108949
#10	Search (#5) AND #6	224656
#11	Search (#4) OR #10	268411
#12	Search ((#7) OR #8) OR #9	849678
#13	Search (#11) AND #12	66548

#14	Search ((((((HTA[Title/Abstract]) OR (technology assessment*[Title/Abstract])) OR (technology report*[Title/Abstract])) OR (systematic [Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (meta-analysis[Title/Abstract]) OR (meta-analyt*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analysis[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))	88911
#15	Search (#13) AND #14	660
#18	Search (#11) AND #12 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report	1275
#19	Search (#15) OR #18	1427
#20	Search (#15) OR #18 Filters: Publication date from 2012/04/01 to 2012/12/31	114

#20: 30 Treffer in Datenbank aufgenommen

#### MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 06.11.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search breast neoplasms[MeSH Terms]	196770
#4	Search (breast[Title/Abstract]) OR mammary[Title/Abstract]	301158
#5	Search (((cancer*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]	1787893
#6	Search (#4) AND #5	224598
#7	Search (#3) OR #6	268349
#8	Search guideline*[Title]	43853
#9	Search (#7) AND #8	867
#11	Search (#3) OR #6 Filters: Practice Guideline; Guideline	415
#12	Search (#11) OR #9	1085
#13	Search (#11) OR #9 Filters: Publication date from 2012/04/01 to 2012/12/31	52

#13 0 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Mammakarzinom, breast cancer in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **56** Quellen.

#### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zum Wirkstoff Pertuzumab (April 2012):

##### Cochrane Library am 16.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor <b>Breast Neoplasms</b> explode all trees with qualifier: <b>DT</b>	3435
#2	(breast OR mammary):ti,ab,kw and (cancer* OR tumor OR tumour OR carcinoma* OR neoplasm*):ti,ab,kw	14279
#3	(#1 OR #2)	14279
#4	(advanced):ti,ab,kw or (metastat*):ti,ab,kw or (metastas*):ti,ab,kw or (stage IV):ti,ab,kw or (recurren*):ti,ab,kw	51022
#5	(#3 AND #4)	6135
#6	<b>(#5), from 2011 to 2012</b>	<b>150</b>

Cochrane Reviews [15] | Other Reviews [10] | Trials [106] | Methods Studies [0] | **Technology Assessments [14]** | Economic Evaluations [5] | Cochrane Groups [0]

2 Cochrane Reviews, 1 Other Reviews, 7 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

##### MEDLINE (PubMed) am 16.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
-------------	-----------	---------

#9	Search "Breast Neoplasms/drug therapy"[Mesh]	33061
#10	Search (breast[Title/Abstract]) OR mammary[Title/Abstract]	290664
#11	Search (((cancer*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]	1722635
#12	Search (#10) AND #11	216090
#13	Search (#9) OR #12	220824
#14	Search (((advanced[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]	727501
#15	Search stage IV[Title/Abstract] OR stage 4[Title/Abstract]	16281
#16	Search (#14) OR #15	733605
#17	Search (#16) AND #13	58301
#24	Search (#16) AND #13 Limits: Meta-Analysis, Technical Report	266
#25	Search (#16) AND #13 Limits: Systematic Reviews	1088
#26	Search technology assessment*[Title/Abstract]	2994
#27	Search technology report*[Title/Abstract]	13
#28	Search hta[Title/Abstract]	1147
#29	Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]	38288
#30	Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]	3345
#31	Search meta-analyt*[Title/Abstract]	2841
#32	Search meta-analysis[Title/Abstract]	35081
#33	Search (systematic[Title/Abstract]) AND review[Title/Abstract]	41730
#34	Search ((((((#26) OR #27) OR #28) OR #29) OR #30) OR #31) OR #32) OR #33	75173
#35	Search (#17) AND #34	538
#36	Search ((#24) OR #25) OR #35	1214
#37	<b>Search ((#24) OR #25) OR #35 Limits: Publication Date from 2011/05/01 to 2012</b>	<b>153</b>

#37: 48 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 16.04.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#9	Search "Breast Neoplasms/drug therapy"[Mesh]	33061
#10	Search (breast[Title/Abstract]) OR mammary[Title/Abstract]	290664
#11	Search (((cancer*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]	1722635
#12	Search (#10) AND #11	216090
#13	Search (#9) OR #12	220824
#14	Search (((advanced[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]	727501
#15	Search stage IV[Title/Abstract]	13089
#16	Search (#14) OR #15	733605
#17	Search (#16) AND #13	58301
#18	Search (#16) AND #13 Limits: Practice Guideline, Guideline	92
#19	Search guideline*[Title]	42080
#20	Search (#17) AND #19	147
#21	Search (#18) OR #20	193
#22	<b>Search (#18) OR #20 Limits: Publication Date from 2011/05/01 to 2012</b>	<b>18</b>

#22: 2 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „breast cancer“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **65** Quellen.

**Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zum Wirkstoff Eribulin (Mai 2011):**

Cochrane Library am 13.05.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Breast Neoplasms explode all trees with qualifier: DT	3364
#2	(advanced) or (metastatic) or (metastasized) or (metastasised) or (stage NEXT IV)	27903
#3	(recurrent) or (recurrence)	26739
#4	(#2 OR #3)	51987
#5	(#1 AND #4)	1908
#6	<b>(#5), from 2005 to 2011</b>	<b>529</b>

Cochrane Reviews [19] | Other Reviews [37] | Clinical Trials [389] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [21] | Economic Evaluations [63] | Cochrane Groups [0]

7 Cochrane Reviews, 15 Other Reviews, 11 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 13.05.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search "Breast Neoplasms/drug therapy"[Majr]	20527
#5	Search advanced OR metastatic OR metastasized OR metastasised OR recurrent OR recurrence OR "stage IV"	1119181
#6	Search (#4) AND #5	9959
#7	Search (#4) AND #5 Limits: Meta-Analysis	97
#8	Search (#4) AND #5 Limits: Systematic Reviews	263
#9	Search (#7) OR #8	263
#10	Search (#7) OR #8 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	153
#12	Search (((((((((((((((((((Eribulin) OR halaven) OR Anthracycline*) OR Doxorubicin) OR Epirubicin) OR Taxane*) OR Docetaxel) OR Paclitaxel) OR vinorelbine) OR vinblastine) OR vincristine) OR capecitabine) OR gemcitabine) OR mitoxantrone) OR ifosfamide) OR cyclophosphamide) OR Mitomycin) OR Fluorouracil) OR methotrexate) OR Trastuzumab) OR Lapatinib) OR Bevacizumab	206311
#13	<b>Search (#10) AND #12</b>	<b>85</b>

#13: 80 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit dem Suchbegriff „breast cancer“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **123** Quellen.

**Literatur:**

**Amir E, Ocana A, Seruga B, Freedman O, Clemons M.** Lapatinib and HER2 status: results of a meta-analysis of randomized phase III trials in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; 36 (5): 410-5.

**Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.(AGO): Kommission Mamma.** Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom. Version 2012.1D. Stand: März 2012. [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/21\\_2012D\\_Chemotherapie\\_bei\\_metastasierte\\_m\\_Mammakarzinom.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/21_2012D_Chemotherapie_bei_metastasierte_m_Mammakarzinom.pdf), Zugriff am 26.04.2012.

**Belfiglio M, Fanizza C, Tinari N, Ficorella C, Iacobelli S, Natoli C.** Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138 (2): 221-9.

**Bria E, Giannarelli D, Felici A, Peters WP, Nistico C, Vanni B, Cuppone F, Cognetti F, Terzoli E.** Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103 (4): 672-9.

**Butters DJ, Gherzi D, Wilcken N, Kirk SJ, Mallon PT.** Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. Stand: November 2010. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (11): CD003368.pub3.

**Cancer Care Ontario (CCO).** Vinorelbine in Stage IV Breast Cancer. Evidence Summary #1-4. Stand: November 2003. Cancer Care Ontario: Toronto, 2003.

**Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E.** Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7) vi11-vi19.

**Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, Francis P, Gligorov J, Kyriakides S, Lin N, Pagani O, Senkus E, Thomssen C, Aapro M, Bergh J, Di LA, El SN, Ganz PA, Gelmon K, Goldhirsch A, Harbeck N, Houssami N, Hudis C, Kaufman B, Leadbeater M, Mayer M, Rodger A, Rugo H, Sacchini V, Sledge G, Van't Veer L, Viale G, Krop I, Winer E.** 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast* 2012: Epub Mar 16, 2012.

