



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2020-B-037 Pertuzumab / Trastuzumab

Stand: März 2020

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

Pertuzumab/Trastuzumab

[zur Behandlung des HER2-positiven metastasierten oder lokal rezidivierenden, inoperablen Mammakarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für: - das Hormonrezeptor-positive Mammakarzinom bzw. als endokrine Therapie.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht-medikamentöse Behandlungen: - Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Eribulin: Beschluss vom 22.01.2015 - Pertuzumab: Beschluss vom 01.10.2013 Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung), In Kraft getreten am 20. März 2019: - Protonentherapie beim Mammakarzinom
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pertuzumab/ Trastuzumab N.N. N.N.	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Pertuzumab/Trastuzumab ist zur Anwendung in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.
Zytotoxische Chemotherapien:	
Capecitabin L01BC06 generisch	- in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. - als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms
Docetaxel L01CD02 z.B. Taxotere®	Brustkrebs - Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. - Die Docetaxel-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. - Docetaxel 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. [...]
Doxorubicin L01DB01 z.B. Adrimedac®	- Mammakarzinom [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Caelyx®	Caelyx ist indiziert: Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.
Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Myocet®	Myocet in Kombination mit Cyclophosphamid wird angewendet bei der First-line -Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen.
Epirubicin L01DB03 generisch	- Mammakarzinom [...]
Eribulin L01XX41 HALAVEN®	HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.
Fluorouracil L01BC02 generisch	- Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom [...]
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiertem 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. [...]
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	<i>Mammakarzinom</i> Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen. [...]
Methotrexat L01BA01 z.B. Methotrexat-GRY®	<i>Mammakarzinome</i> In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium. [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: • fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom • [...]
Mitoxantron L01DB07 generisch	• ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms • [...]
nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4).
Paclitaxel L01CD01 generisch	<i>Mammakarzinom</i> Paclitaxel ist angezeigt zur First-line-Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms entweder in Kombination mit Anthrazyklin bei Patientinnen, für die eine Anthrazyklin-Therapie geeignet ist oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen mit Überexpression des HER-2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2) (3+ mittels immunhistochemischer Untersuchung) und für die eine Therapie mit Anthrazyklin nicht geeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Als Monotherapie ist Paclitaxel angezeigt zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür in Frage kommen. [...]
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: • rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war) • [...]
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat Teva®	Vincristinsulfat-Teva wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: • soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom • [...]
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung • 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. • [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

HER2-gerichtete Therapien

Lapatinib L01XE07 Tyverb®	Tyverb ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren; • [...] • In Kombination mit Trastuzumab bei Patienten mit Hormonrezeptornegativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1). • 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit dieser Kombination im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor in dieser Patientenpopulation vor.
Pertuzumab L01XC13 Perjeta®	[...] <i>Metastasierter Brustkrebs</i> Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.
Trastuzumab L01XC03 z.B. Herceptin® i.v.	[...] <i>Metastasierter Brustkrebs</i> Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs (metastatic breast cancer – MBC) indiziert: • [...] • in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist. • in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. • in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem MBC, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Trastuzumab Emtansin L01XC14 Kadcyla®	[...] <i>Metastasierter Brustkrebs (MBC – Metastatic Breast Cancer)</i> Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder • eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder • ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben
--	--

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1 Indikation	3
2 Systematische Recherche.....	3
3 Ergebnisse.....	4
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	4
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews.....	8
3.4 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	30
Referenzen	32

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER-2	human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

HER2-positives, lokal rezidivierendes oder metastasiertes, inoperables Mammakarzinom, ohne Vorbehandlung im metastasierten Stadium

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 11.09.2019 durchgeführt, die Folgerecherche am 02.03.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 3234 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 11 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2014 [4].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V; Anlage 3: Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014; zuletzt geändert am 15. August 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 20.12.2019 B5) Inkrafttreten: 1. Januar 2020

Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs

1.6 Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen

1.6.1 Lokalrezidive

Lokalrezidive sind in vielen Fällen mit Aussicht auf Heilung behandelbar. Je früher sie diagnostiziert, histologisch gesichert und behandelt werden, umso besser ist ihre Prognose. Daher kommt der Nachsorgeuntersuchung eine besondere Bedeutung zu (siehe Nummer 1.5). Bei Auftreten eines Lokalrezidivs muss im Hinblick auf die Therapieplanung geprüft werden, ob weitere Herde oder eine Fernmetastasierung vorliegen.

1.6.1.1 Therapie des Lokalrezidivs

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 (R0-Resektion). Bei lokoregionärem Rezidiv nach Mastektomie sollte eine postoperative Bestrahlung durchgeführt werden, sofern es auf Grund der bisherigen Strahlenbelastung vertretbar ist. Darüber hinaus soll bei allen Rezidiven ergänzend die Notwendigkeit und Möglichkeit zusätzlicher Behandlungen (systemische endokrine und/oder chemotherapeutische Behandlungsverfahren) geprüft werden.

1.6.2 Fernmetastasen

Bei Fernmetastasen muss im Hinblick auf eine mögliche therapeutische Konsequenz geprüft werden, welche diagnostischen Maßnahmen zur Erkennung weiterer Herde sinnvoll sind. Erstmals aufgetretene Fernmetastasen, insbesondere viszerale Fernmetastasen sollen, wann immer möglich und therapierelevant, zur (erneuten) Bestimmung des Hormonrezeptorstatus und HER-2-Status histologisch gesichert werden. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann eine nochmalige histologische Sicherung sinnvoll sein.

1.6.2.1 Therapie bei metastasierten Erkrankungen

Bei nachgewiesenen Fernmetastasen steht die Lebensqualität der betroffenen Patientin im Vordergrund der therapeutischen Maßnahmen. Diese haben sich darauf auszurichten, eine Lebensverlängerung unter möglichst langem Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer akzeptablen Lebensqualität und Linderung tumorbedingter Beschwerden zu erreichen. Die individualisierte Therapiestrategie hat die krankheitsspezifischen Risikofaktoren (viszerale

Metastasierung, Knochenmetastasierung, Hirnmetastasierung) sowie die persönliche Situation der Patientin zu beachten. Zur Therapie einer Fernmetastasierung kommen in Abhängigkeit von der individuellen Befundkonstellation medikamentöse, strahlentherapeutische und operative Maßnahmen allein oder in Kombination zum Einsatz. 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 oder gegebenenfalls Denosumab 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 besteht die Indikation einer entsprechenden zielgerichteten Therapie.

Bei der Feststellung von Hirnmetastasen sollte eine interdisziplinäre Abstimmung unter Einbeziehung von Neurochirurgen und Strahlentherapeuten erfolgen. Es soll geprüft werden, welche lokalen Therapiemaßnahmen (neurochirurgische Operation und/oder Strahlentherapie (Ganzhirnbestrahlung und/oder stereotaktisch geführte Strahlentherapie)) indiziert sind.

Das Ansprechen der therapeutischen Verfahren muss in angemessenen Abständen kontrolliert und die geeigneten therapeutischen Konsequenzen müssen ergriffen werden, um im Hinblick auf die oben genannten Therapieziele das Optimum erreichen zu können.

