



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

**und**

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

**Vorgang: 2020-B-273-z Tucatinib**

Stand: April 2020

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

### Tucatinib

[zur Behandlung von vorbehandelten Patienten mit HER2-positivem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs]

#### 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 zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms bzw. endokrinen Therapie.

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

Strahlentherapie

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

#### **Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:**

- Eribulin (Beschluss vom 22. Januar 2015)
- Trastuzumab Emtansin (Beschluss vom 19. Juni 2014)

**Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie** – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind; Stand 17. Oktober 2019:

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

**Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung** – § 4 Ausgeschlossene Methoden, in Kraft getreten am 19. Dezember 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:	
Tucatinib N.N. N.N.	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Tucatinib ist angezeigt in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zur Behandlung von Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei HER2-gerichtete Therapieregime erhalten haben.
<b>Zytotoxische Chemotherapien:</b>	
5-Fluorouracil L01BC02 5-FU medac®	Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Capecitabin L01BC06 Xeloda®	Xeloda wird angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- 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.</li> </ul>
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms</li> </ul> Endoxan überzogene Tabletten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms</li> </ul>

<p>Docetaxel L01CD02 TAXOTERE®</p>	<p><u>Brustkrebs:</u> TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.</p> <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.</p>
<p>Doxorubicin L01DB01 Arimedac®</p>	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mammakarzinom</li> </ul> <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
<p>Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Caelyx®</p>	<p>Caelyx ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.</li> </ul>
<p>Epirubicin L01DB03 Riboepi®</p>	<p>Mammakarzinom</p>
<p>Eribulin L01XX41 Halaven®</p>	<p>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 Anthrazyclin 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.</p>
<p>Gemcitabin L01BC05 Gemzar®</p>	<p>Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.</p>
<p>Ifosamid L01AA06 Holoxan®</p>	<p><u>Mammakarzinom:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.</li> </ul>

Methotrexat L01BA01 Methotrexat-GRY®	<u>Mammakarzinome</u> - in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.
Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac	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 Onkotrone®	Onkotrone 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 Anthracyclinenthaltende Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4).
Paclitaxel L01CD01 Paclitaxel-GRY®	Mammakarzinom Paclitaxel-GRY® ist zur Anfangsbehandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom angezeigt, entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, bei denen eine Anthracyclintherapie in Betracht kommt oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen, die den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER-2) – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine Therapie mit Anthracyclinen nicht geeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Als Monotherapie ist Paclitaxel-GRY® indiziert zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine anthracyclinhaltige Standardtherapie erfolglos war oder nicht geeignet ist.
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® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, [...]
Vinorelbin L01CA04 Navelbine®	- 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.

## HER2-gerichtete Therapien

Lapatinib L01XE07 Tyverb®	Tyverb ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren; <ul style="list-style-type: none"><li>- 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 (siehe Abschnitt 5.1).</li><li>- In Kombination mit Trastuzumab bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1).</li></ul>
Trastuzumab L01XC03 Herceptin®	<u>Metastasierter Brustkrebs</u> Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs (metastatic breast cancer – MBC) indiziert: <ul style="list-style-type: none"><li>- 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.</li><li>- 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.</li><li>- in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.</li></ul>
Trastuzumab Emtansin L01XC14 Kadcyla®	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: <ul style="list-style-type: none"><li>- eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder</li><li>- ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.</li></ul>

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.....	14
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
HER2	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**

Zur Behandlung vorbehandelter Patienten mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs.

## **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. 10 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte**

---

#### **G-BA, 2014 [3].**

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 (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 therapie relevant, 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 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, 2015 [5].**

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, 2014 [1].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trastuzumab Emtansin vom 19. Juni 2014

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Vergleichstherapie**

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

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

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

- Lapatinib in Kombination mit Capecitabin

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

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

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Strahlentherapie oder einer patientenindividuellen, optimierten Therapie: Da erforderliche Nachweise nicht erbracht worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus Lapatinib und Capecitabin: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen, optimierten Therapie: Da erforderliche Nachweise nicht erbracht worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

---

#### **G-BA, 2006 [4].**

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**

- 3.1 Protonentherapie bei Hirnmetastasen
- 3.5 Protonentherapie beim Mammakarzinom

### **3.2 Cochrane Reviews**

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

### **3.3 Systematische Reviews**

---

#### **Han Y et al., 2019 [7].**

Trastuzumab treatment after progression in HER2-positive metastatic breast cancer following relapse of trastuzumab-based regimens: a meta-analysis.

