

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2019-B-247 Pembrolizumab

Stand: Dezember 2019

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

Pembrolizumab

[Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal rezidiviertem/inoperablen oder metastasierten triple negativem Mammakarzinom]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i> Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das HER2-positive sowie das HR-positive Mammakarzinom bzw. Arzneimittel zur endokrinen 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 Behandlung: - 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 Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung § 4 Ausgeschlossene Methoden: - Protonentherapie beim Mammakarzinom Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: - Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC32 KEYTRUDA®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie ist zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit lokal rezidivierendem, inoperablen oder metastasierenden dreifach Rezeptor-negativen Brustkrebs angezeigt.
Antikörper	
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Zu weiteren Informationen wie auch zum humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-Status siehe Abschnitt 5.1. Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclinhaltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden. Zu weiteren Informationen wie auch zum HER2-Status siehe Abschnitt 5.1.
Chemotherapien	
Capecitabin L01BC06 Capecitabin medac®	Capecitabin medac wird angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - In Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als First-Line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms (siehe Abschnitt 5.1) - 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 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"> - Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> - Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms <p>Endoxan überzogene Tabletten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie - Palliative Therapie des metastasierten Mammakarzinoms
Docetaxel L01CD02 Docetaxel HAEMATO®	<p><u>Brustkrebs</u></p> <p>Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.</p> <p>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.</p>
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Caelyx®	<p>Caelyx ist indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.
Epirubicin L01DB03 Epirubicin onkovis®	<p>Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom
Eribulin L01XX41 HALAVEN®	<p>Eine Monotherapie mit diesem Arzneimittel 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 enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. (Stand: 17.03.2011)</p>
Fluorouracil L01BC02	<ul style="list-style-type: none"> - Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom - adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ribocluor®	
Gemcitabin L01BC05 Gemzar®	Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Mammakarzinom Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.
Methotrexat L01BA01 Methotrexat-GRY®	Methotrexat in niedriger (Einzeldosis < 100 mg/m ² Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosis 100-1.000 mg/m KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen: <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 Novantron®	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms.
Paclitaxel L01CD01 Paclitaxel-GRY®	<u>Mammakarzinom</u> Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel-GRY zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid (AC) angezeigt. Die adjuvante Behandlung mit Paclitaxel-GRY kann als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie betrachtet werden. 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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	eine anthracyclinhaltige Standardtherapie erfolglos war oder nicht geeignet ist
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: <ul style="list-style-type: none">- soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom
Vinorelbin L01CA04 NAVELBINE®	Behandlung <ul style="list-style-type: none">- 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

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-247 (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. November 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	11
3.4 Leitlinien.....	16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	30
Referenzen	32
Anhang	33

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
EK	Expertenkonsens
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline Development Group
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention To Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mTNBC	Metastatic Triple Negative Breast Cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
OTRR	Objective Tumor Response Rate
pCR	Pathological Complete Response
PFS	Progression-Free Survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNBC	Triple Negative Breast Cancer
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time To Progression
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit dreifach Rezeptor-negativem Brustkrebs

(Hinweis: AWG eingeschränkt auf fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierenden dreifach Rezeptor-negativem Brustkrebs)

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.09.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 2905 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 8 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2009 [2].

Abschlussbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V
„Krankenhausbehandlung“ Methode: Protonentherapie, Indikation: Mammakarzinom; vom
28.05.2009

Fazit

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

G-BA, 2010 [3].

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

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

* Anlage VI Off-Label-Use, Teil A und B (§35c Abs. 1 SGB V)

G-BA, 2015 [4].

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

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 27. Juni 2014:

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.]

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxanhaltigen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) 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:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Egger S et al., 2017 [1].

Platinum-containing regimens for metastatic breast cancer

Fragestellung

To identify and review the evidence from randomised trials comparing platinum-containing chemotherapy regimens with regimens not containing platinum in the management of women with metastatic breast cancer.

Additional objectives of this review were to investigate whether or not women in selected subgroups of studies benefited more or less from platinum-based chemotherapy. Some subgroup analyses included in this review update were conducted in the original version of this

review, while others have been added in response to new hypotheses and the availability of new subgroups.

Methodik

Population:

- Women with advanced (metastatic) breast cancer, either newly diagnosed or recurrent. Treatment-comparisons that included both women with metastatic disease and women with loco-regionally recurrent disease only were eligible for inclusion if it was possible to distinguish between the two groups (i.e. data were reported separately) or if women with isolated locoregional recurrence were less than 20% of the total group. There were no age restrictions.

Intervention:

- Interventions were any chemotherapy regimen containing a platinum agent.

Komparator:

- Comparators were any chemotherapy regimen without a platinum agent. Endocrine therapy may also have been given to participants if it was planned to be given to both treatment groups.

