

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2012-B-071 Trastuzumab Emtansin

Stand: Januar 2013

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

Trastuzumab Emtansin (2012-B-071)

zur Behandlung des HER2+, inoperablem, lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Brustkrebses, nach vorangegangener Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

⇒ siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt, ggf. Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs ohne Metastasierung

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Beschluss vom 19. April 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin
- Beschluss vom 17. März 2011 über Empfehlungen zur Aktualisierung des DMP Brustkrebs
- Beschluss vom 11. November 2010 über die Änderung der AM-RL: Anlage VI – Off-Label-Use; 5-Fluorouracil-haltige Arzneimittel zur adjuvanten Chemotherapie des primären invasiven Mamma-karzinoms (nicht mehr Off-Label-verordnungsfähig, da zwischenzeitlich zugelassen)
- Beschluss vom 15. Juli 2010 über eine Beauftragung des IQWiG: Nutzenbewertung von Aromatasehemmern zur Behandlung des Mammakarzinoms der Frau
- Beschluss vom 20. Mai 2010 über eine Änderung der AM-RL: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau (nicht verordnungsfähig)
- Beschluss vom 28. Mai 2009: Protonentherapie beim Mammakarzinom
- Beschluss vom 15. März 2007 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Aktualisierung Therapiehinweise (Aufhebung des Therapiehinweises für Trastuzumab)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der

medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	⇒ <i>siehe Aufbereitung der Evidenz durch die Abteilung FB-Med</i>
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	<i>entfällt</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
ATC-Code	
Handelsname	
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Antikörper – Wirkstoff - Konjugat:	
Trastuzumab Emtasin	Kadcyla ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben.
m-TOR-Inhibitor	
Everolimus L01XE10 Afinitor®	Afinitor® wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist. (FI Afinitor® 2012-07)
Steroidale Aromataseinhibitoren:	
Exemestan L02BG06 generisch	Exemestan ist angezeigt für die adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 – 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen. Exemestan ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmeno-pause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativen Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt. (FI Exemestan-CT 2012-02)

Nichtsteroidale Aromataseinhibitoren:	
Letrozol L02BG04 generisch	Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom. Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist. Bei Patientinnen mit hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom ist die Wirksamkeit nicht belegt. (FI Femara® 2012-05)
Anastrozol L02BG03 generisch	Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. Die Wirksamkeit wurde bei Östrogenrezeptor-negativen Patientinnen nicht belegt, es sei denn, die Patientinnen hatten früher eine positive klinische Reaktion auf Tamoxifen. (FI Anastrozol-CT 2012-01)
Östrogenrezeptor-Antagonisten:	
Fulvestrant L02BA03 Faslodex®	Faslodex® ist angezeigt zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter der Behandlung mit einem Antiöstrogen. (FI Faslodex® 2012-02)
Toremifen L02BA02 Fareston®	First-line-Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen. (FAM-Text Fareston® 02.06.2009)
Tamoxifen L02BA01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms - metastasierendes Mammakarzinom (FI Tamoxifen-CT 2012-01)
GnRH (LHRH)-Analoga:	
Goserelin L02AE03 Zoladex®	Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. (FI Zoladex®-GYN 2011-01)
Gestagene:	
Medroxy-	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren:

progesteron L02AB02 generisch	- metastasierendes Mammakarzinom [...] (FI MPA Hexal 2011-02)
Megestrol L02AB01 Megestat®	Megestat® ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rezidivierende Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern; - zur palliativen Behandlung rezidivierender, hoch differenzierter (G1/G2), Rezeptor-positiver Endometriumkarzinome. (FI Megestat® 2011-01)
Tyrosinkinase-Hemmer:	
Lapatinib L01XE07 Tyverb®	Tyverb® ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren: <ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft - in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiver metastasierter Erkrankung, die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind. Die Patientinnen in der Zulassungsstudie waren nicht mit Trastuzumab oder einem Aromatase-Inhibitor vorbehandelt (FI Tyverb® 2012-05)
Monoklonale Antikörper:	
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Avastin® wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Avastin® wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line -Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden. (FI Avastin® 2012-06)
Trastuzumab L01XC03 Herceptin®	Metastasierter Brustkrebs (MBC): Herceptin® ist zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs indiziert: <ul style="list-style-type: none"> - als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. - 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 Komb. mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.

	<ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit hormonrezeptorpositivem metastasierendem Brustkrebs, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden. <p>Brustkrebs im Frühstadium (EBC): [...] (FI Herceptin® 2012-02)</p>
Zytostatika:	
Eribulin L01XX41 Halaven®	Eine Halaven®-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. (FI Halaven® 2012-05)
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom (FI Mito-medac 2012-06)
Mitoxantron L01DB07 Onkotrone®	<ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom [...] (FI Onkotrone® 2010-08)
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom [...] (FI Bendaepi 2012-03)
Doxorubicin L01DB01 Caelyx®, Myocet® (liposomal), generisch	Caelyx®: als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko (FI Caelyx® 2010-11) Myocet®: in Kombination mit Cyclophosphamid für die First-line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen (FI Myocet® 2011-11) generisch: Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: [...] <ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom [...]. Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet. (FI Adrimedac 2012-02)
Docetaxel L01CD02 Taxotere®	Taxotere® ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit: <ul style="list-style-type: none"> - operablem, nodal positivem Brustkrebs, - operablem, nodal negativem Brustkrebs. Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen. Taxotere® ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.

	<p>Die Taxotere[®]-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben.</p> <p>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> <p>Taxotere[®] ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. (FI Taxotere[®] 2011-12)</p>
<p>Paclitaxel L01CD01 Abraxane[®] (Nanopartikel), generisch</p>	<p>Abraxane[®]-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von metastasierendem Mammakarzinom bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie für metastasierende Krankheit fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist. (FI Abraxane[®] 2012-04)</p> <p>Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel indiziert zur Behandlung von Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom im Anschluss an eine Anthracyclin-/Cyclophosphamid-Therapie (AC). Die adjuvante Therapie mit Paclitaxel sollte als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie angesehen werden. Paclitaxel Stragen ist indiziert zur Erstbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, bei denen eine Anthracyclin-Therapie in Betracht kommt, oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen, die den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine anthracyclinhaltige Therapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>Als Monotherapie ist Paclitaxel zur Behandlung von metastasierendem Mammakarzinom bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Standard-Anthracyclin-Therapie erfolglos war oder nicht angezeigt ist. (FI Paclitaxel Stragen 2012-01)</p>
<p>Vinorelbin L01CA04 generisch</p>	<p>Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist (BfArM-Mustertext, 2010-05). Zur Behandlung des fortgeschrittenen anthrazyklinresistenten Mammakarzinoms bei Patientinnen in gutem Allgemeinzustand (FI Navelbine[®] 2012-02).</p>
<p>Vindesin L01CA03 generisch</p>	<p>Eindeutiges Ansprechen wurde auch bei folgenden Erkrankungen erzielt, jedoch liegen hierfür erst geringere Erfahrungen vor: [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom <p>(FAM-Text Eldisine[®] 03.02.2012)</p>
<p>Vincristin L01CA02 generisch</p>	<p>Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> - soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom [...] <p>(FI Vincristinsulfat TEVA 2011-09)</p>
<p>Vinblastin L01CA01 generisch</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"> - rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war) <p>(FI Vinblastinsulfat TEVA 2011-10)</p>
<p>Capecitabin L01BC06</p>	<p>Xeloda[®] ist in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie indiziert. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. Xeloda ist</p>

Xeloda®	außerdem als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom indiziert, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist. (FI Xeloda® 2011-06)
Gemcitabin L01BC05 Gemzar®	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. (FI Gemzar® 2011-07)
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	- fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom (FI 5-FU medac 2010-12)
Methotrexat L01BA01 generisch	Mammakarzinome: In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium (FI Methotrexat-GRY TEVA 2012-02)
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen. (FI Holoxan®2008-11)
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan® ist in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] - adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie - palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms (FI Endoxan® 2012-02)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2012-B-071 (Trastuzumab Emtasin)

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel

bearbeitet von: Fachberatung Medizin

Datum: 13.02.2013

Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zwVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche	11
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien	11
Systematische Recherche	11
Abkürzungen	11
Cochrane Reviews	14
Weitere Systematische Reviews und HTA Berichte	16
Leitlinien	27
Literatur:	40

Indikation für die Recherche

Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine vorangegangene Therapie mit Trastuzumab und einem Taxan erhalten haben

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

Everolimus, Aromataseinhibitoren (Exemetasan, Letrozol, Anastrozol), Östrogenrezeptor-Antagonisten (Fulvestrant, Toremifen, Tamoxifen), GnRH (LHRL)-Analoge (Goserelin), Gestagene (Medroxyprogesteron, Megestrol), Tyrosinkinase-Hemmer (Lapatinib), Monoklonale Antikörper (Trastuzumab, Bevacizumab), Zytostatika (Eribulin, Mitomycin, Mitoxantron, Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin), Taxane (Docetaxel, Paclitaxel), Vinorelbin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Capecitabin, Gemcitabin, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Ifosfamid, Cyclophosphamid). Strahlentherapie.

Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews und Meta-Analysen zur Indikation „**metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **14.01.2013** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken) und MEDLINE (PubMed). Die Recherche erfolgte ergänzend zu systematischen Recherchen nach Leitlinien zum Wirkstoff Eribulin (Stand Mai 2011, Suchzeitraum 2005-2011) und zum Wirkstoff Pertuzumab (Stand November 2012, Suchzeitraum Mai 2011-November 2012). Die Recherchen nach Leitlinien erfolgten in folgenden 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 Recherche nach Reviews und Meta-Analysen ergab 574 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 31 Quellen eingeschlossen und in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen. Aus den vorausgegangenen Leitlinien Recherchen wurden 18 Quellen aufgenommen. Insgesamt wurden **48** Quellen in diese synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Abkürzungen

CRR: complete response rate, **DR:** Duration of response, **EFS:** Event free survival, **GCP:** good clinical practice, **HER2:** man epidermal growth factor receptor 2, **OS:** overall survival, **PFS:** progression free survival, **QoL:** quality of life, **(S)UE:** (schwere) unerwünschte Ereignisse, **TTF:** time to treatment failure, **TTP:** time to progression.