##### **Fragestellung**

to evaluate the safety and efficacy of retreatment with trastuzumab for patients beyond progression in HER2+MBC after the failure of previous trastuzumab therapy.

## Methodik

### Population:

- patients  $\geq 18$  years old with histologically or cytologically confirmed HER2 +MBC detected by immunohistochemistry or fluorescence in situ hybridization 2+/3+ cancer type
- objective disease progression on prior trastuzumab-containing regimens, defined by RECIST or disease of the bone only

### Intervention / Komparator:

- experimental groups designed with trastuzumab-containing regimens or monotherapy with control groups treated identically other than with trastuzumab

### Endpunkte:

- OS, time to progression (TTP)/PFS
- QoL
- AEs of cardiac safety

### Recherche/Suchzeitraum:

- to February 2018

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool was adopted to assess the risk of bias in RCTs.
- Newcastle–Ottawa Scale was utilized for cohort studies

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

N=10 (4 RCTs<sup>14–17</sup> and 6 cohort studies<sup>18–23</sup>)

### Charakteristika der Studien

**Table 1** Characteristics of inclusive trials

Author year	Study design	Recruitment time	Patients (n)		Exposure to trastuzumab
			T-group	C-group	
Canello 2009 <sup>17</sup>	Cohort	2000.07–2007.01	59	23	T+CT
Extra 2010 <sup>18</sup>	Cohort	2002.01–2005.03	107	70	T+CT (94%)/ET (22%)
Hammerman 2015 <sup>19</sup>	Cohort	2010.01–2013.08	64	93	T+CT (80%) ET (20%) vs L+Cap
Jackisch 2014 <sup>20</sup>	Cohort	2000.01–2010.06	261	157	T+CT (80%)/ET or MT (18%)
Kimberly 2010 <sup>13</sup>	RCT	2005.11–2006.11	148	148	T+L vs L
Montemurro 2008 <sup>21</sup>	Cohort	2002.12–2007.03	83	112	T+CT
Nadia 2016 <sup>14</sup>	RCT	2010.08–2013.04	339	169	A+V vs T+V
Negri 2014 <sup>22</sup>	Cohort	2006.08–2009.12	96	197	NA
von Minckwitz 2009 <sup>16</sup>	RCT	2003.09–2007.06	78	78	T+Cap vs Cap
Xaiver 2015 <sup>15</sup>	Cohort	2009.04–2012.06	58	69	T+Cap vs L+Cap

Abbreviations: T-group, trastuzumab group; C-group, control group; CT, chemotherapy; ET, endocrine therapy; A, afatinib; V, virobine; NA, not available; Cap, capecitabine; L, lapatinib; MT, monotherapy trastuzumab; RCTs, randomized controlled trials.

### Qualität der Studien:

RCTs:

	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
Kimberly 2010	?	?	+	+	+	+	?
Nadia 2016	+	+	+	?	+	+	?
Von minckwitz 2009	+	?	+	+	+	?	?
Xavier 2015	?	+	+	+	+	+	?

Figure 1 Review authors' judgments about each risk of bias item for RCTs.  
Abbreviation: RCTs, randomized controlled trials.

### Cohort Studies:

Studies	Selection				Comparability	Outcome assessment			Score
	1	2	3	4		1	2	3	
Canello 2009 [17]	*	*	*	*		*	*	*	*****
Extra 2010 [18]	*	*	*	*		*	*	*	*****
Hammerman 2015 [19]	*	*	*	*	**		*	*	*****
Jackisch 2014 [20]	*	*	*	*	**	*	*	*	*****
Montemurro 2008 [21]	*	*	*	*	*	*	*	*	*****
Negri 2014 [22]	*	*	*	*		*	*	*	*****

Figure 2 Quality indicators from the Newcastle–Ottawa scale for cohort studies.

Notes: In this evaluation form, \*represents one point, \*\* represents two points, \*\*\*\*\*or more indicates that the quality of the article is high and credible out of 9 points.