G-BA, 2016 [3,6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 01. Oktober 2013 - Pertuzumab (Mammakarzinom, HER2+, Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel)

Anwendungsgebiet

Perjeta® ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben.

a) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs – Patienten mit viszeraler Metastasierung

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel).

Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) HER2-positiver metastasierter Brustkrebs – Patienten mit nicht-viszeraler Metastasierung

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan (Paclitaxel, Docetaxel).

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Patienten mit HER2-positivem lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Strahlentherapie

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

G-BA, 2015 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. Januar 2015 – Eribulin.

Anwendungsgebiet

HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im

Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

[Neues Anwendungsgebiet: Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebietes auf Patienten, bei denen nach einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (Anwendung in einer früheren Therapielinie). Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das gesamte Anwendungsgebiet.]

Vergleichstherapie

Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können:

- patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin

Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen:

- patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie

Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist: Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Sofern angezeigt:

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können

- gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen

- gegenüber einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist:

- gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

G-BA, 2010 [2].

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Die Anlage VI wird im Teil B (Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind) wie folgt ergänzt: „IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau“

G-BA, 2006 [5].

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466) in Kraft getreten am 1. April 2006 zuletzt geändert am 19. Dezember 2019; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 10.03.2020 B6), in Kraft getreten am 11. März 2020

§ 4 Ausgeschlossene Methoden

- (1) Im Rahmen der Krankenhausbehandlung sind folgende Methoden von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen, wobei die Durchführung klinischer Studien hiervon unberührt bleibt:

3 Protonentherapie

- o 3.1 Protonentherapie bei Hirnmetastasen
- o 3.5 Protonentherapie beim Mammakarzinom

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Feng F et al., 2019 [1].

Efficacy and safety of targeted therapy for metastatic HER2-positive breast cancer in the first-line treatment: a Bayesian network meta-analysis

Fragestellung

Numerous HER2-targeted therapy clinical trials have demonstrated efficacy and safety in the first-line treatment of metastatic breast cancer (MBC). However, the direct or indirect comparison of these drugs is unclear. This network meta-analysis can solve this issue to some extent.

Methodik

Population:

- patients with HER2-positive breast neoplasms;
- stage of the patients was proven to be metastatic or advanced

Intervention/ Komparator:

- any first-line treatment regimen

Endpunkte:

- primary outcome: PFS,
- secondary outcomes: OS and objective response rate (ORR)

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched PubMed, EMBASE, and the Cochrane Library for randomized controlled trials (RCTs) of metastatic HER2-positive breast cancer up to December 16, 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

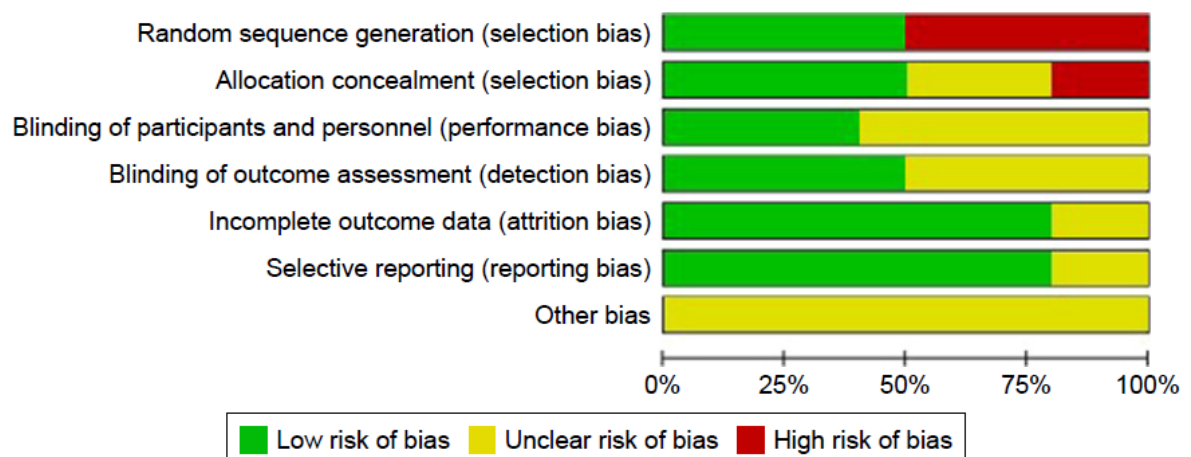
- 10 RCTs
- 11 different treatment regimens were assessed:
 - o the TPC (carboplatin and trastuzumab plus taxane) regimen,
 - o the TP regimen,
 - o the TV (trastuzumab plus vinorelbine) regimen,
 - o the LP (lapatinib plus taxane) regimen,
 - o the MTP (NPLD and trastuzumab plus taxane) regimen,
 - o T-DM1,
 - o the ETP (everolimus and trastuzumab plus taxane) regimen,
 - o the PTP (pertuzumab and trastuzumab plus taxane) regimen,
 - o the NP (neratinib plus taxane) regimen,
 - o the T-DM1+Pzmb (T-DM1 plus pertuzumab) regimen, and
 - o taxane

Charakteristika der Population:

- median age of the study subjects ranged from 52 years to 56 years.

Qualität der Studien:

- Five RCTs did not record details about randomization, which we deemed to have a high risk of bias. Among all the RCTs, four employed double blinding and three clearly proposed open-label designs. The remaining two RCTs did not specify the method applied. All the trials were funded by pharmaceutical companies.



Studienergebnisse:

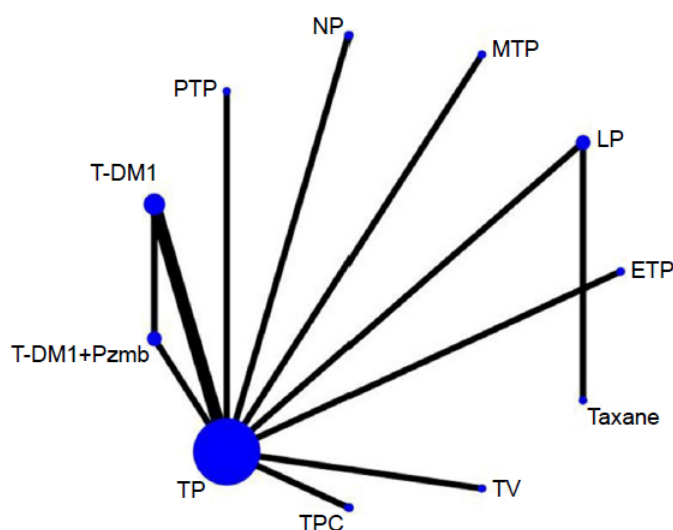


Figure 2 Network diagram of comparison of studies for Bayesian network meta-analysis.

Notes: The size of each node is proportional to number of patients who received the treatment. The widths of the lines are proportional to the number of studies comparing the particular arms.