**Carrick S, Gherzi D, Wilcken N, Simes J.** Platinum containing regimens for metastatic breast cancer. Stand: Oktober 2008. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; (2): CD003374.pub3.

**Carrick S, Parker S, Thornton CE, Gherzi D, Simes J, Wilcken N.** Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Stand: April 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; (2): CD003372.pub3.

**Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, Wu Z, Wu S.** Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2011; 37 (4): 312-20.

**Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH).** Lapatinib (Tyverb®) per al tractament del càncer de mama metastàtic [Lapatinib (Tyverb) for the treatment of metastatic breast cancer]. Barcelona: Agència de Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.

**Cortes J, Calvo V, Ramirez-Merino N, O'Shaughnessy J, Brufsky A, Robert N, Vidal M, Munoz E, Perez J, Dawood S, Saura C, Di CS, Gonzalez-Martin A, Bellet M, Silva OE, Miles D, Lombart A, Baselga J.** Adverse events risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011: Epub October 4, 2011.

**Crump M, Trudeau M, Sinclair S, O'Malley F, Breast Cancer Disease Site Group.** The Role of Trastuzumab (Herceptin®) in the Treatment of Women with HER2/neu-overexpressing Metastatic Breast Cancer. Practice Guideline Report #1-15 Version 2.2004. Stand: Juni 2010. Toronto: Cancer Care Ontario, 2010.

**Cuppone F, Bria E, Vaccaro V, Puglisi F, Fabi A, Sperduti I, Carlini P, Milella M, Nistico C, Russillo M, Papaldo P, Ferretti G, Aapro M, Giannarelli D, Cognetti F.** Magnitude of risks and benefits of the addition of bevacizumab to chemotherapy for advanced breast cancer patients: Meta-regression analysis of randomized trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; (30): 54.

**Dent R, Haynes AE, Enright K, Hamm C, Trudeau M, Eisen A.** The Use of Bevacizumab in Metastatic Breast Cancer. Toronto: Cancer Care Ontario, 2009.

**Dent S, Messersmith H, Trudeau M.** The Role of Gemcitabine in the Management of Metastatic Breast Cancer. Toronto: Cancer Care Ontario, 2007.

**Dent S, Rumble RB, Vandenberg T, Clemons M, Messersmith H.** The Role of Liposomal Doxorubicin in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. Toronto: Cancer Care Ontario, 2007.

**Dent S, Messersmith H, Trudeau M.** Gemcitabine in the management of metastatic breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108 (3): 319-31.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs. Vom 17. März 2011. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Dreizehnte Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (13. RSA-ÄndV). Vom 23. Januar 2006. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2006.

**Ghershi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E.** Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. Stand: Oktober 2008. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (2): CD003366.pub2.

**Ghershi D, Wilcken N, Simes RJ.** A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93 (3): 293-301.

**Hamm C, Walker-Dilks C.** The Role of Albumin-bound Paclitaxel (Abraxane) in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. Toronto: Cancer Care Ontario, 2007.

**Harris CA, Ward RL, Dobbins TA, Drew AK, Pearson S.** The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22 (6): 1308-17.

**Halyard MY, Wasif N, Harris EE, Arthur DW, Bailey L, Bellon JR, Carey L, Goyal S, Horst KC, Moran MS, MacDonald SM, Haffty BG.** ACR Appropriateness Criteria(R) local-regional recurrence (LR) and salvage surgery: breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2012; 35 (2): 178-82.

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. Abschlussbericht. Auftrag V06-05 Version 1.0 Stand: 29.09.2008. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2008.

**integraal kankercentrum Nederland.** Mammacarcinoom Landelijke richtlijn, Versie: 2.0. <http://www.kwaliteitskoepel.nl/assets/structured-files/2012/Mammacarcinoom+2012.pdf> , Zugriff am 12.11.2012.

**Jassem J, Carroll C, Ward SE, Simpson E, Hind D.** The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: a systematic review. *Eur J Cancer* 2009; 45 (16): 2749-58.

**Jones J, Takeda A, Picot J, von KC, Clegg A.** Lapatinib for the treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Health Technol Assess* 2009;13 (Suppl 3):1-6.