### Studienergebnisse:

#### Efficacy

- OS: statistically significant difference with superiority of trastuzumab was seen in RCTs (Figure 5, 1.10.1)

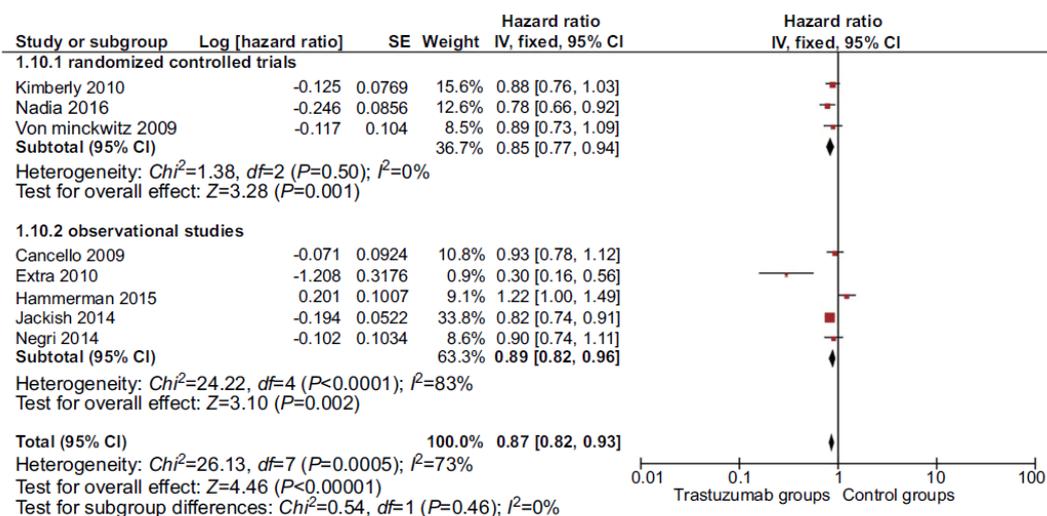


Figure 5 Forest plot: overall survival.

- Time to progression (4 RCTs): stat. sign. superiority of trastuzumab

#### QoL

- 1 clinical trial conducted a QOL assessment: Based on FACT-B questionnaire (version 4), there were no statistical differences in possible changes from the baseline in the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) – general or FACT-B total scores or in the trial outcome index. However, no detailed data were shown in the articles.

#### Safety

- cardiac events (3RCTs): RR 2.48 (95% CI: 0.86–7.15), I<sup>2</sup> value was 0
- diarrhea (3 RCT): RR 0.66 (95% CI: 0.18-2.43; I<sup>2</sup>=98% (Figure 6))
- rash: RR 0.33 (95% CI: 0.06–1.93), I<sup>2</sup> not reported
- CNS metastasis: 1.08 (95% CI: 0.53–2.22), (Figure 7)

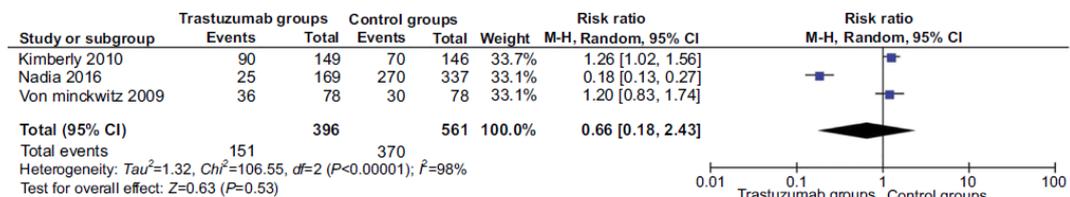


Figure 6 Forest plot: diarrhea.



Figure 7 Forest plot: CNS metastasis.

Abbreviation: CNS, central nervous system.

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results revealed that continuation of trastuzumab therapy beyond progression could improve PFS and OS in HER2+MBC patients. In addition, this practice did not add to the risk of severe cardiac events. No statistical significance was found concerning the incidence of rash and diarrhea, and trastuzumab-containing regimes did not increase the risk for CNS metastasis after initiation of trastuzumab.

#### Kommentare zum Review

z.T. erhebliche stat. Heterogenität zwischen den Studien

---

#### Madden R et al., 2018 [9] .

Lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: A systematic review.