GBA, IQWiG	
IQWiG	LOKAL FORTGESCHRITTENER BRUSTKREBS
Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter	<ul style="list-style-type: none"> 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. Leitlinie AGO: Die AGO-Leitlinie empfiehlt bei inoperablem lokalem Thoraxwandrezidiv mit positivem Her2-Status uneingeschränkt die Therapie

<p>Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. 2008</p>	<p>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).</p> <ul style="list-style-type: none"> Für Patientinnen mit primär inoperablen Karzinomen (Stadium IIIB) empfiehlt die S3-Leitlinie eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie (LoE 1b, GoR A). Wenn durch die Systemtherapie keine Operabilität erreicht wird, ist laut S3-Leitlinie eine Strahlentherapie indiziert (GoR B). <p>FERNMETASTASEN</p> <ul style="list-style-type: none"> Empfehlungen aus 5 Leitlinien extrahiert (AGO, CCO-G, FNCLCC, NBCC TR, SIGN). Alle beinhalten Empfehlungen zur systemischen Therapie von Fernmetastasen. In 4 Leitlinien wird Trastuzumab als eine generelle Therapieoption bei Her2-positiven Patientinnen mit Fernmetastasen beschrieben (AGO: LoE 1a, GoR A; FNCLCC: LoE 2; NBCC TR: LoE 2; SIGN: LoE 1+, 2+). 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. Ebenfalls uneingeschränkt werden von der AGO-Leitlinie Anthrazykline als erste einzusetzende Monosubstanz empfohlen (LoE 1b, GoR A). In der SIGN-Leitlinie werden darüber hinaus Vinorelbin und Capecitabin (LoE 1+, GoR A) empfohlen. 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. 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). 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). 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. Als Second-line-Substanz wird in der AGO-Leitlinie Capecitabin uneingeschränkt empfohlen (LoE 2b, GoR B), gleichzeitig wird grundsätzlich die Teilnahme an Studien empfohlen. <p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> Suchzeitraum der Literaturrecherche: 2002 bis Oktober 2007
<p>G-BA Beschluss zur Aktualisierung von DMP Brustkrebs 2011</p>	<p>LOKAL FORTGESCHRITTENER BRUSTKREBS</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>THERAPIE DES LOKALREZIDIVS</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Therapie intramammärer Rezidive besteht in der Regel in einer operativen Intervention. Die Mastektomie erzielt hierbei die beste Tumorkontrolle. Ein Thoraxwandrezidiv ist nach Möglichkeit operativ vollständig zu entfernen. Bei lokoregionärem Rezidiv nach Mastektomie sollte eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden, sofern es auf Grund der bisherigen

	<p>Strahlenbelastung vertretbar ist. Darüber hinaus soll ergänzend die Notwendigkeit und Möglichkeit zusätzlicher Behandlungen (systemische endokrine und/oder chemotherapeutische Behandlungsverfahren) geprüft werden.</p>
	<p>THERAPIE BEI METASTASIIERTEN ERKRANKUNGEN</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Eine endokrine Therapie ist bei positivem Hormonrezeptorstatus zu empfehlen. • 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. • 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. • Bei standardisierter immunhistologisch oder molekularbiologisch geprüfter Positivität für HER2/neu besteht die Indikation einer zielgerichteten Therapie gegen HER2/neu.
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe: Beschluss zu Eribulin. Vom 19. April, 2012.</p>	<p>ZWECKMÄßIGE VERGLEICHSTHERAPIE</p>
	<p>für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können.</p> <ul style="list-style-type: none"> • die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe Capecitabin oder Vinorelbin als Monotherapie. <p>Für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapien (Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel).
	<p>ZUSATZNUTZEN</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Für Patientinnen, die nach einer Taxan oder Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen nicht mehr infrage kommen, liegt gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin oder Vinorelbin für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Eribulin vor. • Für Patientinnen, die für eine erneute Behandlung mit Taxanen oder Anthrazyklinen infrage kommen, gibt es einen Anhaltspunkt dafür, dass der Nutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringer ist.
	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin • Der G-BA hat basierend auf dem Zulassungsstatus von <u>Eribulin</u> die oben genannten Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie für <u>Eribulin</u> bestimmt. 	

CHEMOTHERAPIE	
Butters et al. Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. 2010 ; (11): CD003368.	STUDIENMERKMALE Fragestellung: To assess the effects of adding one or more chemotherapy drugs to an established regimen in women with metastatic breast cancer. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. Suchzeitraum: bis August 2009. Intervention: Gleiches Therapieregime wie in der Kontrollgruppe plus zusätzlich ein oder mehrere Chemotherapeutika. Komparatoren: first line regimen of at least two chemotherapy drugs. Endpunkte: OS, QoL, PFS, tumour response, Toxicity, time to treatment failure Anzahl der eingeschlossenen Studien: 17. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 2674.
	ERGEBNISSE <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben: keine stat. signifikante Differenz (HR 0,96; 95% KI 0,87 bis 1,07, p = 0,47). Keine signifikante Heterogenität. • Zeit zur Progression: keine stat. signifikante Differenz (HR 0,93; 95% KI 0,81 bis 1,07, p = 0,31). Keine signifikante Heterogenität. • Response-Rate: Signifikante Vorteile der Ergänzung (OR 1,21, 95% KI 1,01 bis 1,44, p = 0,04) bei einer sign. Heterogenität. Das Ansprechen ist signifikant für die Zusätzliche Gabe eines <u>Anthrazyklins</u> (OR 1.87, 95% CI 1.22 to 2.86, P = 0.004). Keine stat. Signifikante Heterogenität. Kein Effekt, wenn das zusätzlich gegebene Präparat kein Anthrazyklin war: (OR1.13, 95% CI 0.94 to 1.37, P = 0.20). • Unerwünschte Ereignisse: stat. signifikante Differenz zu Ungunsten der Ergänzung in Leukopenie (OR 1.51, 95% CI 1.17 to 1.95), schwere Übelkeit, Erbrechen (OR 1.76, 95%CI 1.25 to 2.46) Haarverlust (OR 2.85, 95% CI 1.83 to 4.44).
Carrick et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. 2009; (2): CD003372.	STUDIENMERKMALE Fragestellung: Vergleich zwischen einer Mono-Chemotherapie vs. Kombinationschemotherapie bei metastasierten Tumoren. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. Suchzeitraum: bis 2008. Intervention: Kombinationschemotherapie. Komparatoren: Mono-Chemotherapie. Endpunkte: OS, TTP, PFS, Response, quality of life, toxicity. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 43. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 9742. Patienten: 55% were receiving first-line treatment for metastatic disease.
	ERGEBNISSE <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben: Stat. sign. Vorteil für die Kombinationstherapien (HR 0,88; 95% KI 0,83-0,93, p<0,00001; keine sign. Heterogenität). • Stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für alle Kombinationstherapien vs. <u>Taxane</u> (HR 0,82; 95% KI 0,75-0,89, p<0,00001). • Kein stat. sign. Vorteil beim Gesamtüberleben für alle Kombinationstherapien vs. <u>Anthrazykline</u> (HR 0,94; 95% KI 0,86-1,02, p=0,15). • TTP: Stat. sign. Vorteil für die Kombinationstherapien (HR 0.78, 95%CI 0.74 - 0.82, p<0.00001). • Response: Stat. sign. Vorteil für die Kombinationstherapien (RR 1.29, 95% CI 1.14 -1.45, p<0.0001). • Toxizität: Stat. sign. zu Ungunsten Kombinationstherapie (Leukopenie, Haarausfall, Übelkeit). • Keine Aussagen möglich zum Vergleich zwischen der Kombinationstherapie und einer sequentiellen Therapie.
Wagner et al. Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) targeting	STUDIENMERKMALE Fragestellung: Effekte von Chemotherapien mit versus ohne Bevacizumab bei metastasierendem, hormonrefraktären oder hormonrezeptornegativen Brustkrebs. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. Suchzeitraum: 2000 bis 2011.

therapies for endocrine refractory or resistant metastatic breast cancer. 2012; (7): CD008941.	<p>Intervention: Chemotherapien mit Bevacizumab. Komparatoren: Chemotherapien ohne Bevacizumab. Endpunkte: PFS, OS, Toxicity. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 4. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 2886.</p>
	<p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Der zusätzliche Einsatz von Bevacizumab wirkt sich signifikant positiv sowohl in der first-line (HR 0.67; 95% CI 0.61 bis 0.73), als auch in der second-line Therapie (HR 0.85; 95% CI 0.73 to 0.98) aus. Moderate Heterogenität. • Ansprechrate: signifikant positiv für zusätzlichen Einsatz von Bevacizumab (OR 1.96; 95% CI 1.64 bis 2.34), bei einer moderaten Heterogenität. • Gesamtüberleben: Kein signifikanter Einfluss. • Unerwünschte Ereignisse: Grad III/IV (odds ratio (OR) 1.77; 95% CI 1.44 to 2.18) statistisch signifikant häufiger in Bevacizumab Gruppe, ebenso SUEs (OR 1.41; 95% CI 1.13 to 1.75). • 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). • Subgroup analysis stated a significant greater benefit for patients with previous (taxane) chemotherapy and patients with hormone-receptor negative status.
ÖSTROGENREZEPTOR-ANTAGONISTEN	
Mao et al. Toremifene versus tamoxifen for advanced breast cancer. 2012; (7): CD008926.	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Toremifen und Tamoxifen zur Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebs. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. Suchzeitraum: bis 2011. Intervention: Toremifen und Tamoxifen. Komparatoren: Toremifen und Tamoxifen. Endpunkte: OS, ORR, TTP, UEs. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 7. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 2061.</p>
	<p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit (OS, ORR, TTP): Kein stat. signifikanter Unterschied • UEs: Kein stat. signifikanter Unterschied. • Anmerkung FBMed: Die eingeschlossenen Studien untersuchen hauptsächlich first-line treatment.