Abbreviations: ETP, everolimus and trastuzumab plus taxane; LP, lapatinib plus taxane; MTP, NPLD and trastuzumab plus taxane; NP, neratinib plus taxane; NPLD, nonpegylated liposomal doxorubicin; PTP, pertuzumab and trastuzumab plus taxane; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DM1+Pzmb, T-DM1 plus pertuzumab; TP, trastuzumab plus taxane; TPC, carboplatin and trastuzumab plus taxane; TV, trastuzumab plus vinorelbine.

directed comparison of the trials showed,

- the TPC and PTP regimens were both superior to the TP regimen (trastuzumab plus paclitaxel) in PFS and OS (HR =0.66, 95% CI: 0.59–0.73; HR =0.90, 95% CI: 0.88–0.92; HR =0.62, 95% CI: 0.51–0.75; HR =0.68, 95% CI: 0.56–0.83);
- the LP regimen (paclitaxel and lapatinib) was better than paclitaxel alone in PFS and OS (HR =0.52; 95% CI: 0.42–0.64; HR =0.74, 95% CI: 0.58–0.94) but inferior to the TP regimen (trastuzumab plus paclitaxel) regardless of the PFS or OS (HR =1.48, 95% CI: 1.20–1.83; HR =1.47, 95% CI: 1.03–2.09).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This network analysis showed that the PTP regimen might be the optimal first-line treatment for HER-2-positive MBC to improve the PFS and OS. The TPC regimen might be more efficient in the ORR. The two regimens showed no additional hematologic toxicity and heart failure.

Kommentare zum Review

Die Netzwerkmeta-analyse weist zahlreiche Limitationen auf (unzureichende Darstellung der Baselinecharakteristika zum Nachweis der Transitivität, unzureichende Beschreibung der verwendeten Methodik, vorhandene Inkonsistenz für den Endpunkt PFS und Time To Progression (TTP)). Daher werden keine Ergebnisse von Analysen, welche indirekte Evidenz einbeziehen, dargestellt.

Yu YF et al., 2018 [11].

Trastuzumab combined with doublet or single-agent chemotherapy as first-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer

Fragestellung

To investigate the efficacy and safety of doublet versus single-agent chemotherapy (CT) plus trastuzumab (H) as first-line therapy for human epidermal growth factor 2 receptor (HER2)-positive metastatic breast cancer (MBC).

Methodik

Population:

- HER2-positive metastatic breast cancer

Intervention / Komparator:

- trastuzumab combined with “standard CT” (single-agent or doublet)

Endpunkte:

- ORR, disease control rate (DCR), progressionfree survival (PFS), OS, and safety

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature search of the PubMed, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases was performed to identify relevant RCTs published prior to July 2016.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the included randomized clinical trials

Characteristics	Robert et al. [14]		Wardley et al. [24] CHAT study		Valero et al. [15] BCIRG 007	Baselga et al. [25]		
Clinicaltrials.gov, number	NS		NCT01038466		NCT00047255	NCT00294996		
Study design	RCT, Phase III		RCT, Phase II		RCT, Phase III	RCT, Phase III		
Recruitment period	1998–2002		2002–2005		2001–2004	2006–2009		
No. of countries	2		NS		13	12		
No. of centers	83		43		80	83		
Regimen	HPC	HP	HTX	HT	HTC	HT	HPM	HP
No. of participants	98	98	112	110	132	131	181	182
Age (years)	55	56	53	52	51	52	52	53
Median (range)	(35–81)	(33–83)	(24–82)	(23–78)	(18–75)	(18–75)	(22–79)	(30–76)
ECOG-PS or KPS, No. (%)								
0 or 100	59 (60.2)	60 (61.2)	112 (100)	110 (100)	132 (100)	131 (100)	113 (62.4)	112 (61.5)
1 or 80–90	35 (35.7)	35 (35.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	68 (37.6)	70 (38.5)
2 or < 80	4 (4.1)	3 (3.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HER2 status, No. (%)								
IHC 3+/FISH+	66 (68.4)	64 (65.3)	104 (92.9)	103 (93.6)	132 (100)	131 (100)	177 (97.8)	179 (98.9)
IHC 2+	32 (31.6)	33 (34.7)	8 (7.1)	7 (6.4)	0 (0)	0 (0)	4 (2.2)	3 (1.1)
Hormonal receptor status, No. (%)								
ER+	51 (52)	63 (64.3)	50 (44.6)	39 (35.5)	NS	NS	NS	NS
PgR+	40 (40.8)	47 (48.0)	38 (33.9)	31 (28.2)	NS	NS	NS	NS
ER+/PgR+	NS	NS	56 (50.0)	45 (40.9)	86 (62.5)	95 (72.5)	75 (41.4)	81 (44.5)
Disease involvement, No. (%)								
Visceral	52 (53.1)	39 (39.8)	NS	NS	77 (58.3)	87 (66.4)	NS	NS
Lung	NS	NS	26 (23.2)	31 (28.2)	NS	NS	90 (49.7)	90 (49.5)
Bone	42 (42.9)	37 (37.7)	26 (23.2)	28 (25.5)	44 (33.3)	55 (41.9)	64 (35.4)	71 (39.0)
Liver	34 (34.7)	42 (42.9)	15 (13.4)	22 (20.0)	65 (49.2)	67 (51.1)	70 (38.7)	80 (44.0)
Soft tissue	46 (46.9)	52 (53.1)	32 (28.6)	42 (38.2)	NS	NS	NS	NS
Other ^a	9 (9.2)	3 (3.1)	9 (8.0)	10 (9.1)	NS	NS	113 (62.4)	108 (59.3)
Prior therapy, No. (%)								
Surgery	78 (79.6)	74 (75.5)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Chemotherapy	48 (49.0)	45 (45.9)	55 (49.1)	55 (50.0)	73 (55.7)	71 (53.8)	NS	NS
Radiotherapy	37 (37.8)	41 (41.8)	49 (43.8)	52 (47.3)	NS	NS	NS	NS
Hormonal therapy	39 (40.8)	50 (51.0)	35 (31.3)	36 (32.7)	48 (36.4)	35 (26.7)	NS	NS
Anthracycline	NS	NS	49 (43.8)	49 (44.5)	43 (32.6)	43 (32.8)	59 (32.6)	60 (33.0)
Taxane	NS	NS	NS	NS	12 (9.1)	14 (10.7)	14 (7.7)	12 (6.6)
Trastuzumab	NS	NS	NS	NS	NS	NS	2 (1.1)	4 (1.1)
No prior chemotherapy	NS	NS	NS	NS	59 (44.7)	57 (43.5)	NS	NS
Outcomes								
Follow-up (months)	52		26 (median)		84		44 (median)	
Median response duration (months)	13	11	15.9	13.4	10.7	9.4	18.1	15.3
Median OS (months)	35.7	32.2	46.0	40.2	37.4	37.1	33.6	29.0
Median PFS (months)	10.7	7.1	17.9	12.8	NR	NR	16.1	14.5
Primary and secondary end points	PFS, OS, ORR, DCR, Safety		PFS, OS, ORR, DCR, Safety		OS, ORR, DCR, Safety	PFS, OS, ORR, DCR, Safety		