## Fragestellung

to analyze the efficacy of lapatinib plus capecitabine in combination for the treatment HER2-positive breast cancer after progression with trastuzumab therapy

## Methodik

### Population:

- Breast cancer patients who had been previously treated and progressed on trastuzumab

### Intervention / Komparator:

- a combination of lapatinib plus capecitabine as a second-line treatment

### Endpunkte:

- OS or PFS

### Recherche/Suchzeitraum:

- January 2010 and April 2017

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias was assessed by using the cochrane risk of bias tool
- Methodological quality was assessed with the "Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool "(EPHPP)

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

N=6 (4 single-arm studies, 2 RCT)

### Charakteristika der Studien

Table 3. Characteristics of included studies.

Reference	Country of origin	Median age	Study population	Characteristics of trial
Greil et al. [6]	12 Central and Eastern European countries	52 years (27 – 77)	n = 293 patients, 107 (36.5%) patients withdrew due to disease progression and 72 (24.6%) due to death	Single-arm, open-label trial, result from Lapatinib Expanded Access Program
Janni et al. [10]	10 countries	58 years (36 – 83)	n = 112 patients (n = 37 with lapatinib and capecitabine, n = 75 patients with lapatinib and vinorelbine)	Open-label, multicenter, phase 2 trial
Verma et al. [23]	26 countries	53 years (24 – 83)	n = 991 patients (n = 496 with lapatinib and capecitabine, n = 495 patients treated with trastuzumab emtansine)	Randomized, open-label, international trial
Ro et al. [12]	South Korea	48 years (27 – 71)	n = 186 patients (n = 58 with brain metastases, n = 128 no brain metastases)	Single-arm, open-label trial (result from Lapatinib Expanded Access Program)
Xu et al. [24]	China	50 years (26 – 71)	n = 52 patients, treated with lapatinib and capecitabine	Single-arm, open-label trial
Cetin et al. [25]	Turkey	48 years (25 – 82)	n = 203 patients, treated with lapatinib and capecitabine	Retrospective evaluation, single-arm, open-label phase 3 trial

Qualität der Studien:

**Risk of bias assessed with Cochrane Risk of bias tool** (Hinweis: nur für Verma et al. und Janni et al. (=RCTs) ein geeignetes Tool zur Biasbewertung)

Table 1. Examination of risk of bias in included studies.

Bias category	Greil et al. 2011 [6]	Janni et al. 2014 [10]	Verma et al. 2012 [23]	Ro et al. 2012 [12]	Xu et al. 2011 [24]	Cetin et al. 2013 [25]
Random sequence generation (selection bias)	High	High	Low	Unclear	High	Unclear
Allocation concealment (selection bias)	High	High	Low	Unclear	High	Unclear
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High	High	High	High	High	High
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High	Unclear	Unclear	High	High	Unclear
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low	Low	Unclear	Low	Unclear	Unclear
Selective reporting	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Other bias	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low

**Methodological quality**

Table 2. Evaluation of methodological quality of included studies.

EPHPP Quality Assessment Criterion	Greil et al. 2011 [6]	Janni et al. 2014 [10]	Verma et al. 2012 [23]	Ro et al. 2012 [12]	Xu et al. 2011 [24]	Cetin et al. 2013 [25]
Selection bias	Weak	Weak	Moderate	Weak	Weak	Weak
Design	Moderate	Strong	Strong	Moderate	Moderate	Moderate
Confounders	Weak	Strong	Strong	Moderate	Weak	Weak (N/A – retrospective)
Blinding	Weak	Unclear	Weak	Weak	Weak	Weak (N/A – retrospective)
Data collection methods	Strong	Strong	Strong	Strong	Strong	Moderate
Withdrawals and dropouts	Strong	Strong	Strong	Strong	Strong	Moderate
<b>General rating</b>	Weak	Weak	Moderate	Weak	Weak	Weak

Studienergebnisse:

Hier nur Ergebnisse der 2 kontrollierten Studien abgebildet:

*Verma et al. reported results from the EMILIA clinical trial (trastuzumab emtansine therapy (n = 495) compared to lapatinib plus capecitabine combination (n = 496) in patients with HER2-positive advanced breast cancer, who had previously been treated with trastuzumab and a taxane):*

- The patient cohort treated with the combination of lapatinib plus capecitabine had a median OS of 108.7 weeks and median PFS of 27.7 weeks.
- Trastuzumab emtansine treatment resulted in a median OS of 133.9 weeks and PFS of 41.6 weeks [23].
- The incidence of adverse events (≥ grade 3) was higher in the lapatinib-capecitabine group compared to the trastuzumab emtansine group (57.0 vs. 40.8%).
- Diarrhea and palmar plantar erythrodysesthesia were the most common adverse effects in the lapatinib-capecitabine group, affecting 21% and 16% of trial participants, respectively.
- The adverse effects (grade 3 or 4) of trastuzumab emtansine therapy included thrombocytopenia, and elevated levels of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase.