**Jones L, Hawkins N, Westwood M, Wright K, Richardson G, Riemsma R.** Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of capecitabine (Xeloda) for locally advanced and/or metastatic breast cancer. *Health Technol Assess* 2004; 8 (5).

**Lee JB, Woo OH, Park KH, Woo SU, Yang DS, Kim AR, Lee ES, Kim YH, Kim JS, Seo JH.** Bevacizumab for salvage treatment of metastatic breast cancer: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Invest New Drugs* 2011; 29 (1): 182-8.

**Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. AWMF Leitlinien-Register Nummer 032-045OL. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_I\\_S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_I_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf), Zugriff am 09.08.2012.

**Lord S, Ghersi D, Gattellari M, Wortley S, Wilcken N, Thornton CE, Simes J.** Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. Stand: Oktober 2008. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; (4): CD003367.pub2.

**Mackey JR, Kerbel RS, Gelmon KA, McLeod DM, Chia SK, Rayson D, Verma S, Collins LL, Paterson AH, Robidoux A, Pritchard KI.** Controlling angiogenesis in breast cancer: A systematic review of anti-angiogenic trials. *Cancer Treat Rev* 2012: Epub Feb 22, 2012.

**Madarnas Y, Haynes AE, Eisen A.** The Continued Use of Trastuzumab Beyond Disease Progression in Patients with Metastatic Breast Cancer . Toronto: Cancer Care Ontario, 2009.

**Mathis S, Alberti C, Czczot J, Garbaty T, Maran PR, Nachtnebel A.** Eribulin (Halaven) as third- or late- line mono-therapy for advanced/metastatic breast cancer. Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA), 2011.

**Moreno-Aspitia A, Perez EA.** Anthracycline- and/or taxane-resistant breast cancer: results of a literature review to determine the clinical challenges and current treatment trends. *Clin Ther* 2009; 31 (8): 1619-40.

**National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 3.2012. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf), Zugriff am 14.11.2012.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. Stand: April 2005. London: NICE, 2005.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment-evidence review. Stand: Februar 2009. London: NICE, 2009.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Stand: Februar 2009. London: NICE, 2009.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of metastatic breast cancer. Stand: Februar 2011. London: NICE, 2012.



**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. London: NICE, 2012.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Pertuzumab in combination with trastuzumab and a taxane for the treatment of HER2 positive metastatic breast cancer (Draft Scope). Stand: Februar 2012. London: NICE, 2012.

**Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Donders AR, van der Graaf WT, Ottevanger PB.** Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011; 12 (11): 1053-61.

**Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, Mackey JR, Nabholz JM, Paridaens R, Biganzoli L, Jassem J, Bontenbal M, Bonnetterre J, Chan S, Basaran GA, Therasse P.** Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (12): 1980-6.

**Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y.** Comparison between doublet agents versus single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: A meta-analysis of four phase III trials. *Breast* 2012.

**Riera R, Soares PC, Puga ME, Ferraz MB.** Lapatinib for treatment of advanced or metastasized breast cancer: systematic review. *Sao Paulo Med J* 2009; 127 (5): 295-301.

**Rodgers M, Soares M, Epstein D, Yang H, Fox D, Eastwood A.** Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. *Health Technol Assess* 2011; 15 (Suppl 1): 1-12.

**Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, Saini KS, Gennari A, de Azumbuja E, Piccart-Gebhart M.** Bevacizumab and Breast Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Phase III Studies and a Critical Reappraisal of Available Evidence. *J Oncol* 2012; 2012 417673.

**Scottish Intercollegiate Guidelines Network.** Management of breast cancer in women: A national clinical guideline. Stand: Dezember 2005. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign84.pdf>, Zugriff am 16.05.2011.

**Valachis A, Polyzos NP, Patsopoulos NA, Georgoulas V, Mavroudis D, Mauri D.** Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122 (1): 1-7.

**Wagner AD, Thomssen C, Haerting J, Unverzagt S.** Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (7): CD008941.

**Wilcken N, Dear R.** Chemotherapy in metastatic breast cancer: a summary of all randomised trials reported 2000-2007. *Eur J Cancer* 2008; 44 (15): 2218-25.

**Xu HB, Xu Q, Li L.** A literature-based meta-analysis taxane-based doublet versus single-agent taxane chemotherapy in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137 (6): 1005-13.