Weitere Systematische Reviews und HTA Berichte

TAXANE	
<p>Belfiglio et al. 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</p>	STUDIENMERKMALE
	<p>Fragestellung: Effektivität der Docetaxel Monotherapie vs. Docetaxel als Kombi-Chemotherapie bei metastasiertem Brustkrebs. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. Suchzeitraum: 2000 bis 2010. Intervention: Docetaxel als Kombi-Chemotherapie. Komparatoren: Docetaxel Monotherapie. Endpunkte: OS, TTP, ORR, Toxicity. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 3 (jeweils eine Studie mit Capecitabin, Epirubicin und pegyliertem liposomalem Doxorubicin). Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 1313.</p>
	ERGEBNISSE
	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben: Kein stat. signifikanter Unterschied (RR: 0,92, KI 95%: 0,73–1,16; p=0,48, I²=57%). • TTP: stat. signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie (RR: 0,66, KI 95%: 0,58–0,74; p≤0,0001, I²=0%). • ORR: kein stat. sign. Unterschied (RR: 1,22, KI 95%: 0,96–1,56; p=0,10, I²=61%). • Toxizität: Docetaxel allein führt stat. signifikant seltener zu Durchfall (RR: 2,51, 1,45–4,34) und Stomatitis RR: 5,62, 2,16–14,63; P = 0,0004).
<p>Piccart-Gebhart et al. 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</p>	STUDIENMERKMALE
	<p>Fragestellung: Wirksamkeit der First-line-Behandlung metastasierter Tumore mit Docetaxel oder Paclitaxel ohne oder mit Anthrazyklinen (Doxorubicin, Epirubicin). Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. Suchzeitraum: k.A. Intervention und Komparatoren: Anthrazyklinen-Taxan Kombination vs. Anthrazyklinen basierte Therapie oder Anthrazyklinen basierte Monotherapie vs. Taxan basierte Monotherapie. Endpunkte: Tumor-Response Rate, OS, PFS. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 8. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 3953.</p>
	ERGEBNISSE
	<ul style="list-style-type: none"> • Response-Rate: Kein stat. sign. Unterschied zwischen Taxan- und Anthrazyklin-Monotherapie (Nonresponse OR 1,29; 95% KI 0,99-1,70, p=0,063). • Gesamtüberleben: Kein stat. sign. Unterschied zwischen Taxan- und Anthrazyklin-Monotherapie HR 1,01 (95% KI 0,88-1,16, p =0,90). • PFS: Stat. sign. Vorteil für Anthrazyklin-Monotherapie vs. Taxane HR 1,19 (95% KI 1,04-1,36, p =0,011), sign. erhöhte Heterogenität. • PFS: Stat. sign. Vorteil für Taxankombinationstherapie vs. Kombinationen ohne Taxan 0,92 (95% CI, 0,85 to 0,99; P 0,031), geringe Heterogenität.
<p>Xu et al. 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.</p>	STUDIENMERKMALE
	<p>Fragestellung: Wirksamkeit der dualen Taxan-basierten Kombi-Chemotherapie vs. Taxan Monochemotherapie. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. Suchzeitraum: 1966 bis 2009. Intervention: Taxan-basierte (Docetaxel, Paclitaxel) duale Kombi-Chemotherapie (Gemcitabin, Cabecitabin, Doxorubicin). Komparatoren: Taxan basierte Monotherapie. Endpunkte: PFS, Tumor-Response Rate, Survival Rate, Unerwünschte Ereignisse. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 4. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 2343.</p>
	ERGEBNISSE
	<ul style="list-style-type: none"> • PFS: 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

	<p>95%: 1,10-1,86, p=0,008) mit stat. signifikanter Heterogenität.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall Response Rate, Gesamtüberleben: nach 1 Jahr nicht statistisch signifikant.
<p>Qi et al. Paclitaxel-based versus docetaxel-based regimens in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Current Medical Research & Opinion; 2012. 29 (2): 117-125.</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: To examine whether a paclitaxel-based regimen is more effective than a docetaxel-based regimen for MBC patients. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. Suchzeitraum: bis Januar 2012. Intervention: Paclitaxel. Komparatoren: Docetaxel. Endpunkte: OS, PFS, TTP, ORR. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 7. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 1694.</p>
	<p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: no significant difference between paclitaxel-based and docetaxel based regimens (HR 0.87 (95% CI: 0.60–1.27). • PFS: no significant difference (HR: 0.76, 95% CI: 0.58–1.00). • TTP: no significant difference (HR: 1.13; 95% CI: 0.81–1.58). • ORR: no significant difference (RR: 1.01, 95% CI: 0.88–1.15). • Adverse events: fewer grade 3 or 4 of adverse events observed in the paclitaxel-based regimen. <ul style="list-style-type: none"> • anemia (RR: 0.64, 95% CI: 0.44–0.94). • neutropenia (RR: 0.74, 95% CI: 0.58– 0.93). • febrile neutropenia (RR: 0.38, 95% CI: 0.15–0.96). • thrombopenia (RR: 0.62, 95% CI: 0.41–0.96). • mucositis (RR: 0.082, 95% CI: 0.025–0.27). • diarrhea (RR: 0.19, 95% CI: 0.081–0.47). • fatigue (RR: 0.43, 95% CI: 0.20–0.96).
TRASTUZUMAB	
<p>Chen et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. Cancer Treat Rev 2011; 37 (4): 312-20.</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: kardiale Dysfunktion bei Trastuzumab-Behandlung. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. Suchzeitraum: 1966-2009. Intervention: Krebstherapie mit Trastuzumab. Komparatoren: Krebstherapie ohne Trastuzumab. Endpunkte: Kardiale Ereignisse. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 10. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 11.882.</p>
	<p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • stat. signifikant höheres Risiko einer Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Trastuzumab (RR=2,13, KI 95%: 1,31-3,49, p=0,003). • stat. signifikant höheres Risiko kongestiver Herzinsuffizienz bei Trastuzumab (RR=4,19, KI 95%: 2,73-6,42, p<0,00001). • 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.
<p>Petrelli et al. A Pooled Analysis of 2618 Patients Treated with Trastuzumab Beyond Progression for Advanced Breast Cancer. Clin Breast Cancer 2012;</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit von second-line Trastuzumab nach einer Erkrankungsprogression nach first-line Trastuzumab basierter Chemotherapie. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs, retrospektiven Fallserien und prospektiven Studien. Suchzeitraum: bis 2012. Intervention: second-line Trastuzumab Mono- oder Kombinationstherapie. Komparatoren: k.A. Endpunkte: OS, PFS, TTP, Response Rate. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 4 RCTs, 2 Beobachtungsstudien, 8 prospektiv randomisierte Studien, 15 retrospektive Studien. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 2618.</p>
	<p>ERGEBNISSE</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Response Rate: 0.29 (95% CI 0,24 – 0.34, p<0,001) zu Gunsten der Trastuzumab Behandlung bei stat. signifikanter Heterogenität. • Anmerkung FBMed: Weitere gepoolte Analysen liegen nicht vor. Auch einarmige Studien wurden eingeschlossen.
Madarnas et al. The Continued Use of Trastuzumab Beyond Disease Progression in Patients with Metastatic Breast Cancer . Toronto: Cancer Care Ontario, 2009	STUDIENMERKMALE
	<p>Fragestellung: Wirksamkeit der Folgetherapie mit Trastuzumab nach Krankheitsprogression unter Trastuzumab bei HER2 überexprimierendem metastasiertem Brustkrebs.</p> <p>Methodik: HTA Bericht. Eingeschlossen wurden RCTs, einarmige Phase II Studien, Systematische Reviews, Meta-Analysen, Leitlinien.</p> <p>Suchzeitraum: bis 2009.</p> <p>Intervention: Trastuzumab (allein oder in Kombination mit anderen systemischen Therapien).</p> <p>Komparatoren: systemische Therapien ohne Trastuzumab oder BSC.</p> <p>Endpunkte: OS, PSF, ORR, QoL.</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien: 2 RCTs: 1 Capecitabin + Trastuzumab vs. Capecitabin, 1 Lapatinib + Trastuzumab vs. Lapatinib; 5 einarmige Studien, 1 systematischer Review.</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Patienten: k.A.</p>
	ERGEBNISSE <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Beide RCTs zeigen stat. signifikanten Vorteil der Trastuzumab Retherapie. • OS: kein stat. sign. Unterschied. • Schlussfolgerung: For women with MBC whose disease has progressed on trastuzumab, continued use of trastuzumab in combination with capecitabine confers a clinically meaningful gain in progression-free survival and is a valid treatment option.
Crump et al. 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.	STUDIENMERKMALE
	<p>Fragestellung: Wirksamkeit der Therapie mit Trastuzumab.</p> <p>Methodik: HTA Bericht. Eingeschlossen wurden RCTs, nichtrandomisierte Studien, Systematische Reviews, Meta-Analysen, Leitlinien.</p> <p>Suchzeitraum: bis 2010.</p> <p>Intervention: Trastuzumab (allein oder in Kombination mit anderen systemischen Therapien).</p> <p>Komparatoren: Chemotherapie.</p> <p>Endpunkte: OS, PSF, ORR, QoL, UEs.</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien: 3 RCTs, 31 nichtrandomisierte Studien.</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Patienten: k.A.</p>
	ERGEBNISSE <ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab in Kombination mit 6 Zyklen von 3-mal wöchentlich Paclitaxel (175mg/m²) oder 6 Zyklen 3-mal wöchentlich Docetaxel (100mg/m²) sind empfohlen als First-line Therapie bei HER-2-überexprimierenden metastasierten Tumoren. • Trastuzumab+Doxorubicin nicht empfohlen. • Keine RCTs zum Einsatz von Trastuzumab in anderen Kombinationen, keine Empfehlung zu einem Einsatz in anderen Kombinationen möglich. • Keine RCTs zum Einsatz von Trastuzumab-Monotherapie, keine Empfehlung zum Monotherapie Einsatz möglich.
LAPATINIB	
Harris et al. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. Ann Oncol 2011; 22 (6): 1308-17.	STUDIENMERKMALE
	<p>Fragestellung: Wirksamkeit von Trastuzumab und Lapatinib.</p> <p>Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs.</p> <p>Suchzeitraum: 1996 bis 2009.</p> <p>Intervention: Trastuzumab, Lapatinib.</p> <p>Komparatoren: Taxane, Anthrazykline, Capecitabin, Anastrozol, Letrozol.</p> <p>Endpunkte: OS, TTP, PFS, ORR.</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien: 8 (5 RCTs Trastuzumab, 3 RCTs Lapatinib).</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 1848 (1144 Trastuzumab, 704</p>