*Janni et al. reported results of an open-label, randomized, multicenter, phase II study (n = 112, lapatinib plus capecitabine compared with lapatinib plus vinorelbine):*

- Median OS was 84 weeks for lapatinib plus capecitabine combination therapy, and 105 weeks for lapatinib plus vinorelbine therapy.

- Median PFS was 26.9 weeks in both arms [10].
- The safety profile and tolerability of both regimens were also similar; grade 3 – 4 neutropenia was more prevalent in the lapatinib plus vinorelbine arm, and grade 3 palmar plantar erythrodysesthesia was observed more frequently in the lapatinib plus capecitabine arm.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

This systematic review indicates that the combination of lapatinib plus capecitabine can improve PFS and OS in patients with HER2-positive breast cancer that has progressed on trastuzumab; however, there is a need for additional high-quality randomized controlled trials. Furthermore, while the lapatinib plus capecitabine combination improves OS and PFS, trastuzumab emtansine, in a second-line setting, may provide better treatment outcomes for patients with HER2- positive breast cancer.

#### *Kommentare zum Review*

Review-Autoren berichten keine Effektschätzer zu den Endpunkten

### **3.4 Leitlinien**

---

#### **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), 2017 [8].**

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3 - 20. Februar 2020.

#### **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
0	Empfehlung offen	kann

#### Konsensusstärke:

Konsensstärke	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

5.16.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	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 lokoregionären 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](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. Yarbro, 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

5.17.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	<p>Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden.</p> <p>Eine postoperative Radiotherapie sollte durchgeführt werden, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1-2).</p>
	Starker Konsens
5.18.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie, zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.
	Starker Konsens
5.19.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	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
5.20.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	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
5.21.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Vorliegen eines Thoraxwandrezidivs nach Vorbestrahlung nach Mastektomie (R0) sollte eine erneute Bestrahlungsindikation zur lokalen Kontrolle interdisziplinär diskutiert werden.
	Starker Konsens

5.22.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	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
5.23.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	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
5.24.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	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
5.25.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	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 <b>A</b>	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 <b>1b</b>	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

5.34.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Vor Durchführung einer Chemotherapie sollen der Allgemeinzustand und die Komorbidität, die Vortherapien der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.
	Starker Konsens

#### Toxizitätsbeurteilung

5.35.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	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

#### Modifikation der Chemotherapie

5.36.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	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>B</b>	Metastasierte HER2-positive Mammakarzinome sollten, sofern keine kardialen Kontraindikationen bestehen, mit einer Anti-HER2-Therapie behandelt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	Quellen: [1075, 1076]
	Starker Konsens

5.42.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</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 <b>1b</b>	Quelle: [1075]
	Konsens

5.43.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom sollte in der Zweitlinientherapie eine Therapie mit T-DM1 eingesetzt werden.
Level of Evidence <b>1b</b>	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:
  - the strength of evidence about benefits and harms for the intervention being considered
  - the degree of consensus within the Guideline Development Group (GDG)
  - 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 Systemic 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 trastuzumab<sup>2</sup> 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, Sevelde 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.