RCT randomized clinical trial, *ECOG-PS* Eastern Cooperative Oncology Group performance status, *KPS* Karnofsky performance status, *IHC* immunohistochemistry, *FISH* fluorescence in situ hybridization, *HER2* human epidermal growth factor receptor 2, *ER* estrogen receptor, *PgR* progesterone receptor, *NS* not specified, *HPC* trastuzumab, paclitaxel and carboplatin, *HP* trastuzumab and paclitaxel, *HTX* trastuzumab, docetaxel and capecitabine, *HT* trastuzumab and docetaxel, *HTC* trastuzumab, docetaxel and carboplatin, *HT* trastuzumab and docetaxel, *HPM* trastuzumab, paclitaxel and non-pegylated liposomal doxorubicin, *HP* trastuzumab and paclitaxel, *DOR* duration of response, *PFS* progression-free survival, *OS* overall survival, *ORR* objective response rate, *DCR* disease control rate

^aOther sites for metastatic disease included the heart, lymph nodes, adrenal glands, kidneys, and chest wall

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Baselga 2014	+	+	-	+	+	+	+
Robert 2006	+	+	?	+	+	+	+
Valero 2011	+	+	?	+	+	+	+
Wardley 2010	+	+	-	+	+	+	+

- All trials were determined to have an unclear or high risk of bias due to insufficient participants and the lack of personnel blinding.

Studienergebnisse:

Table 2 Efficacies of the two treatments

Outcomes	No. of participants	Relative effect			Risk difference (95% CI)	GRADE	
		Ratio (95% CI)	P value	I ²		Quality	Importance
Complete response	671 (14, 15, 24)	RR 1.28 (0.90 to 1.82)	0.176	37.5%	4% (– 2 to 9%)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	Important
Partial response	671 (14, 15, 24)	RR 1.07 (0.83 to 1.38)	0.601	61.9%	3% (– 9 to 16%)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	Important
Overall response	1034 (14, 15, 24, 25)	RR 1.07 (0.98 to 1.17)	0.157	41.3%	4% (– 2 to 10%)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Critical
Stable disease	671 (14, 15, 24)	RR 1.02 (0.78 to 1.32)	0.910	40.0%	0.4% (– 6 to 7%)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	Important
Disease control	671 (14, 15, 24)	RR 1.05 (0.96 to 1.15)	0.282	65.8%	5% (– 4 to 13%)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,c}	Important
Progressive disease	671 (14, 15, 24)	RR 0.59 (0.34 to 1.04)	0.066	22.1%	– 5% (– 11 to 1%)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	Important
Median duration of response	1034 (14, 15, 24, 25)	MR 1.17 (1.10 to 1.25)	< 0.0001	0.0%	–	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Important
Progression-free survival	771 (14, 24, 25)	HR 0.69 (0.63 to 0.75)	< 0.0001	31.3%	–	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Critical
Median progression-free survival	771 (14, 24, 25)	MR 1.32 (1.09 to 1.60)	0.004	85.7%	–	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,c}	Important
Overall survival	1034 (14, 15, 24, 25)	HR 0.90 (0.88 to 0.92)	< 0.0001	0.0%	–	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Critical
Median overall survival	1034 (14, 15, 24, 25)	MR 1.11 (1.04 to 1.18)	0.001	9.1%	–	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Important

CI confidence interval; HR hazard ratio; RR risk ratio; MR median ratio

Grade Working Group grades of evidence

⊕⊕⊕⊕ High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimated effect

⊕⊕⊕⊕ Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimated effect and might change the estimate

⊕⊕⊕⊕ Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimated effect and might change the estimate

⊕⊕⊕⊕ Very low quality: we are very uncertain about the estimate

^aDowngraded (– 1) for risk of bias: all trials were judged as having an unclear or high risk of bias related to the blinding of participants and personnel

^bDowngraded (– 1) for imprecision: small sample bias might exist, or the 95% confidence intervals are wide; the study includes no effect and fails to exclude important benefits or serious harmful effects

^cDowngraded (– 1) for inconsistency: substantial heterogeneity ($I^2 > 50\%$) was found among the trials

Safety

For non-hematologic toxicities, the meta-analysis provided moderate-quality evidence showing that compared with single-agent CT+H, doublet CT+H significantly increased the risk of nausea/vomiting (RR = 4.26, P = 0.002; NNTH = 25), diarrhea (RR = 2.81, P = 0.002; NNTH = 25), and stomatitis (RR = 5.02, P = 0.003; NNTH = 25). For hematologic toxicities, the meta-analysis provided moderate-quality evidence indicating that doublet CT+H significantly increased the risk of thrombocytopenia (RR = 4.08, P = 0.000; NNTH = 20). We also examined whether the potential benefit of doublet CT+H was offset by its higher toxicity rate by comparing the benefits (HR) with the risks of grade 3 or 4 thrombocytopenia, stomatitis, nausea/vomiting, and diarrhea (as percentages) between the doublet CT+H and single-agent CT+H groups (Fig. 3). There was only a slight association between the risk rates for these grade 3 or 4 toxicities and the doublet CT+H intervention.

Study withdrawals

Three trials [14, 24, 25] (781 participants) reported that 89 patients discontinued therapy as a result of treatment-related toxicities. The pooled RR provided very low-quality evidence that revealed no significant difference in the number of patients who discontinued therapy between

the doublet CT+H and single-agent CT+H groups (10% vs. 8%, respectively; RR = 1.15, 95% CI 0.50–2.65, P = 0.747, I² = 53.9%; RD = 2%, 95% CI – 5 to 8%).

Three trials [15, 24, 25] (848 participants) reported 27 deaths during the drug therapy period. The pooled incidence of mortality (3%) was the same for both treatment arms. The pooled RR provided very low-quality evidence showing the absence of a significant difference in mortality between the doublet CT+H and single-agent CT+H groups (RR = 0.80, 95% CI 0.38–1.68, P = 0.557, I² = 0.0%; RD = – 1%, 95% CI – 3 to 2%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the results of this meta-analysis indicate that compared with single-agent CT+H, doublet CT+H results in prolonged PFS and OS but more treatment-related toxicities when used as first-line therapy for patients with HER2-positive MBC. Moreover, compared with patients who received single-agent CT+H, those who received doublet CT+H showed a non-significant trend toward improved ORR. Based on our findings, we recommend doublet CT+H as first-line therapy for patients with good pretreatment performance status; however, in the case of patients with poor performance status, single-agent CT+H is recommended, regardless of the desire to rapidly reduce the tumor burden.

The current NCCN guidelines recommend pertuzumab plus trastuzumab in combination with a taxane as the preferred first-line therapy for HER2-positive MBC [13, 26]. However, pertuzumab has not yet been approved as a treatment for patients with HER2-positive MBC in several countries, including China. Therefore, first-line trastuzumab in combination with a selected CT regimen (e.g., paclitaxel ± carboplatin, docetaxel, vinorelbine, and capecitabine) is another therapeutic option for HER2-positive MBC [13].

3.4 Leitlinien

Giordano SH et al., 2018 [8].