Endpunkte:

- Overall survival (OS), Progression-free survival/time to progression (PFS/TTP). Time to treatment failure (TTF), Objective tumour response rate (OTRR), Toxicity rates (multiple condition-specific outcomes), Quality of life measures (multiple outcomes)

Recherche/Suchzeitraum:

- until 28 May 2015, databases: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2015, Issue 4) in the Cochrane Library (searched 28 May 2015), MEDLINE (via OvidSP; July 2008 to 28 May 2015), from 2008 due to the Cochrane Breast Cancer Group's Specialised Register being out-of-date for an interim period, Embase (Via Embase.com; July 2008 to 28 May 2015), The WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) search portal for all prospectively registered and ongoing trials, ClinicalTrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's 'Risk of bias' assessment tool.
- GRADE was used to rate the quality of evidence relating to the estimated treatment effects on OS, PFS/TTP, OTRR, nausea/vomiting, anaemia, hair loss and leukopenia.
- Heterogeneity between trial results was assessed using the Chi² test statistic and the I² statistic.
- Publication bias and/or small-study effects: Assessed for the outcomes OS, PFS/TTP and OTRR by visual inspection of funnel plot asymmetry. Egger's statistical test was used to formally assess the degree of asymmetry.
- Subgruppenanalysen: Seven subgroup analyses, including mTNBC status: (a) metastatic triple negative breast cancers (mTNBC) participants, (b) participants unselected for mTNBC.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

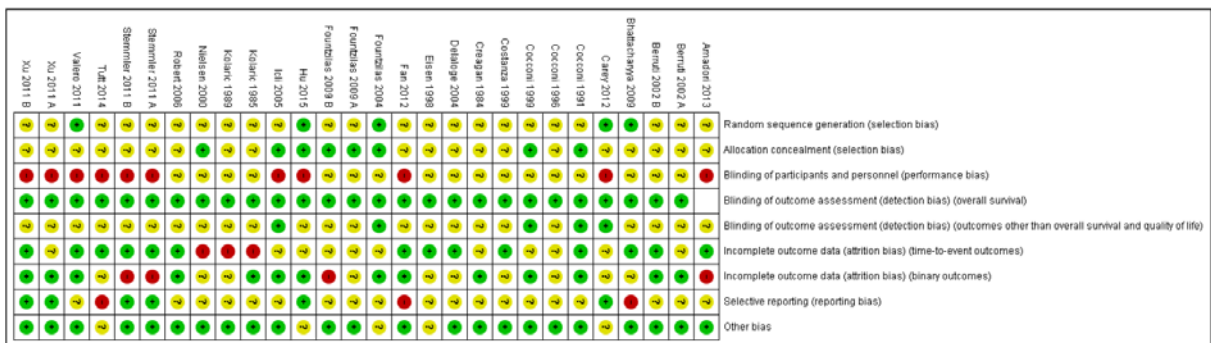
- 24 studies (corresponding to 28 treatment-comparisons) involving 4418 women. Most women recruited to the studies were not selected on the basis of mTNBCs.

Charakteristika der Population:

- Of the 28 treatment-comparisons included in this review:
 - 17 (61%) used cisplatin, 10 (36%) used carboplatin and one (4%) used oxaliplatin as the platinum agent in the intervention arm.
 - 5 (18%) were designed to assess participants with mTNBC

Qualität der Studien:

Abb.1: Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study.



Studienergebnisse:

- 3 Studien zu mTNBC mit OS Daten:

1. Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, Mayer EL, Esteva FJ, Ma CX, et al. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(21):2615–23.

Of the 102 participants analysed: 55 (54%) were treated in the second- or third-line setting, but not with previous EGFR inhibitor or platinum for metastatic disease; 84 (98%) had received an anthracycline; 65 (76%) had also received a taxane.

ARM 1: Cetuximab (400 mg/m² load then 250 mg/m² per week intravenously (IV))

ARM2: Cetuximab (400mg/m² load then 250mg/m² per week intravenously and with carboplatin

2. Fan Y, Xu BH, Yuan P, Ma F, Wang JY, Ding XY, et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in the first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology* 2013;24(5): 1219–25.

100% 1st-line. No prior treatment of advanced disease.

TP ARM: Docetaxel 75 mg/m² plus cisplatin 75 mg/m² IV infusion day 1.

TX ARM: Docetaxel 75 mg/m² IV infusion day 1 plus capecitabine 1000 mg/m² bid, 2 weeks on, 1 week off.

3. Hu XC, Zhang J, Xu BH, Cai L, Ragaz J, Wang ZH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2015;16 (4):436–46. 100% 1st-line.

Platinum ARM: Cisplatin plus gemcitabine (cisplatin 75mg/m² on day 1; gemcitabine 1250 mg/m² on days 1 and 8) intravenously every 3 weeks for a maximum of eight cycles, or until disease progression or intolerable toxic effects developed.