	Lapatinib).
	ERGEBNISSE
	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben: 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). • TTP, PFS und ORR: stat. signifikanter Vorteil der HER2 Therapie • Anmerkung der FBMed: Keine getrennte Auswertung für Trastuzumab und Lapatinib
Amir et al. 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.	STUDIENMERKMALE
	Fragestellung: Chemo- oder Hormontherapie mit Lapatinib vs. ohne Lapatinib bei metastasierten Tumoren. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. Suchzeitraum: 2001 bis 2009. Intervention: Chemo- oder Hormontherapie mit Lapatinib. Komparatoren: Chemo- oder Hormontherapie ohne Lapatinib. Endpunkte: PFS, OS, response, TTP, EFS. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 3. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 2264.
	ERGEBNISSE
	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben: Stat. sign. Vorteil für eine Lapatinib-Behandlung (HR 0,80; 95% KI 0,67-0,97, p=0,02). Der Gesamteffekt ist in der Subgruppenanalyse auf die Fälle mit HER2/Neu-positiven Tumoren zurückzuführen. • PFS: Stat. signifikanter Vorteil für Lapatinib nur in der Subgruppe der HER2/neu positiven Patienten (HR 0.76 CI 0.60 bis 0.96) • Schlussfolgerung der Autoren: Lapatinibbehandlung ist wirksam bei Patientinnen mit HER2/neu positivem metastasiertem Brustkrebs.
Jones et al. Lapatinib for the treatment of HER2-overexpressing breast cancer. Health Technol Assess 2009; 13 Suppl 3 1-6. Siehe auch Riera et al. 2009; Stebbing et al. 2010	STUDIENMERKMALE
	Fragestellung: Wirksamkeit von Lapatinib zur Therapie des HER2 positiven Brustkrebses bei Frauen, die mit Trastuzumab vorbehandelt waren. Methodik: Systematischer Review von RCTs. Suchzeitraum: k.A. Intervention: Lapatinib plus Capecitabin. Komparatoren: Capecitabin Monotherapie. Endpunkte: TTP, PFS, ORR, OS, QoL, UEs. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 1. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 324.
	ERGEBNISSE
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Studie schließt Frauen ein, die bereits mit Trastuzumab, einem Anthrazyklin und Taxan vorbehandelt wurden. • TTP: stat. sign. Vorteil zu Gunsten Lapatinib plus Capecitabin Behandlung vs. Capecitabin Monotherapie HR 0.57 (95% CI 0.43 to 0.77; p = 0.00013). • OS: Kein stat. signifikanter Unterschied. • PFS: stat. sign. Vorteil zu Gunsten Lapatinib plus Capecitabin Behandlung vs. Capecitabin Monotherapie. (Kein Effektschätzer angegeben).
Yip et al. Survival benefits from lapatinib therapy in women with HER2-overexpressing breast cancer: a systematic review. Anticancer Drugs 2010; 21 (5): 487-93.	STUDIENMERKMALE
	Fragestellung: Auswirkungen der Lapatinibtherapie auf das Überleben bei HER2 überexprimierendem Brustkrebs. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. Suchzeitraum: 2000 bis 2008. Intervention: Lapatinib Mono- oder Kombinationstherapie. Komparatoren: k.A. Endpunkte: OS, PFS, Mortalität, TTP, ORR, Clinical benefit rate, UEs. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 3 (1 Lapatinib und Capecitabin vs. Capecitabin Monotherapie, 1 Lapatinib und Paclitaxel vs. Placebo und Paclitaxel, 1 Lapatinib und Letrozol vs. Placebo und Letrozol). Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 704.
	ERGEBNISSE
	<ul style="list-style-type: none"> • PFS: Stat. signifikanter Unterschied zu Gunsten von Lapatinib 0.61 (95% CI:

	<p>0.50–0.74) (Unterschied war in allen drei Einzelstudien signifikant).</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: Stat. signifikanter Unterschied zu Gunsten von Lapatinib 0.76 (95% CI: 0.60–0.97). (Unterschied war in den drei Einzelstudien nicht signifikant). • ORR: Stat. signifikanter Unterschied zu Gunsten von Lapatinib 2.15 (95% CI: 1.48–3.11). (Unterschied war in allen drei Einzelstudien signifikant). • Clinical benefit rate: Stat. signifikanter Unterschied zu Gunsten von Lapatinib 2.23 (95% CI: 1.59–3.12). (Unterschied war in allen drei Einzelstudien signifikant). • Geringe Heterogenität in allen Auswertungen.
NACH VORBEHANDLUNG MIT EINEM ANTHRAZYKLIN UND/ODER TAXAN	
<p>Jassem et al. 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</p>	STUDIENMERKMALE
	<p>Fragestellung: Effektivität der Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung mit einem Anthrazyklin und einem Taxan.</p> <p>Methodik: Systematischer Review von RCTs und nicht randomisierten Studien.</p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p>Intervention: Capecitabin, Gemcitabin, Vinorelbin, Docetaxel, Paclitaxel.</p> <p>Komparatoren: k.A.</p> <p>Endpunkte: Primär: OS, PFS. Sekundär: DR, ORR, unerwünschte Ereignisse, QoL.</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien: 4 RCTs (Vinorelbin vs. Gemcitabin+Vinorelbin; Capecitabin+Bevicizumab vs. Capecitabin; liposom. Doxorubizin vs. Vinorelbin oder Mitomycin+Vinblastin; Oxaliplatin+Fluorouracil) 1 retrospektive Fall-Kontroll-Studie (Vinorelbin vs. Capecitabin oder Vinorelbin+Capecitabin).</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Patienten: k.A.</p>
	ERGEBNISSE
<ul style="list-style-type: none"> • Überleben (RCTs): Keine statistisch signifikanten Unterschiede beim Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben aus RCTs (Ausnahme 1 RCT mit stat. signifikanten Vorteil beim PFS für Gemcitabin+Vinorelbin vs. Vinorelbin Monotherapie: mediales PFS 6 Monate vs. 4 Monate ($p = 0,0028$)). • ORR (RCTs): Stat. signifikanter Vorteil zugunsten von Capecitabin+Bevacizumab vs. Capecitabin (19,8% vs. 9,1%; $p = 0,001$) in einem RCT. • Überleben (retrospektive Studie): 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. • QoL, Response: Keine stat. sign. Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Responsedauer. 	
<p>Oostendorp et al. 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</p>	STUDIENMERKMALE
	<p>Fragestellung: Wirksamkeit und Sicherheit der palliativen Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs, die mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt wurden.</p> <p>Methodik: Systematischer Review von Phase II und Phase III Studien.</p> <p>Suchzeitraum: 1966 bis 2010.</p> <p>Intervention: Capecitabin, Vinorelbin, Gemcitabin, liposomal Doxorubicin Monotherapie.</p> <p>Komparatoren: k.A.</p> <p>Endpunkte: Tumor Response Rate, TTP, PFS, OS, SUE.</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien: 22 (10 Capecitabin, 9 Vinorelbin, 3 Gemcitabin, 1 Liposomal Doxorubicin Monotherapie).</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Patienten: k.A.</p>
	ERGEBNISSE
<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabin und Vinorelbin sind unter den untersuchten Wirkstoffen die wirksamsten. • Es liegt nur limitierte Evidenz für die Wirksamkeit von Gemcitabin und lip. Doxorubicin vor. • Anmerkung FBMed: es wurden auch einarmige Studien eingeschlossen 	

<p>Qi et al. 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;</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Vorteil der Kombinationschemotherapie bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs, die mit Anthracycline und Taxan behandelt wurden. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. Suchzeitraum: bis 2011. Intervention: Kombinationschemotherapie. Komparatoren: Monochemotherapie. Endpunkte: OS, PFS, ORR. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 4. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 2373.</p>
	<p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: stat. signifikanter Vorteil (HR: 0,79, CI: 0,72 bis 0,86; p=0.000) in der Gruppe mit Kombinationschemotherapie. • Ansprechrate: stat. signifikanter Vorteil (RR: 1,47; CI: 1,13 bis 1,91; p<0.004) in der Gruppe mit Kombinationschemotherapie. • Gesamtüberleben: Kein signifikanter Effekt. • Die Subgruppenanalyse favorisiert die <u>Capecitabin</u> basierte Kombinationschemotherapie (PFS: HR 0,77; CI: 0.70 bis 0.86; p<0.000; Ansprechrate: RR: 1,65; CI: 1,06 bis 2,56; p<0.026). • Bei der <u>Gemcitabin</u> basierten Kombinationschemotherapie ergibt sich kein klinischer Vorteil. • UEs: In der Kombinationschemotherapiegruppe liegen statistisch signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse vor (Anämie, Neutropenie, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen). • Schlussfolgerung der Autoren: Die Bedeutung der Kombinationschemotherapie bleibt vor dem Hintergrund der Ergebnisse der Metaanalyse unklar.
<p>SONSTIGE CHEMOTHERAPIEN</p>	
<p>Wilcken et al. Chemotherapy in metastatic breast cancer: a summary of all randomised trials reported 2000-2007 (Structured abstract). European Journal of Cancer 2008; 44 (15): 2218-25.</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit der Chemotherapie bei metastasiertem Brustkrebs. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse aus RCTs. Suchzeitraum: 2000-2007. Intervention: Chemotherapie. Komparatoren: Chemotherapie. Endpunkte: Response Rate, PFS, OS. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 63 (8 Studien mit sign. Differenzen im Gesamtüberleben). Anzahl der eingeschlossenen Patienten: k.A.</p>
	<p>ERGEBNISSE</p> <p>OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epirubicin vs. Gemcitabin: 19,1 vs. 11,8 Monate, p=0,0004. • Docetaxel+Capecitabin vs. Docetaxel: 14,5 vs. 11,5 Monate, p=0,0126. • Doxorubicin+Paclitaxel vs. Fluorouracil+Doxorubicin+Cyclophosphamid: 23,3 vs. 18,3 Monate, p=0,013. • Paclitaxel+Gemcitabin vs. Paclitaxel: 18,5 vs. 15,8 Monate, p=0,018. • Docetaxel+Doxerubicin vs. Fluorouracil+Doxorubicin+Cyclophosphamid: 22,6 vs. 16,2 Monate, p=0,019. • Capecitabin vs. Fluorouracil+Methothrexat+Cyclophosphamid: 22,0 vs. 18,0 Monate, p=0,02. • Docetaxel vs. Paclitaxel: 15,4 vs. 12,7 Monate, p=0,03. • Etoposid+Ciplatin vs. Paclitaxel: 14,0 vs. 9,5 Monate, p=0,039. • Keine sign. Differenzen zw. der sequentiellen Therapie und Poly-Chemotherapie (aus 3 RCTs).
<p>Xu et al. A Systematic Review of Vinorelbine for the Treatment of Breast Cancer. Breast J 2013</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit von Vinorelbin zur Brustkrebstherapie. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse aus kontrollierten Studien. Suchzeitraum: bis 2010. Intervention: Vinorelbin basierte Brustkrebstherapie. Komparatoren: nicht Vinorelbin basierte Brustkrebstherapie (Capecitabin, Taxan, Mitoxantron, 5-Fluorouracil, Leucovorin).</p>