American Society of Clinical Oncology

Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update

Fragestellung

To update evidence-based guideline recommendations for practicing oncologists and others on systemic therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced breast cancer to 2018.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung von Evidenz: Als Evidenzquellen wurden Leitlinien, Systematische Reviews und Primärstudien herangezogen.
- Leitlinienadaptation nach ADAPTE methodology

- Formale und informale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig
- Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist innerhalb des Updates nicht dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed and the Cochrane Library were searched for randomized controlled trials, systematic reviews, meta-analyses, and clinical practice guidelines for the period from October 4, 2011, to overlap with the search for the previous guideline, through August 11, 2017.

LoE

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

GoR

Type of Recommendation	Definition
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Expert Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak").
No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Expert Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

• Empfehlung

- Clinicians should recommend HER2-targeted therapy–based combinations for first-line treatment, except for highly selected patients with estrogen receptor–positive or progesterone receptor–positive and HER2-positive disease, for whom clinicians may use endocrine therapy alone (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after first-line HER2-targeted therapy, clinicians should recommend second-line HER2-targeted therapy–based treatment (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment, clinicians should recommend third-line or greater HER2-targeted therapy–based treatment (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Clinicians should recommend the combination of trastuzumab, pertuzumab, and a taxane for first-line treatment, unless the patient has a contraindication to taxanes (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after first-line HER2-targeted therapy, clinicians should recommend trastuzumab emtansine (T-DM1) as second-line treatment (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted therapy, but she has not received T-DM1, clinicians should offer T-DM1 (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment, but she has not received pertuzumab, clinicians may offer pertuzumab (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).

- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment, and she has already received pertuzumab and T-DM1, clinicians should recommend third-line or greater HER2-targeted therapy-based treatment. Options include lapatinib plus capecitabine, as well as other combinations of chemotherapy, and trastuzumab, lapatinib and trastuzumab, or hormonal therapy (in patients with estrogen receptor-positive and/or progesterone receptor-positive disease). There is insufficient evidence to recommend one regimen over another (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).
- If a patient is receiving HER2-targeted therapy and chemotherapy combinations, the chemotherapy should continue for approximately 4 to 6 months (or longer) and/or to the time of maximal response, depending on toxicity and in the absence of progression. When chemotherapy is stopped, clinicians should continue the HER2-targeted therapy; no further change in the regimen is needed until the time of progression or unacceptable toxicities (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- If a patient finished trastuzumab-based adjuvant treatment ≤ 12 months before recurrence, clinicians should follow the second-line HER2-targeted therapy-based treatment recommendations (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- If a patient finished trastuzumab-based adjuvant treatment > 12 months before recurrence, clinicians should follow the first-line HER2-targeted therapy-based treatment recommendations (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's cancer is hormone receptor positive and HER2 positive, clinicians may recommend either:
 - o HER2-targeted therapy plus chemotherapy (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
 - o Endocrine therapy plus trastuzumab or lapatinib (in selected cases; Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate).
 - o Endocrine therapy alone (in selected cases; Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).
- If a patient has started with an HER2-positive targeted therapy and chemotherapy combination, clinicians may add endocrine therapy to the HER2-targeted therapy when chemotherapy ends and/or when the cancer progresses (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).
- In special circumstances, such as low disease burden, presence of comorbidities (contradictions to HER2-targeted therapy such as congestive heart failure), and/or presence of a long disease-free interval, clinicians may offer first-line endocrine therapy alone (Type: informal consensus; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).

Qualifying statement: Although clinicians may discuss using endocrine therapy with or without HER2-targeted therapy, the majority of patients will still receive chemotherapy plus HER2-targeted therapy.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), 2017 [9].

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Die wesentliche Rationale für die Aktualisierung der Leitlinie ist die gleichbleibend hohe epidemiologische Bedeutung des Mammakarzinoms und die damit verbundene Krankheitslast.

Methodik

- 3. Aktualisierung der Leitlinie von 2017
- Repräsentatives Gremium: Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt. Es wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche nach Leitlinien, die nach Nov. 2013 veröffentlicht wurden, in Datenbanken von G-I-N, NGC, NICE, Library NHS, SIGN u.a. im Juni 2015 und Oktober 2015 (inkl. Abgleich mit LL-Bericht des IQWiG),
- AGREE-II-Bewertung der identifizierten LL; Einschlusskriterium: Erfüllen von $\geq 50\%$ der Domäne 3 (Rigour of Development) des AGREE II (Bewertung durch 2 Begutachter)
- Recherche nach Primärliteratur und systematischen Reviews in Medline, CDSR, CENTRAL, DARE; Zeitraum: 06. April – 2. November 2016
- Methodische Bewertung der Literatur: SIGN-Checklisten für SR, RCT, Observational Studies (jeweils Version 2004) sowie Studies of Diagnostic Accuracy (Version 2006)

LoE/GoR

- Schema der Evidenzgraduierung (in Anlehnung an das Schema des Oxford Centre of Evidences-based Medicine)
- In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Konsensusstärke:

Konsenstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

- Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung der auf Expertenkonsens beruhenden Empfehlungen wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke ergibt sich hier aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann).

Empfehlungen

5.3 Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

5.3.4 Medikamentöse Therapie

5.11.	Konsensbasierte Empfehlung
	Postoperative Systemtherapie
EK	Eine Systemtherapie nach R0-Resektion eines lokoregionären Rezidivs soll für ein verlängertes krankheitsfreies Intervall als auch ein verlängertes Gesamtüberleben erwogen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Eine zusätzliche systemische endokrine Therapie nach operativer Therapie und R0-Situation kann bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Rezidiv das krankheitsfreie Intervall verlängern; die Verbesserung der Überlebensrate ist aber nicht belegt [975-980].

Die Datenlage zur Chemotherapie nach isoliertem lokoregionären Rezidiv und operativer Therapie ist schwach. Allerdings sind die Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Studie verfügbar [981]. Im Rahmen der CALOR-Studie wurde

Patientinnen mit operativ freien Tumorrändern nach Mastektomie oder brusterhaltender Therapie und freien Rändern zur Chemotherapie (n=85) oder keiner Chemotherapie (n=77) randomisiert (1:1). Die Auswahl der Chemotherapie lag in der Hand der Studienzentren, sollte aber mindestens zwei Therapeutika beinhalten und über 3-6 Monate durchgeführt werden. Im Falle positiver Östrogenrezeptoren erfolgte die adjuvante endokrine Therapie. Eine Strahlentherapie wurde bei mikroskopisch betroffenen Tumorrändern durchgeführt. Eine Anti-HER2-Therapie war bei positivem HER2-Rezeptor optional möglich. (...) In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich zudem ein signifikanter Vorteil für das Gesamtkollektiv durch den Einsatz der Chemotherapie. Das 5-Jahres-Überleben lag bei 88% mit Chemotherapie versus 76% ohne Chemotherapie [HR 0,41 (95% CI 0,19-0,89), p=0,024]), allerdings ohne signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen ER-positiv und -negativ. Auch wenn die Gruppen insgesamt klein sind, zeigt die Studie einen signifikanten Vorteil durch den Einsatz einer Systemtherapie nach operativer Sanierung.