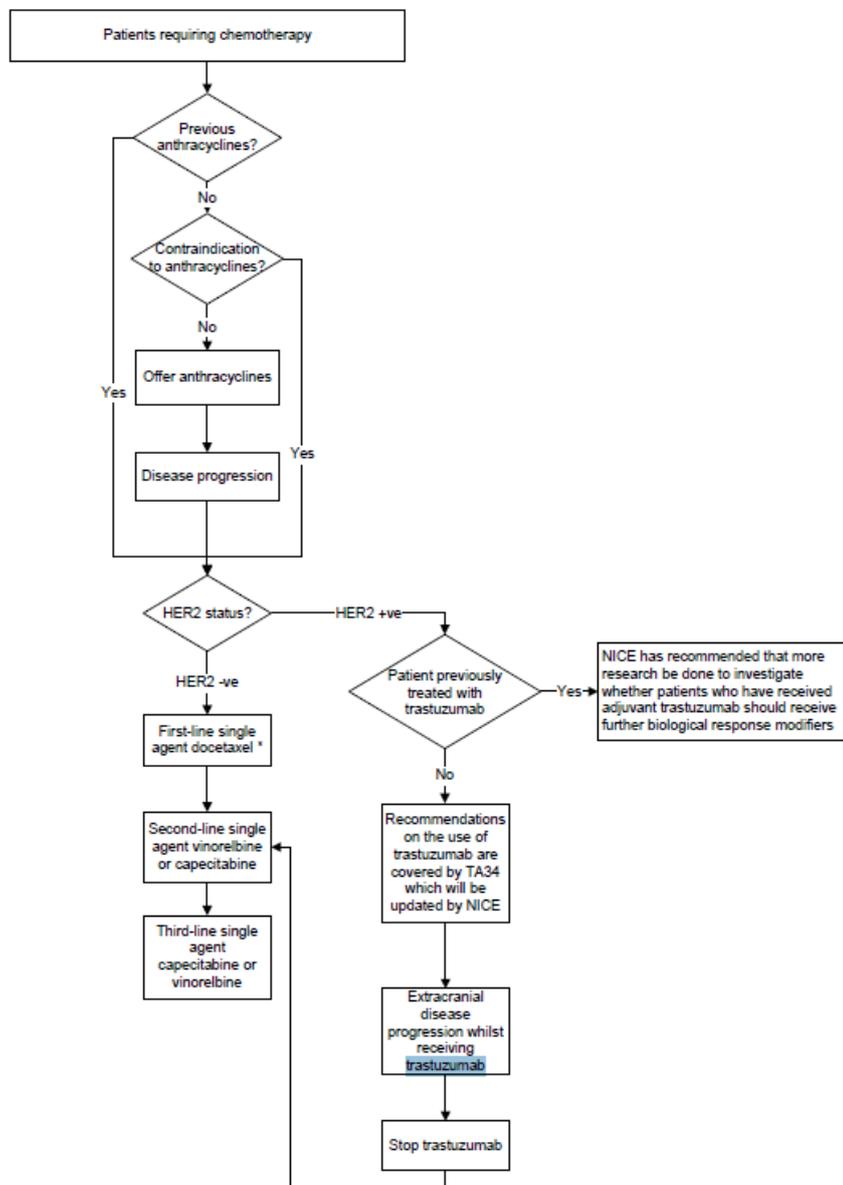
Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, et al. (2005) Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 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.

**Giordano SH et al., 2018 [6].**

*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
<b>Evidence based</b>	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
<b>Formal consensus</b>	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.
<b>Informal consensus</b>	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").
<b>No recommendation</b>	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
<b>Strong</b>	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.
<b>Moderate</b>	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.
<b>Weak</b>	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  $\leq$  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:
  - HER2-targeted therapy plus chemotherapy (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
  - Endocrine therapy plus trastuzumab or lapatinib (in selected cases; Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate).

- 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.

## 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 <sup>1</sup>

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti] OR mamma*[ti])

<sup>1</sup> Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des Öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

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. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trastuzumab Emtansin vom 19. Juni 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 06.12.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/95/#tab/beschluesse>.
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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf).
3. **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](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2013/DMP-A-RL_2019-08-15_iK-2020-01-01.pdf).
4. **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: 24.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2062/KHMe-RL\\_2019-12-19\\_iK-2020-03-11.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2062/KHMe-RL_2019-12-19_iK-2020-03-11.pdf).
5. **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](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-128/2015-01-22_Geltende-Fassung_Eribulin_nAWG-ABfr_D-125.pdf).
6. **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.
7. **Han Y, Wang J, Liu W, Yuan P, Li Q, Zhang P, et al.** Trastuzumab treatment after progression in HER2-positive metastatic breast cancer following relapse of trastuzumab-based regimens: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:4699-4706.
8. **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-Register-Nr. 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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf).

9. **Madden R, Kosari S, Peterson GM, Bagheri N, Thomas J.** Lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: A systematic review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2018;56(2):72-80.
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>.