	<p>Endpunkte: OS, PFS, Response Rate, UEs. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 20 (first line: 11, salvage: 9). Anzahl der eingeschlossenen Patienten: gesamt 5080.</p>
	<p>ERGEBNISSE</p> <p>Ergebnisse zur Salvage Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Vinorelbin basierter und nicht Vinorelbin basierter Brustkrebstherapie bei OS, PFS, Response Rate.
<p>Wang et al. Efficacy and toxicity of capecitabine-based chemotherapy in patients with metastatic or advanced breast cancer: results from ten randomized trials. Curr Med Res Opin 2012; 28 (12): 1911-9.</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit von Capecitabin zur Therapie des metastasierten oder fortgeschrittenen Brustkrebs. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse aus RCTs. Suchzeitraum: 1996 bis 2012. Intervention: Capecitabin basierte Chemotherapie. Komparatoren: nicht Capecitabin basierte Chemotherapie. Endpunkte: Response Rate, UEs. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 10. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 2002.</p>
	<p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> Komplettes oder partielles Ansprechen: kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Capecitabin basierter und nicht Capecitabin basierter Chemotherapie. Gesamtansprechen: marginaler statistischer Vorteil für Capecitabin (OR 1,21; CI 1,00 bis 1,47; p = 0,053, geringe Heterogenität). UEs: stat. signifikanter Vorteil für Capecitabin bei Neutropenie (OR 0,34; CI 0,19 bis 0,59; p<0,0001, stat. signifikante Heterogenität), Anämie (OR 0,41; CI 0,20 bis 0,85; p=0,0016, geringe Heterogenität), Leukozytopenie (OR 0,50; CI 0,32 bis 0,87; p=0,002). Stat. signifikant höhere Rate bei Durchfall (OR 2,35; CI 1,62 bis 3,42; p<0,001, geringe Heterogenität). Kein Unterschied bei Übelkeit und Erbrechen. Schlussfolgerung der Autoren: Capecitabin basierte Chemotherapie ist vergleichbar in der Wirksamkeit, aber besser verträglich als nicht Capecitabin basierte Chemotherapie.
<p>Dent et al. The Role of Gemcitabine in the Management of Metastatic Breast Cancer . Toronto: Cancer Care Ontario, 2007. Stand 2010.</p> <p>Siehe auch Dent (2008)</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit von Gemcitabin zur Therapie des metastasierten Brustkrebs. Methodik: HTA Bericht. Eingeschlossen wurden RCTs, nichtrandomisierte Studien, Systematische Reviews, Meta-Analysen, Leitlinien. Suchzeitraum: bis 2010. Intervention: Gemcitabin (allein oder in Kombination mit anderen systemischen Therapien). Komparatoren: nicht Gemcitabin basierte systemische Therapie. Endpunkte: ORR, TTP, OS. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 5 RCTs, 78 einarmige Studien. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: k.A.</p>
	<p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtüberleben: 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). Gemcitabin in Kombination mit Docetaxel kann als Alternative zu Capecitabin und Docetaxel zur first- und second line Behandlung eingesetzt werden, wenn aufgrund der Toxizität eine Behandlung mit Capecitabin und Docetaxel problematisch ist.
<p>Dent et al. The Role of Liposomal Doxorubicin in the Treatment of Metastatic Breast Cancer .</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit von Doxorubicin zur Therapie des metastasierten Brustkrebs. Methodik: Systematischer Review von RCTs. Suchzeitraum: bis 2006. Intervention: Doxorubicin (allein oder in Kombination mit Trastuzumab). Komparatoren: Anthrazyklin allein oder in Kombination mit Trastuzumab.</p>

<p>Toronto: Cancer Care Ontario, 2007</p>	<p>Endpunkte: Kardiotoxizität, ORR, TTP. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 4 RCTs. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 1190.</p> <p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liposom. Doxorubicin Monotherapie oder in Kombination mit Cyclophosphamid kann als Alternative zu einer Anthrazyklin-Monotherapie oder Anthrazyklin+Cyclophosphamid eingesetzt werden (sign. geringere Kardiotoxizität).
BEVACIZUMAB	
<p>Cortes et al. Adverse events risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis. Ann Oncol 2012; 23 (5): 1130-7.</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Unerwünschten Ereignissen bei Bevacizumab-Behandlung mit oder ohne zusätzliche Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem oder rezidiviertem Brustkrebs. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse aus RCTs. Suchzeitraum: 1966-2011. Intervention: Bavacizumab-Behandlung mit oder ohne zusätzliche Chemotherapie. Komparatoren: Chemotherapie ohne Bevacizumab Behandlung. Endpunkte: number of grade 3 AEs of: arterial thromboembolic events (ATEs); venous thromboembolic events (VTEs); GI perforation; hypertension; proteinuria; haemorrhage; LVD; and febrile neutropenia. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 4 Artikel, 1 Abstract. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 3784.</p> <p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Bavacizumab zeigt ein statistisch signifikant höheres Risiko für Proteinurie (OR = 27,68, p<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). • Keine statistisch signifikanten Differenzen wurden bei folgenden unerwünschten Ereignissen festgestellt: gastrointestinale Perforation, vaskuläre Ereignisse, fatale Ereignisse oder febrile Neutropenie.
<p>Cuppone et al. 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.</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit und unerwünschte Ereignissen der Bevacizumab-Behandlung bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs. Methodik: Systematischer Review mit einer Meta-Analyse und einer Meta-Regression-Analyse. Suchzeitraum: Bis 2010. Intervention: Chemotherapie mit Bevacizumab-Behandlung. Komparatoren: Chemotherapie ohne Bevacizumab-Behandlung. Endpunkte: Primär: PFS, OS. Sekundär: ORR, Toxizität. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 5. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 3.841.</p> <p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben: Keine stat. sign. Differenz für Bevacizumab vs. keine Bevacizumab-Behandlung. • PFS: Stat. sign. Vorteil für Bevacizumab (HR 0,68, p<0,0001) nur für First-line-Behandlung. • Behandlung mit Bavacizumab zeigt ein statistisch signifikant höheres Risiko für Hypertonie, Proteinurie, Neurotoxizität, febrile Neutropenie und Blutungen.
<p>Dent et al. The Use of Bevacizumab in Metastatic Breast Cancer. Toronto: Cancer Care Ontario, 2009</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit von Bevacizumab in der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses. Methodik: HTA Bericht. Einschluss von RCTs . Suchzeitraum: bis 2009. Intervention: Bevacizumab mit oder ohne zusätzlicher systemischer Therapie Komparatoren: nicht Bevacizumab basierte Therapie. Endpunkte: OS, PFS, ORR, QoL, UE. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 3 RCTs, davon eine zur second line Therapie mit Bevacizumab in Kombination mit Gemcitabin, 2 zur first-line</p>

	<p>Therapie. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: k.A.</p>
	<p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • In die second-line Studie wurden Patienten eingeschlossen, die mit Anthrazyklin und Taxanen vorbehandelt worden waren. • Überleben: Kein stat. signifikanter Vorteil bei OS und PFS. • Die Addition von Bevacizumab zu einer Second-line-Chemotherapie und späteren Phasen wird nicht empfohlen.
<p>Lee et al. 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.</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit von Bevacizumab bei metastasiertem Brustkrebs. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. Suchzeitraum: bis 2009. Intervention: Bevacizumab. Komparatoren: Capecitabin, Paclitaxel, Docetaxel. Endpunkte: Primär: PFS, OS. Sekundär: ORR, Unerwünschte Ereignisse. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 4. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 2860.</p>
	<p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben: Keine stat. sign. Differenz für Bevacizumab vs. keine Bevacizumab-Behandlung (HR 0,92; 95% KI 0,82-1,03, p=0,15, I²=67,1%). • Grenzwertig stat. sign. Differenz im Gesamtüberleben für die Subgruppenanalyse der First-line-Behandlung (HR 0,88; 95% KI 0,77-1,0, p=0,048, I²=0%). • PFS: stat. signifikanter Vorteil von Bevacizumab (HR 0,69 CI 0,58-0,81, p<0,0001). • ORR: stat. sign. Differenz zu Gunsten von Bevacizumab. • Schlussfolgerung der Autoren: Bevacizumab wird empfohlen für Patientinnen mit HER2 negativem metastasiertem Brustkrebs, die bisher keine cytotoxische Therapie erhalten haben.
	<p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>Valachis et al. Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Breast Cancer Res Treat 2010; 122 (1): 1-7.</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit der Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab in metastasierten Tumoren. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. Suchzeitraum: bis 2009. Intervention: Chemotherapie mit Bevacizumab. Komparatoren: Chemotherapie ohne Bevacizumab. Endpunkte: OS, PFS, ORR. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 5. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 3163.</p>
	<p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben: Kein stat. sign. Vorteil für die Addition der Chemotherapie um Bevacizumab (HR 0,90; 95% KI 0,80-1,03, p=0,119). • PFS: Stat. sign. Vorteil (HR 0,70; 95% KI 0,60-0,82, p<0,001, bei sign. hoher

	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Response-Rate: Stat. sign. Vorteil (RR 1,26; 95% KI 1,17-1,37, p<0,001) für Bevacizumab.
<p>Stebbing et al. Breast cancer (metastatic). Clin Evid (Online) 2010; 2010</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit der second-line Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab. Methodik: Systematischer Review aus RCTs, systematischen Reviews und Beobachtungsstudien. Suchzeitraum: bis 2009. Intervention: Bevacizumab. Komparatoren: Capecitabin. Endpunkte: OS, Response Rate, UE, PFS. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 1 (Capecitabin plus Bevacizumab vs. Capecitabin, metastasiertes Stadium, vorbehandelt mit Anthrazyklin und Taxan). Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 462.</p>
	<p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: Stat. signifikanter Unterschied zugunsten von Bevacizumab: 20% mit Capecitabin + Bevacizumab vs. 9% mit Capecitabin allein; p = 0.001). • Überleben: Kein stat. signifikanter Unterschied bei PFS und OS. • UE: The RCT found that hypertension and proteinuria were more common with combination treatment than with chemotherapy alone.
	<p style="text-align: center;">ÖSTROGENREZEPTOR-ANTAGONISTEN</p>
<p>Flemming et al. Fulvestrant for systemic therapy of locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2009; 115 (2): 255-68.</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit von Fulvestrant zur systemischen Therapie des lokal fortgeschrittenen Brustkrebs bei Frauen in der Postmenopause. Methodik: Systematischer Review aus Phase II und III Studien, RCTs, systematischen Reviews und Meta-Analysen. Suchzeitraum: 1996 bis 2008. Intervention: Fulvestrant Mono- oder Kombinationstherapie. Komparatoren: k.A. Endpunkte: TTP, TTF, ORR, CRR, PFS, OS, QoL, UEs. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 4 RCTs. Anzahl der eingeschlossenen Patienten: k.A.</p>
	<p>ERGEBNISSE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fulvestrant versus tamoxifen (1 RCT): At a median follow-up of 14.5 months there were no significant differences seen for TTP (primary endpoint), tumour response to treatment, QOL, or tolerability. non-inferiority of fulvestrant could not be confirmed for the primary endpoint of TTP. • Fulvestrant versus anastrozole (2 RCTs): significant differences were observed between fulvestrant and anastrozole therapy arms for TTP (primary endpoint), ORR, TTF, OS (median follow-up ranging from 15.1 to 27.0 months. In favour of fulvestrant, the duration of response (DOR) was significantly improved at 22.1 months follow-up. Keine Unterschiede bei UEs. • Fulvestrant versus exemestane (1 RCT): At the time of a final analysis, at a median follow-up of 13 months, there were no significant differences for median TTP (primary endpoint), ORR, CBR, or DOR. No significant difference in OS. Keine stat. sign. Unterschiede in UEs.
	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit von Fulvestrant mit Aromatase-Inhibitoren und Tamoxifen zur Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebs. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse aus RCTs. Suchzeitraum: bis 2008. Intervention: Fulvestrant. Komparatoren: Andere Hormontherapien. Endpunkte: OS, TTP, ORR, Clinical benefit, UEs. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 4 RCTs (2 mit Anastrozol Vergleich, jeweils eine mit Exemestan und Tamoxifen Vergleich). Anzahl der eingeschlossenen Patienten: k.A.</p>
<p>Valachis et al. Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Rev Oncol</p>	<p>STUDIENMERKMALE</p> <p>Fragestellung: Wirksamkeit von Fulvestrant mit Aromatase-Inhibitoren und Tamoxifen zur Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebs. Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse aus RCTs. Suchzeitraum: bis 2008. Intervention: Fulvestrant. Komparatoren: Andere Hormontherapien. Endpunkte: OS, TTP, ORR, Clinical benefit, UEs. Anzahl der eingeschlossenen Studien: 4 RCTs (2 mit Anastrozol Vergleich, jeweils eine mit Exemestan und Tamoxifen Vergleich). Anzahl der eingeschlossenen Patienten: k.A.</p>