Die Datenlage zur Chemotherapie nach isoliertem lokoregionärem Rezidiv und operativer Therapie ist übersichtlich. Dies gilt insbesondere für Patientinnen mit unzureichender adjuvanter Primärtherapie (z. B. Trastuzumab-naive, HER2-positiv Patientinnen, triplenegative Patientinnen). Im Falle eines HER2-positiven Lokalrezidivs kann eine Kombination von Chemotherapie und HER2-zielgerichteter Therapie erwogen werden [981, 982].

Wenn im Rahmen eines lokoregionären Rezidivs eine R0-Resektion unwahrscheinlich ist und somit der Lokalbefund nicht operabel ist, sollte bei endokrin responsiven Tumoren (basierend auf der Immunhistochemie des Lokalrezidivs) die endokrine Therapie eingeleitet werden. Bei ausgedehnten Thoraxwandrezidiven kann eine Chemotherapie die lokale Kontrolle verbessern. Ggf. ist eine operative Sanierung im Anschluss möglich. Bei HER2-überexprimierenden Tumoren sollte eine HER2-zielgerichtete Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie oder einer antihormonellen Therapie (bei Er+) erwogen werden (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf Chapter Systemic treatment of recurrent or stage IV-breast cancer. BINV-17Version 3.2012).

Referenzen:

975. Feyerabend, T., et al., Local hyperthermia, radiation, and chemotherapy in recurrent breast cancer is feasible and effective except for inflammatory disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 49(5): p. 1317-25.
976. Sherar, M., et al., Relationship between thermal dose and outcome in thermoradiotherapy treatments for superficial recurrences of breast cancer: data from a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 39(2): p. 371-80.
977. van der Zee, J., et al., Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. *Br J Cancer*, 1999. 79(3-4): p. 483-90.
978. Vernon, C.C., et al., Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 35(4): p. 731-44.
979. Waeber, M., et al., Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol*, 2003. 14(8): p. 1215-21.
980. Yarbrow, J.W., et al., American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *Cancer*, 1999. 86(11): p. 2436-46.
981. Aebi, S., et al., Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(2): p. 156-63.
982. Cardoso, F., et al., Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2012. 23 Suppl 7: p. vii11-9.

5.3.5 Strahlentherapie

5.12.	Konsensbasierte Empfehlungen
	Bestrahlung nach Rezidivoperation
EK	a.) Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden. Eine postoperative Radiotherapie sollte durchgeführt werden, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1-2).
	Starker Konsens
EK	b.) Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie, zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.
	Starker Konsens
EK	c.) Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs beziehungsweise Thoraxwandrezidivs ohne Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) beziehungsweise nach Mastektomie (R0) sollte die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie analog zu den Empfehlungen in der Primärsituation erfolgen.
	Starker Konsens
EK	d.) Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs nach Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) soll die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden und kann insbesondere bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens
EK	e.) Bei Vorliegen eines Thoraxwandrezidivs nach Vorbestrahlung nach Mastektomie (R0) sollte eine erneute Bestrahlungsindikation zur lokalen Kontrolle interdisziplinär diskutiert werden.
	Starker Konsens

5.12.	Konsensbasierte Empfehlungen
EK	f.) Bei einem Brustwandrezidiv nach primärer Mastektomie ohne nachfolgende Strahlentherapie nach Resektion des Rezidivs (R0) sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren (knappe Resektion, rpN+, G3, Lymphgefäßinvasion) die Indikation zu einer adjuvanten Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens
EK	g.) Bei einem Brustwandrezidiv nach primärer Mastektomie mit nachfolgender Strahlentherapie nach Resektion des Rezidivs (R0) sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren (knappe Resektion, rpN+, G3, Lymphgefäßinvasion) die Indikation zu einer erneuten adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden. Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens
EK	h.) Für Rezidive, die nicht in einem zuvor bestrahlten Bereich liegen und R1/R2-reseziert wurden - ohne Möglichkeit mit vertretbarem Risiko chirurgisch eine R0-Situation zu erzeugen -, soll eine zusätzliche Strahlentherapie in dieser Situation empfohlen werden.
	Starker Konsens
EK	i.) Bei Vorliegen von Rezidiven nach R1/R2-Resektion und erfolgter Vorbestrahlung ohne Möglichkeit, mit vertretbarem Risiko operativ eine R0-Situation zu erzeugen, sollte die Indikation zu einer erneuten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden. Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, kann eine postoperative Bestrahlung diskutiert werden. Bei Vorliegen von zusätzlichen ungünstigen Risikofaktoren kann auch nach einer zuvor im Rahmen der Primärtherapie durchgeführten adjuvanten Radiotherapie erneut eine kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein. Bei In-operabilität 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 [983, 984].

Referenzen:

983. McCormick, B., Counterpoint: Hyperthermia with radiation therapy for chest wall recurrences. J Natl Compr Canc Netw, 2007. 5(3): p. 345-8.
984. Nederland., N.B.O., Richtlijn Mammacarcinoom (Niederländische Leitlinie). 2011.

5.4.1. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Systemische endokrine Therapie

5.26.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die endokrine Therapie +/- zielgerichteter Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status. Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.
Level of Evidence 1b	Quellen: [29, 985-990]
	Starker Konsens

Hintergrund:

Bei Vorliegen einer HER2-Überexpression ist mit einem schlechteren Therapieansprechen einer endokrinen Therapie zu rechnen. Studien zur Kombination endokriner Therapie mit HER2-gerichteter Therapie konnten keinen Überlebensvorteil durch die zusätzliche HER2-gerichtete Therapie zeigen. Deshalb wird bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-positiven Tumoren bevorzugt eine Chemotherapie in Kombination mit HER2-gerichteter Therapie empfohlen, siehe hierzu den Abschnitt Fernmetastasen – Chemotherapie [988, 991-1002].

Referenzen:

988. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol, 2016. 34(25): p. 3069-103.
991. Wilcken, N., J. Hornbuckle, and D. Ghersi, Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2003(2): p. Cd002747.
992. De Laurentiis, M., et al., A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. Clin Cancer Res, 2005. 11(13): p. 4741-8.
993. Gibson, L., et al., Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. Cd003370.
994. Ferretti, G., et al., Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. Br J Cancer, 2006. 94(12): p. 1789-96.
995. Nabholz, J.M., et al., Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. J Clin Oncol, 2000. 18(22): p. 3758-67.
996. Thurlimann, B., et al., Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. Eur J Cancer, 2003. 39(16): p. 2310-7.
997. Bonnetterre, J., et al., Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Cancer, 2001. 92(9): p. 2247-58.
998. Buzdar, A., et al., Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. J Clin Oncol, 2001. 19(14): p. 3357-66.
999. Mouridsen, H., et al., Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol, 2003. 21(11): p. 2101-9.
1000. Kaufmann, M., et al., Exemestane improves survival compared with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer who have failed on tamoxifen. results Of a double-blind randomised phase III trial. Eur J Cancer, 2000. 36 Suppl 4: p. S86-7.
1001. Paridaens, R., et al., Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. Ann Oncol, 2003. 14(9): p. 1391-8.
1002. Mauri, D., et al., Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst, 2006. 98(18): p. 1285-91.