Hematol **2010**;
73 (3): 220-7.

ERGEBNISSE

- Keine stat. signifikante Differenz bei **OS** (HR: 1.047, 95% CI: 0.688–1.592; P = 0.830) und **TTP** (HR: 0.994, 95% CI: 0.691–1.431; P = 0.975).
- Keine stat. signifikante Differenz bei **ORR** (pooled OR: 1.044, 95% CI: 0.828–1.315; P = 0.716) oder **clinical benefit** (pooled OR: 0.949, 95% CI: 0.736–1.224; P = 0.687).
- **UEs**: Regarding specific treatment-related adverse events, it was observed that fulvestrant had significantly fewer joint disorders than those using either exemestane or anastrozole (pooled OR: 0.621, 95% CI: 0.424–0.909; P = 0.014).

<p>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.(AGO): Kommission Mamma. Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom. Version 2012.1D. Stand: März 2012.</p>	LOKO-REGIONÄRES REZIDIV
	Ipsilaterales Rezidiv nach Brusterhaltender Therapie – lokale Behandlung
	<ul style="list-style-type: none"> • Erneute Bestrahlung der Mamma (Brachytherapie, externe Bestrahlung) (LoE 3b GoR C).
	Ipsilaterales Rezidiv nach R0-Resektion – Systemische Therapie
	<ul style="list-style-type: none"> • Endokrine Therapie bei endokrin responsiblen Tumoren nach pathohistologischer Re-Evaluation des Rezidivtumors (ER, PgR, HER2) (LoE 2b GoR B). • Chemotherapie (LoE 3b GoR C). • HER2-zielgerichtete Therapie bei HER2-überexprimierenden Tumoren (LoE 5 GoR D). • HER2-zielgerichtete Therapie bei HER2-überexprimierenden Tumoren mit Trastuzumab bei Trastuzumab-naiven Patientinnen (LoE 5 GoR D).
	Behandlungsoptionen Loko-regionäres rezidiv bei nicht kurativen Fällen
	<ul style="list-style-type: none"> • Topische Chemotherapie (Miltefosin) (LoE 3b GoR C). • Begleitende Radio-/Chemotherapie (LoE 3b GoR C). • Hyperthermie in Kombination mit Radiotherapie (LoE 1b GoR B). • Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie (LoE 4 GoR C). • intra-arterielle Chemotherapie (LoE 4 GoR C).
	Thoraxwand-Rezidiv nach Mastektomie / Axilläres Rezidiv Systemische Therapie
	<p>Endokrine Therapie bei endokrin responsiblen Tumoren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postmenopause (LoE 2b, GoR B). • Prämenopause (LoE 4, GoR C). <p>Chemotherapie (prä- oder postoperativ).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resezierbare endokrin nicht responsible Tumoren (LoE 3b, GoR C). • Resezierbare endokrin responsible Tumoren (LoE 5, GoR D). • Bei nicht resezierbaren Tumoren (LoE 2b, GoR B). <p>Her2-zielgerichtete Therapie bei HER2 überexprimierenden Tumoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei resezierbaren Tumoren (LoE 5, GoR D). • Trastuzumab bei Trastuzumab-naiven Patienten (LoE 5, GoR D). • Bei nicht resezierbaren Tumoren (LoE 1b, GoR A).
	ZIELGERICHTETE SUBSTANZEN
	Trastuzumab
	<p>beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • nach zytostatischer Vorbehandlung (LoE 1b, GoR A). • als First-line Therapie (LoE 2b, GoR B). <p>als Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit Taxanen als First-line Therapie (LoE 1b, GoR A). • mit Paclitaxel/Carboplatin (LoE 1b, GoR A). • Vinorelbin als First-line Therapie (LoE 1b, GoR B). • mit Capecitabon/Docetaxel (LoE 1b, GoR B). • andere zytotoxische Substanzen (LoE 2b, GoR A). • in Kombination mit Aromataseinhibitoren (LoE 2b, GoR B). <p>als „treatment beyond progression“</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit Capecitabin (LoE 1b, GoR B). • mit Lapatinib für schwer vorbehandelte Patienten (LoE 2b, GoR B).
	Lapatibin
	<p>beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom.</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Paclitaxel als First-line (LoE 2b GoR B). • in Kombination mit Capecitabin ab Second-line (LoE 1b GoR B). • in Kombination mit Aromataseinhibitoren (LoE 2b GoR B).
Bavacizumab	
<p>beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom First-line in Kombination mit</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel (wöchentlich) (LoE 1b, GoR B). • Capecitabin (LoE 2b, GoR B). • Anthrazyklinen (LoE 2b, GoR B). • Nab-Paclitaxel (LoE 2b, GoR B). • Docetaxel (dreiwöchentlich) (LoE 1b, GoR B). <p>Second-line in Kombination mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxanen (wöchentlich) (LoE 1b, GoR B). • Capecitabin (LoE 1b, GoR B). • Gemcitabin oder Vinorelbin (LoE 1b, GoR B). <p>Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms</p> <p>First-line Behandlung (nur Mono-Therapien in die Übersicht übernommen).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, liposom. Anthrazyklin (LoE 1b, GoR A). • Docetaxel, Paclitaxel (LoE 1b, GoR A). • Vinorelbin (LoE 3b, GoR B). • Paclitaxel-Albumin (LoE 2b, GoR B). • Capecitabin (LoE 2b, GoR B). <p>Nach Anthrazyklin-Vorbehandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel (LoE 1a, GoR A). • Paclitaxel (LoE 1a, GoR A). • Capecitabin (LoE 2b, GoR B). • Paclitaxel-Albumin (LoE 2b, GoR B). • Peg-liposom. Doxorubicin (LoE 2b, GoR B). • Vinorelbin (LoE 3b, GoR B). • Docetaxel+Peg-liposom. Doxorubicin (LoE 1b, GoR B). • Etoposid+Cisplatin (LoE 2b, GoR B). <p>Therapie nach Taxan- und Anthrazyklin-Vorbehandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Experimentelle Therapien in Studien (AGO Empfehlung). • Capecitabin (LoE 2b, GoR B). • Doxorubicin (peg-liposomales) (LoE 2b, GoR B). • Vinorelbin (LoE 2b, GoR B). • Gemcitabin+Vinorelbin (LoE 2b, GoR B). • Gemcitabin+Cisplatin/Carboplatin (LoE 2, GoR B). • Gemcitabin+Capecitabin (LoE 2b, GoR B). • Ixabepilon+Capecitabin (LoE 1b, GoR B). • Eribulin (LoE 1b, GoR B). <p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum der Literaturrecherche: k.A.
<p>Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012.</p>	<p>THERAPIE DES LOKALEN/LOKOREGIONALEN REZIDIVS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Fall eines isolierten regionalen Rezidivs soll eine lokale Kontrolle der Erkrankung durch Operation/Radiotherapie angestrebt werden. • 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. • 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. • 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. • Sind bei lokoregionalen Lymphknotenrezidiven (im Gegensatz zu den Lokalrezidiven) operative Behandlungsmöglichkeiten limitiert bzw. nicht

	<p>kurativ durchführbar, stellt die Radiotherapie die aussichtsreichste lokale Therapiemodalität zur Tumorkontrolle dar, durch die die Chance einer Kuration erhalten werden kann.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen • 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 (GCP). • Eine postoperative Radiotherapie kann durchgeführt werden, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (GCP). • Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie zur Symptomkontrolle sinnvoll sein (GCP) (basiert auf retrospektiven Studien).
	<p>ANTI-HER2-THERAPIE (TRASTUZUMAB, LAPATINIB)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 (GCP). • Bei einer Progression unter einer Trastuzumab-Therapie sollte eine Folgetherapie weiterhin eine Anti-HER2-gerichtete Therapie enthalten (LoE 2b). • 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. • 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 • 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 (<i>Anmerkung FBMed: basiert auf einem RCT mit Lapatinib plus Capecitabin vs. Capecitabin Monotherapie Vergleich</i>).
	<p>SKELETTMETASTASEN</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 R0-Resektion erreicht werden konnte (LoE 1a, GoR A). • 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 (Kein GoR angegeben).
	<p>BEVACIZUMAB</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Einsatz von Paclitaxel als zytostatische Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom kann zur Verbesserung des Therapieerfolges Bevacizumab eingesetzt werden (GCP).
	<p>CHEMOTHERAPIE</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen (GCP). • Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch häufig mit einer höheren