5.4.2 Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

5.21.	Konsensbasierte Empfehlung
	Kriterien vor einer Chemotherapie
EK	Vor Durchführung einer Chemotherapie sollen der Allgemeinzustand und die Komorbidität, die Vorthapien der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.
	Starker Konsens

5.22.	Konsensbasierte Empfehlung
	Toxizitätsbeurteilung
EK	Während der Therapie soll eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung (subjektiv und objektiv) erfolgen. Die Dosierung soll ebenso wie die angestrebten Zeitintervalle gemäß generell akzeptiertem Standard- bzw. aktuell publizierter Therapieregime erfolgen. Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Bildgebung) vor Therapiebeginn soll eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 6–12 Wochen entsprechend der klinischen Erfordernisse erfolgen. Im Verlauf können bei anhaltender Remission und guter klinischer und laborchemischer Beurteilbarkeit des Erkrankungsstatus die bildgebenden Intervalle verlängert werden.
	Starker Konsens

5.23.	Konsensbasierte Empfehlung
	Modifikation der Chemotherapie
EK	Eine Unterbrechung der Therapie sollte bei klinisch relevanter Progression oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen. Ein Wechsel auf eine andere Chemotherapie sollte ohne nachgewiesene Progression oder ohne nicht tolerable Toxizität nicht erfolgen.
	Starker Konsens

5.4.3. Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom

5.41.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Metastasierte HER2-positive Mammakarzinome sollten, sofern keine kardialen Kontraindikationen bestehen, mit einer Anti-HER2-Therapie behandelt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [1075, 1076]
	Starker Konsens

5.42.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom sollte in der Erstlinientherapie eine duale Blockade mit Trastuzumab / Pertuzumab und einem Taxan eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Quelle: [1075]
	Konsens

5.43.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom sollte in der Zweitlinientherapie eine Therapie mit T-DM1 eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Quelle: [1075]
	Konsens

Referenzen:

1075. Giordano, S.H., et al., Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol, 2014. 32(19): p. 2078-99.
 1076. Balduzzi, S., et al., Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2014(6): p. Cd006242.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009 [10].

Advanced breast cancer: diagnosis and treatment.

Fragestellung

These guidelines have been developed to help all those involved in the management of advanced breast cancer, including patients, carers and healthcare professionals. This is a very

large subject, and it has not been possible to cover every aspect of advanced breast cancer. Instead we have tried to concentrate on those areas where it was felt uncertainty or practice variation currently exists. These include systemic treatments, lymphoedema and the treatment of metastases at specific sites such as bone and brain.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: We checked this guideline in January 2018. We found no new evidence that affects the recommendations in this guideline.

Recherche/Suchzeitraum:

- The following databases were included in the literature search: The Cochrane Library, Medline and Premedline 1950 onwards, Excerpta Medica (Embase) 1980 onwards, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Cinahl) 1982 onwards, Allied & Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards, British Nursing Index (BNI) 1994 onwards, Psycinfo 1806 onwards, Web of Science 1970 onwards. [specifically Science Citation Index Expanded, (SCI-EXPANDED) and Social Sciences Citation Index (SSCI)], System for Information on Grey Literature In Europe (SIGLE) 1980–2005, Biomed Central 1997 onwards, National Research Register (NRR), Current Controlled Trials
- Aktualisierung ab 30.06.2008

LoE/GoR

- SIGN criteria for systematic reviews/meta-analyses and randomised control trials (Table A).

Level	Source of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies; high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2–	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

Table A Levels of evidence for intervention studies. Data source: 'NICE guidelines manual' (NICE 2007).

- Agreeing the Recommendations: For each clinical question the GDG were presented with a summary of the clinical evidence, and where appropriate economic evidence, derived from the studies reviewed and appraised. From this information the GDG were able to derive the guideline recommendations. The link between the evidence and the view of the GDG in making each recommendation is made explicit in the accompanying qualifying statement.
- The way we have chosen to do this is by writing a 'qualifying statement' to accompany every recommendation and will usually cover:
 - o the strength of evidence about benefits and harms for the intervention being considered
 - o the degree of consensus within the Guideline Development Group (GDG)
 - o the costs and cost-effectiveness (if formally assessed by the health economics team).
- Where evidence was weak or lacking the GDG agreed the final recommendations through informal consensus. To avoid giving the impression that higher-grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.

Methodische Hinweise

Die Empfehlungen der LL wurden auf ihre Aktualität überprüft und als weiterhin gültig angesehen. Daher werden die Empfehlungen aus der LL 2009 hier mit aufgeführt. (...) After considering all the evidence and views of topic experts and stakeholders, we decided that an update is not necessary for this guideline.

4 Sytemic disease modifying therapy

4.3.Biological therapy

Currently, trastuzumab is the only one of these agents recommended by NICE for use in the NHS in England and Wales, for patients with advanced breast cancer, in combination with chemotherapy. There is controversy and practice variation about continuing its use when chemotherapy is stopped or changed at the time of disease progression.

Trastuzumab was approved by NICE in 2002 for treating women with advanced breast cancer solely in combination with paclitaxel, the only combination licensed at that time (NICE TA34, 2002). The GDG was aware of widespread adoption in the UK of the combination of trastuzumab and docetaxel, which has been licensed subsequent to the original appraisal. A phase II trial demonstrating the clinical efficacy of the docetaxel/trastuzumab combination has been published (Marty et al. 2005).

Recommendation

- For patients who are receiving treatment with trastuzumab² for advanced breast cancer, discontinue treatment with trastuzumab at the time of disease progression outside the central nervous system. Do not discontinue trastuzumab if disease progression is within the central nervous system alone.

Qualifying statement: The GDG were aware of limited, very recent evidence of clinical benefit for the use of trastuzumab on disease progression. This recommendation is based on the fact that it would not be appropriate to recommend the use of trastuzumab on disease progression without robust evidence of the cost effectiveness of this high cost treatment.

Clinical Evidence

For patients undergoing therapy with a biological therapy who experience disease progression there was only limited evidence on trastuzumab (TRZ) which comprised a prospective post RCT study (Tripathy et al. 2004) five retrospective case series (Fountzilas et al. 2003; Gelmon et al. 2004; Garcia-Saenz et al. 2005; Montemurro et al. 2006 and Stemmler et al. 2005) and a phase II study (Bartsch et al. 2006).

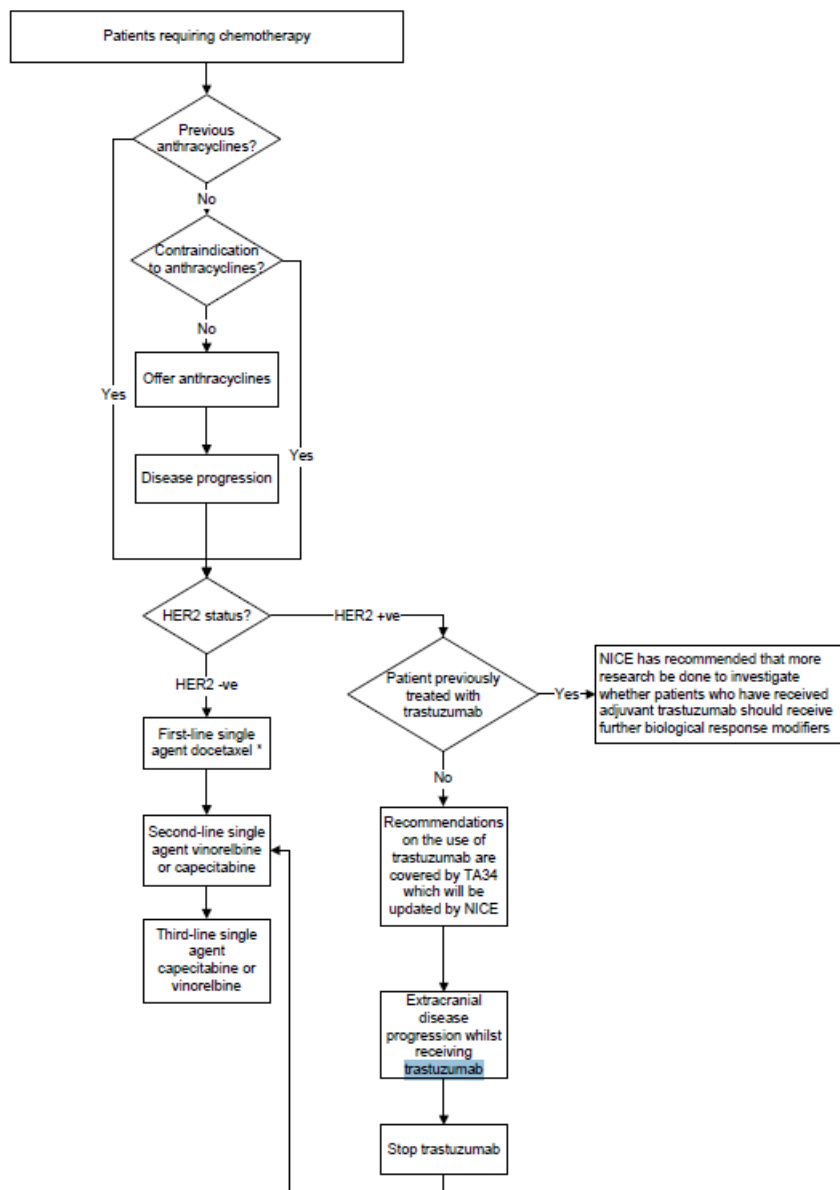
Limited data from a post-RCT analysis (Tripathy et al. 2004) showed no significant improvements in safety or efficacy for women with disease progression who continued TRZ combined with different chemotherapies when compared with women in whom TRZ was given for the first time after their disease progressed on chemotherapy alone. Most case series also offered little evidence in support of continuing TRZ therapy beyond progression since, where relevant comparisons were made, no significant improvements were found for survival, efficacy or safety.

One retrospective case series (Garcia-Saenz et al. 2005) demonstrated a significant survival advantage for women who had received both first- and second-line therapy with TRZ but, taken from a non-randomised study, the data was open to strong selection bias. Weak phase II evidence (Bartsch et al. 2006) showed no significant difference in the length of time to progression between first, second or further lines of TRZ therapy which was interpreted as support for TRZ continuation.

Referenzen:

- Bartsch R, Wenzel C, Hussian D, Pluschnig U, Sevela U, et al. (2006) Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination: An observational study. *BMC Cancer* 6: 63.
- Fountzilas G, Razis E, Tsavdaridis D, Karina M, Labropoulos S, et al. (2003) Continuation of trastuzumab beyond disease progression is feasible and safe in patients with metastatic breast cancer: a retrospective analysis of 80 cases by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Clin Breast Cancer* 4: 120–125.
- Garcia-Saenz JA, Martin M, Puente J, Lopez-Tarruella S, Casado A, et al. (2005) Trastuzumab associated with successive cytotoxic therapies beyond disease progression in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 6: 325–329.
- Gelmon KA, Mackey J, Verma S, Gertler SZ, Bangemann N, et al. (2004) Use of trastuzumab beyond disease progression: observations from a retrospective review of case histories. *Clin Breast Cancer* 5: 52–58.
- Marty M, Cignetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, et al. (2005) Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of Clinical Oncology* 23(19): 4265–4274.
- Montemurro F, Donadio M, Clavarezza M, Redana S, Jacomuzzi ME, et al. (2006) Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab-based therapy. *Oncologist* 11: 318–324.
- Stemmler HJ, Kahlert S, Siekiera W, Untch M, Heinrich B et al. (2005) Prolonged survival of patients receiving trastuzumab beyond disease progression for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC). *Onkologie* 28(11): 582–586.
- Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, Arnold A, Saleh M, et al. (2004) Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 22: 1063–1070.

Chemotherapy and biological therapy



* Consider combination therapy for patients for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2020)
am 02.03.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Breast Neoplasms"]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw

4	(advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps* OR progression*):ti,ab,kw
5	#1 OR (#2 AND #3)
6	#4 AND #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Mar 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 02.03.2020

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH
2	((breast[ti]) OR mamma*[ti]) AND (neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH)
3	(#1) OR #2
4	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
5	(#4) AND (((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR malignan*[tiab])
6	(#5) AND (((((((advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab]) OR relaps*[tiab]) OR progression*[tiab]) OR progressive*[tiab]) OR disseminat*[tiab])
7	(#6) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
8	#3 OR #7
9	((#8) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.03.2020

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
7	((#6) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Feng F, Zhang T, Yin F, Liu C, Zhuang J, Qi L, et al.** Efficacy and safety of targeted therapy for metastatic HER2-positive breast cancer in the first-line treatment: a Bayesian network meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2019;12:959-974.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau; vom 20. Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 06.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Aufhebung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab vom 19. Mai 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 06.03.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/#tab/beschluesse>.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V; Anlage 3: Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014; zuletzt geändert am 15. August 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 20.12.2019 B5) Inkrafttreten: 1. Januar 2020 [online]. 15.08.2019. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 05.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2013/DMP-A-RL_2019-08-15_iK-2020-01-01.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466) in Kraft getreten am 1. April 2006 zuletzt geändert am 19. Dezember 2019; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 10.03.2020 B6), in Kraft getreten am 11. März 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2006. [Zugriff: 16.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2062/KHMe-RL_2019-12-19_iK-2020-03-11.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 01. Oktober 2013 - Pertuzumab (Mammakarzinom, HER2+, Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 16.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-65/2016-05-19_Geltende-Fassung_Pertuzumab_D-057.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. Januar 2015 - Eribulin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 06.03.2020]. URL:

https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-128/2015-01-22_Geltende-Fassung_Eribulin_nAWG-ABfr_D-125.pdf.

8. **Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al.** Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(26):2736-2740.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. 02.2020. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 02.03.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 06.03.2020]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993>.
11. **Yu YF, Wang Y, Fu TP, Chen K, Liu JQ, Yao HR.** Trastuzumab combined with doublet or single-agent chemotherapy as first-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168(2):337-348.