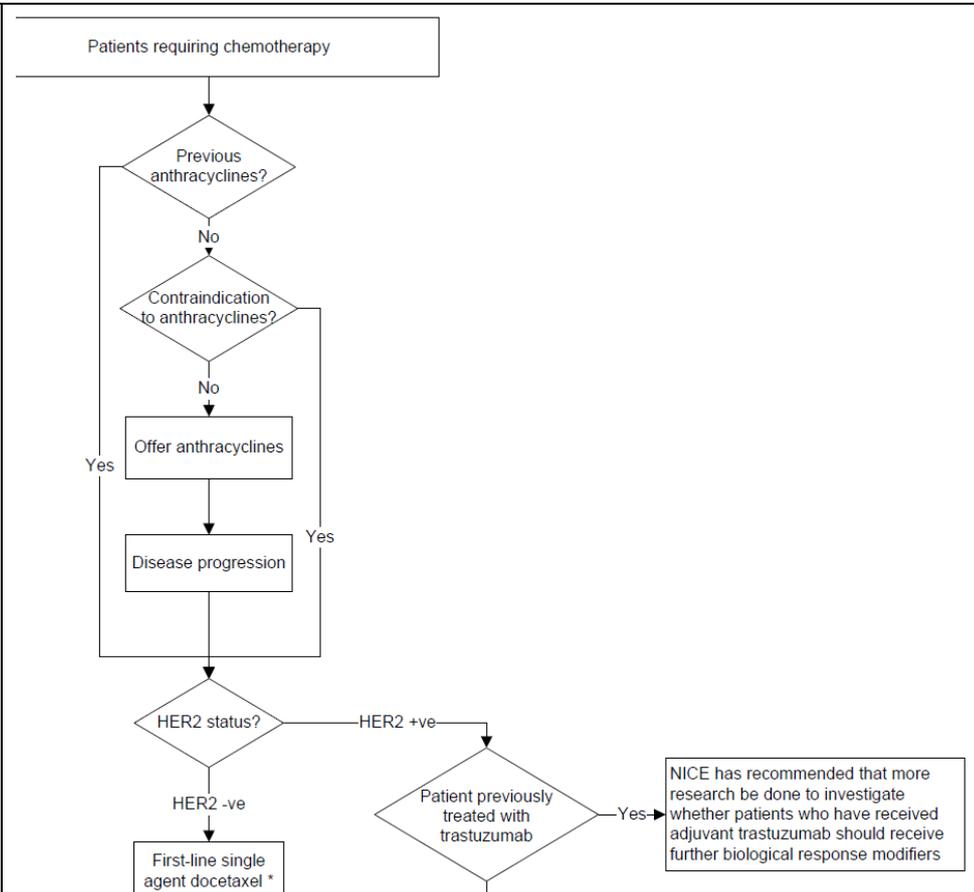
	<p>Rate an Toxizitäten verbunden (LoE 1a, GoR B).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine Monochemotherapie sinnvoll. Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, sollte eine Polychemotherapie durchgeführt werden (LoE 1a, GoR B). • Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht. • Dosisintensivierte und Hochdosistherapien zeigen keine Verbesserung des Überlebens und sollen daher nicht zum Einsatz kommen (LoE 1b, GoR A). <p>ENDOKRINE THERAPIE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus (LoE 1b, GoR A). • 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). • 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). • Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRHAnaloge, Ovarektomie, Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl (LoE 1b, GoR A). • 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). <p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum der Literaturrecherche: bis 2011. • S3 Leitlinie.
<p>Cardoso et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7) vi11-vi19.</p>	<p>LOKOREGIONÄRE REZIDIVE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hochdosis Strahlentherapie der Thoraxwand und regionaler Lymphknoten, wenn zuvor nicht bestrahlt wurde (LoE 3, GoR A). • Begrenzte Strahlentherapie der Thoraxwand und regionaler Lymphknoten, wenn zuvor bestrahlt wurde (LoE 3, GoR B). • 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). • Im Hinblick auf den zu erwartenden Nutzen und die geringe Toxizität ist eine sekundär-adjuvante, endokrine Therapie eine vernünftige Option (LoE 2, GoR B). <p>METASTASIERTE TUMORE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). • Chemo- und Hormontherapie sollte nicht gleichzeitig gegeben werden. • Bisphosphonate und Denosumab bei klinisch nachweisbaren Knochenmetastasen (LoE 1, GoR A). • Hormonrezeptorpositiver metastasierter Brustkrebs <ul style="list-style-type: none"> ○ Endokrine Therapie, wenn aufgrund der Erkrankung keine schnellere Therapie notwendig erscheint. ○ Bei keiner vorherigen oder länger als 12 Monate ausgesetzten adjuvanten Tamoxifentherapie ist bei prämenopausalen Patientinnen die Eierstockablation die präferierte Option (LoE 1, GoR B). ○ Bei keiner vorherigen oder länger als 12 Monate ausgesetzten Therapie mit Aromatasehemmern sind bei postmenopausalen Patientinnen

	<p>Aromatasehemmer die präferierte Option, da sie hinsichtlich der Responderate, progressionsfreien Zeit und (bei Letrozole) des Gesamtüberlebens einen Vorteil gegenüber Tamoxifen zeigen (LoE 2, GoR A).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <ul style="list-style-type: none"> ○ Trastuzumab Therapie sollte bei Progression parallel zur Chemotherapie fortgeführt werden. ○ Sequentielle Behandlung und Mono-Chemotherapien sind (mit Ausnahme von begründeten Fällen) der Kombinationstherapie vorzuziehen.
	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum der Literaturrecherche: k.A.
<p>Cardoso et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). Breast 2012</p>	<p>THERAPIE DES FORTGESCHRITTENEN BRUSTKREBSSES</p> <ul style="list-style-type: none"> • “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%). • “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%). • “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 these agents) is currently unknown.” (LoE 1B) (Konsens 97%). • “It is currently unknown if the best option for patients progressing after receiving one line of trastuzumab 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%). • “In patients with HER-2+ 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%). • “In case of progression on trastuzumab, the combination trastuzumab + lapatinib is a reasonable treatment option.” (LoE 1B) (Konsens 83%). • “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%). • “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%). • “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,

	<p>particularly if avoiding alopecia is a priority for the patient" (LoE 1A) (Konsens 59%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • "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%). • "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%). <p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum der Literaturrecherche: k.A. • Basierend auf Literatur wurden Empfehlungen vorformuliert. Konsenszahlen basieren auf einer Abstimmung über die vorformulierten Aussagen.
<p>integraal kankercentrum Nederland. Mammacarcinoom Landelijke richtlijn, Versie: 2.0. 2012</p>	<p>LOKALE UND LOKOREGIONÄRE REZIDIVE</p>
	<p>Lokalrezidiv nach Mastektomie</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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). • 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. <p>Lokale Behandlung von lokalem Rezidiv nach brusterhaltender Therapie (BET)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei einem isolierten Rezidiv nach BET führt die Mastektomie zur besten lokalen Kontrolle (LoE 3). • 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. <p>regionäre Rezidive</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für regionäre Rezidive gelten im Allgemeinen die gleichen Behandlungsstrategien wie für Lokalrezidive. <p>Systemische Behandlung des lokoregionären Rezidivs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine sekundäre adjuvante Hormontherapie führt bei der Behandlung von lokoregionären Rezidiven zu einem verbesserten krankheitsfreien Überleben (LoE 3). • 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).
	<p>METASTASIERTES MAMMAKARZINOM</p> <p>Hormontherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormontherapie Bei positivem Estrogenrezeptor abhängig vom Status der Menopause. Bei rascher Progression erhält die Chemotherapie den Vorzug vor der Hormontherapie. • 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). • 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). <p>Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

	<p>Knochenmarksmetastasen. Anthrazykline und Taxane</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anthrazykline und Taxane sind die wirksamsten Mittel zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs. • 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). • Capecitabin ist ein wirksames Mittel nach der Behandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen (LoE 3). • 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). <p>HER2 positive Patientinnen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin oder einem Taxan (Paclitaxel sowie Docetaxel) als First-Line-Therapie wirksamer als Monotherapie (LoE 1). • Zugabe von Trastuzumab zur Chemotherapie mit Taxanen oder Vinorelbin erhöht die Chance einer Remission und verlängert progressionsfreies Intervall und Überleben (LoE 1). • Bei Trastuzumab Versagen ist eine Vortsetzung der HER2 Blockadetherapie effektiver als eine Fortsetzung der Therapie ohne HER2 Blockade. • Hinzufügen einer HER2-Blockade zur hormonellen Therapie verbessert Response und PFS (LoE 1). • 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). <p>Bisphosphonate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bisphosphonate reduzieren die Progression der Knochenmetastasen (LoE 1).
	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum der Literaturrecherche: bis 2010. • Mit S3 Vorgehen vergleichbar.
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Stand: Februar 2009. London: NICE, 2009</p> <p>Siehe auch: National Institute for</p>	<p>SYSTEMISCHE THERAPIE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ First-line: Docetaxel Monotherapie (Evidenz aus 1 Leitlinie, 2 syst. Reviews, 4 RCTs) ○ Second-line: Vinorelbin (Evidenz aus : 1 RCT (vs. Capacitabin) und 2 Phase II Studien ohne Kontrollgruppe oder Capecitabin (Evidenz aus Monotherapie ○ Third-line: Capecitabin oder Vinorelbin Monotherapie (9 Phase II Studien ohne Kontrollgruppe und 1 retr. Fallserie) 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.

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



ANMERKUNGEN FBMED

- Suchzeitraum der Literaturrecherche: bis 2008.
- Vergleichbar mit S3 Vorgehen.

POSTMASTECTOMY RADIOTHERAPY (PMRT) – RATIONALE AND INDICATIONS

- PMRT of the chest wall decreases the local recurrence rate (LoE 1a).
- In patients with a high risk of local recurrence, PMRT improves survival (LoE 1a).
- PMRT of the chest wall is indicated in patients with
 - T3/T4 tumors (LoE 2a, GoR A).
 - R1/R2 resection (LoE 2a, GoR A).
 - pN+ (> 3) (LoE 1a, GoR A).
- Patients with 1–3 positive axillary nodes may profit from PMRT (LoE 1a, GoR 0).
- After primary systemic treatment, the indication for PMRT should be based on the preoperative tumor stage (T- and N-status) irrespective of response to systemic treatment (LoE 2a, GoR A).

Statement RT-4 of the German Cancer Society.

RADIOTHERAPY OF THE REGIONAL LYMPH NODE AREAS

- The benefit of postoperative irradiation of the lymphatic pathways has not been proven in prospective randomized trials, therefore, the decision has to be made individually (LoE 3b).
- There is no indication for radiotherapy of the axilla, when sentinel node biopsy was tumor-negative (LoE 1b, GoR A).
- Radiotherapy of the axilla is indicated
 - in presence of residual tumor in the axilla (LoE 2b, GoR A).
 - in case of clinically apparent tumor spread to the axilla or in case of positive sentinel node biopsy without or after incomplete axillary dissection (LoE 3b, GoR A).

There are no sufficient data supporting irradiation of the axilla in case of extracapsular tumor spread.

- Radiotherapy of the supra-/infraclavicular nodes is recommended
 - when more than three nodes are positive (LoE 2a, GoR B).

Sautter-Bihl. DEGRO Practical Guidelines for Radiotherapy of Breast Cancer I. Strahlenther Onkol No. 7 2008.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ in case of tumor spread to level III (LoE 3b, GoR B). ○ when radiotherapy of the axilla is indicated (LoE 3b, GoR B). ● Radiotherapy of the internal mammary nodes is generally no longer recommended except in clinical trials. <p><i>Statement RT-5 of the German Cancer Society</i></p>
	<p>RADIOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER AND PRIMARILY INOPERABLE TUMORS</p> <ul style="list-style-type: none"> ● For patients with tumors that are irresectable at diagnosis (stage IIIB) primary systemic treatment is recommended, followed by surgery and radiotherapy (LoE 1b, GoR A). ● If primary systemic treatment fails to achieve operability, radiotherapy is recommended, possibly in combination with concomitant systemic treatment (GoR B). <p><i>Statement RT-6 of the German Cancer Society.</i></p>
	<p>TIMING AND SEQUENCING OF RADIOTHERAPY</p> <ul style="list-style-type: none"> ● The most effective sequencing of radiotherapy and systemic treatment cannot be defined on the basis of current data. Postoperative sequencing should be determined according to the predominant risk of recurrence as the optimal time point for each treatment is unclear (LoE 1a, GoR B). ● Consistent data referring to sequencing of radiotherapy and trastuzumab are not yet available. ● Simultaneous application of trastuzumab and radiotherapy does not seem to enhance toxicity and is feasible, provided that no IMC irradiation is performed (LoE 3a). ● Antiestrogen treatment may be performed simultaneously with radiotherapy or sequentially (LoE 1a). <p><i>Statement RT-7–9 of the German Cancer Society</i></p>
	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Suchzeitraum der Literaturrecherche:k.A. ● Vergleichbar mit S3 Vorgehen. ● Ziel der Arbeit war eine Aktualisierung der 2006 publizierten Leitlinie der „Expertengruppe Mammakarzinom“ der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO).
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology – Breast Cancer. Version 3.2012 2012</p>	<p>CHEMOTHERAPEUTISCHE MONOTHERAPIEN</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Anthrazykline (Doxorubicin, liposom. Doxorubicin, Epirubicin) (GoR 2A). ● Taxane (Docetaxel, Paclitaxel, Paclitaxel-Albumin) (GoR 2A). ● Capecitabin, Gemcitabin (GoR 2A). ● Vinorelbin, Eribulin (GoR 2A). <p>Aufgeführte präferierte und andere Poly-Chemotherapien hier nicht übernommen.</p>
	<p>FIRST-LINE WIRKSTOFFE FÜR HER-2-POSITIVEN PATIENTINNEN</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (GoR 1). ● Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel (GoR 2A). ● Trastuzumab mit Paclitaxel +/- Carboplatin (GoR 2A). ● Trastuzumab mit Docetaxel (GoR 2A). ● Trastuzumab mit Vinorelbin (GoR 2A). ● Trastuzumab mit Capecitabin (GoR 2A).
	<p>ANDERE CHEMOTHERAPEUTISCHE MONOTHERAPIEN</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cyclophosphamid (GoR 2A), Mitoxantron (GoR 2A), Cisplatin (GoR 2A), Etoposid (GoR 2B), Vinblastin (GoR 2A), Fluorouracil (GoR 2A), Ixabepilon (GoR 2A).
	<p>ANMERKUNGEN FBMED</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Siehe zur Methode: www.nccn.com.
	<p>TRASTUZUMAB</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Trastuzumab in Kombination mit 6 Zyklen von 3-mal wöchentlich Paclitaxel (175mg/m²) oder 6 Zyklen 3-mal wöchentlich Docetaxel (100mg/m²) sind empfohlen als First-line Therapie bei HER-2-überexprimierenden metastasierten Tumoren.
	<p>Crump / Cancer Care Ontario (CCO) The Role of Trastuzumab</p>

(Herceptin®) in the Treatment of Women with HER2/neu-overexpressing Metastatic Breast Cancer Practice Guideline Report. 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab+Doxorubicin nicht empfohlen. • Keine RCTs zum Einsatz von Trastuzumab in anderen Kombinationen, keine Empfehlung zu einem Einsatz in anderen Kombinationen möglich. • Keine RCTs zum Einsatz von Trastuzumab-Monotherapie, keine Empfehlung zum Monotherapie Einsatz möglich.
	ANMERKUNGEN FBMED
	<ul style="list-style-type: none"> • Suchzeitraum der Literaturrecherche: k.A. • keine LoE und GoR angegeben.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zum Wirkstoff Trastuzumab Emtansin (Januar 2013):

Cochrane Library am 30.01.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	breast:ti or mammary:ti (Word variations have been searched)	13139
#2	cancer*:ti or tumor*:ti or tumour*:ti or carcinoma*:ti or neoplasm*:ti (Word variations have been searched)	46579
#3	#1 and #2	11190
#4	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees and with qualifiers: [Drug therapy - DT]	3501
#5	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees and with qualifiers: [Radiotherapy - RT]	706
#6	#3 or #4 or #5	11798
#7	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	3326
#8	MeSH descriptor: [Neoplasm Recurrence, Local] explode all trees	2992
#9	MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees	11108
#10	metastat*:ti,ab,kw or metastas*:ti,ab,kw or recurren*:ti,ab,kw or relaps*:ti,ab,kw or advanced:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	57737
#11	stage:ti,ab,kw and IV or 4:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11380
#12	#7 or #8 or #9 or #10 or #11	64959
#13	#6 and #12: from 2008 to 2013	859

Cochrane Reviews [38] | Other Reviews [58] | Technology Assessments [37] |

MEDLINE (PubMed) am 30.01.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#5	Search (breast[Title] OR mammary[Title])	199280
#6	Search (((cancer*[Title] OR tumour*[Title] OR tumor*[Title] OR carcinoma*[Title] OR neoplasm*[Title])	1173399
#7	Search (#5) AND #6	141916
#8	Search ("breast neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "breast neoplasms/radiotherapy"[MeSH Terms])	44647
#9	Search (#7) OR #8	156188
#10	Search (((metastat*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR recurren*[Title/Abstract] OR relaps*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract])	854772
#11	Search (stage[Title/Abstract] AND IV[Title/Abstract])	31815
#12	Search (stage[Title/Abstract] AND 4[Title/Abstract])	117714
#13	Search ((#10) OR #11) OR #12	950154
#14	Search ("neoplasm metastasis"[MeSH Terms] OR "recurrence"[MeSH Terms] OR "neoplasm recurrence, local"[MeSH Terms])	351994
#15	Search (#13) OR #14	1075181
#16	Search (#9) AND #15	56783
#17	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract]) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract] OR	140846

	overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))	
#18	Search (#16) AND #17	852
#25	Search (#9) AND #15 Filters: Meta-Analysis; Technical Report	316
#26	Search (#18) OR #25	950
#27	Search (#18) OR #25 Filters: published in the last 5 years Sort by: Author	439

Nach Dublettenkontrolle ergab diese Recherche insgesamt 574 Quellen.

Detaillierte Darstellung der Leitlinien Recherche zum Wirkstoff Pertuzumab (November 2012):

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.

Die Recherche ergab insgesamt 14 Quellen.

Detaillierte Darstellung der Leitlinien Recherche zum Wirkstoff Pertuzumab (April 2012):

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	Search (#18) OR #20 Limits: Publication Date from 2011/05/01 to 2012	18

#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.

Die Recherche ergab insgesamt 10 Quellen.

Detaillierte Darstellung der Leitlinien Recherche zum Wirkstoff Eribulin (Mai 2011):

Es 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.

Die Recherche ergab insgesamt 25 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_metastasiertem_Mamma_karzinom.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.

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

Cancer Care Ontario (CCO). The Role of Trastuzumab in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Women with HER2/neu-overexpressing Breast Cancer. Stand: September 15, 2011. Cancer Care Ontario: Toronto, 2011.

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; 21(3): 242-52.

Carrick S, Parker S, Thornton CE, Gherzi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. 2009; (2): CD003372.

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.

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, Llombart A, Baselga J. Adverse events risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2012; 23 (5): 1130-7.

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.

Flemming J, Madarnas Y, Franek JA. Fulvestrant for systemic therapy of locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115 (2): 255-68.

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). Tragende Gründe: Beschluss zu Eribulin. Vom 19. April, 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012.

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.

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.

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. 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, Zugriff am 09.08.2012.

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; 38 (6): 673-88.

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.

Mao C, Yang ZY, He BF, Liu S, Zhou JH, Luo RC, Chen Q, Tang JL. Toremifene versus tamoxifen for advanced breast cancer. 2012; (7): CD008926.

National Breast and Ovarian Cancer Centre (NBOCC). Recommendations for use of Bisphosphonates for advanced breast cancer. Stand: 2011. <http://guidelines.canceraustralia.gov.au/guidelines/print/ch08.php>, Zugriff am 16.05.2011.

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, Zugriff am 14.11.2012.

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.

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.

Petrelli F, Barni S. A Pooled Analysis of 2618 Patients Treated with Trastuzumab Beyond Progression for Advanced Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2012. Dec 28. [Epub ahead of print].

- 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. Aug 14. [Epub ahead of print].
- Qi WX, Shen Z, Lin F, Sun YJ, Min DL, Tang LN, He AN, Yao Y.** Paclitaxel-based versus docetaxel-based regimens in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2013; 29 (2): 117-25.
- 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.
- Sautter-Bihl ML, Souchon R, Budach W, Sedlmayer F, Feyer P, Harms W, Haase W, Dunst J, Wenz F, Sauer R.** DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics, and treatment of locally advanced disease. *Strahlenther Onkol* 2008; 184 (7): 347-53.
- Stebbing J, Ngan S.** Breast cancer (metastatic). *Clin Evid (Online)* 2010; 2010.
- Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Mavroudis D, Georgoulas V, Casazza G.** Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73 (3): 220-7.
- 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. 2012; (7): CD008941.
- Wang Y, Yang H, Wei JF, Meng L.** Efficacy and toxicity of capecitabine-based chemotherapy in patients with metastatic or advanced breast cancer: results from ten randomized trials. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (12): 1911-9.
- Wilcken N, Dear R.** Chemotherapy in metastatic breast cancer: a summary of all randomised trials reported 2000-2007 (Structured abstract). *European Journal of 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.
- Xu YC, Wang HX, Tang L, Ma Y, Zhang FC.** A Systematic Review of Vinorelbine for the Treatment of Breast Cancer. *Breast J* 2013. Jan 16. [Epub ahead of print].
- Yip AY, Tse LA, Ong EY, Chow LW.** Survival benefits from lapatinib therapy in women with HER2-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Anticancer Drugs* 2010; 21 (5): 487-93.