Control ARM: Paclitaxel plus gemcitabine (paclitaxel 175mg/m² on day 1; gemcitabine 1250 mg/m² on days 1 and 8) intravenously every 3 weeks for a maximum of eight cycles, or until disease progression or intolerable toxic effects developed.

Platinum compared to non-platinum chemotherapy regimens for women with metastatic triple-negative breast cancer						
Patient or population: women with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) Setting: hospital Intervention: platinum Comparison: non-platinum chemotherapy regimens						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (treatment-comparisons)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with non-platinum chemotherapy regimens	Risk with platinum chemotherapy regimens				
Overall survival - trials of mTNBC participants	1-year risk of death		HR 0.75 (0.57 to 1.00)	391 (3)	⊕⊕○○ LOW ^{3,4,5}	Heterogeneity: P = 0.23, I ² = 32%
	485 per 1,000 ¹	392 per 1,000 (315 to 485) ²				
	2-year risk of death					
	655 per 1,000 ¹	550 per 1,000 (455 to 655) ²				
Progression-free survival/time to progression (randomised participants) - trials of mTNBC participants	1-year risk of death		HR 0.59 (0.49 to 0.72)	391 (3)	⊕⊕○○ LOW ^{4,6}	Heterogeneity: P = 0.07, I ² = 67%
	894 per 1,000 ¹	733 per 1,000 (667 to 801) ²				
	2-year risk of death					
	987 per 1,000 ¹	922 per 1,000 (879 to 955) ²				
Objective tumour response rate (assessable participants) - trials of mTNBC participants	354 per 1,000 ⁷	470 per 1,000 (400 to 552)	RR 1.33 (1.13 to 1.56)	878 (5)	⊕⊕○○ LOW ^{6,8}	Heterogeneity: P = 0.0010, I ² = 78%

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

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard ratio;

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

¹ Estimated from the average of non-platinum group Kaplan-Meier probabilities from the three TNBC treatment-comparisons contributing data for pooling on this outcome

² Estimated as $1000 \cdot (1 - S(t))^{HR}$ where $S(t)$ is the estimated probability of survival for non-platinum participants and HR is the pooled hazard ratio (Davies 1998)

³ Downgraded quality of evidence one level for 'imprecision' because the confidence interval for the pooled estimate is wide and crosses or nearly crosses unity

⁴ Downgraded quality of evidence one level for 'suspected publication bias' because Tutt 2014 is a large study with 376 participants but has so far only reported median OS/PFS times. As a consequence, the study did not contribute to the pooled HR estimates for OS or PFS/TTP. The reported median OS/PFS times in Tutt 2014 were similar between platinum and non-platinum regimens. Hence, it seems likely that if HRs from Tutt 2014 were able to be included in pooled HR estimates, these pooled estimates would be considerably closer to the null.

⁵ Quality of evidence for OS was not downgraded for blinding because this outcome is unlikely to be affected by non-blinding.

⁶ Downgraded quality of evidence one level for 'indirectness' because this outcome is a surrogate endpoint of questionable validity for assessing the more important outcome of OS in the context of metastatic breast cancer (Burzykowski 2008)

⁷ Estimated from all five TNBC treatment-comparisons in the review

⁸ Downgraded quality of evidence one level for 'inconsistency' because there was substantial evidence of heterogeneity across studies (P < 0.05)

- In a subgroup of three treatment-comparisons assessing women with mTNBC, platinum-containing regimens may have provided a survival benefit (HR 0.75, 95% CI 0.57 to 1.00; low-quality evidence).
- In women unselected for intrinsic subtypes such as mTNBC, there was little or no effect on survival (HR 1.01, 95%CI 0.92 to 1.12; high-quality evidence). This effect was similar to the combined analysis of survival data for both populations (HR 0.98, 95% CI 0.89 to 1.07; I² = 39%, 1868 deaths, 2922 women; 19 trials).

- The difference in treatment effects between mTNBC women compared with unselected women was of borderline statistical significance ($P=0.05$).
- Data from three treatment-comparisons with mTNBC participants showed that platinum regimens may improve PFS/TTP (HR 0.59, 95% CI 0.49 to 0.72; low-quality evidence).
- There was low-quality evidence of better tumour response in both subgroups of women with mTNBC and unselected women (RR 1.33, 95% CI 1.13 to 1.56; RR 1.11, 95% CI 1.04 to 1.19, respectively).
- Assessments of toxicity showed that women receiving platinum containing regimens experienced higher rates of grade 3 and 4 nausea/vomiting, anaemia, leukopenia and hair loss than women receiving non-platinum regimens.
- Subgroup analysis indicated that the higher rate of grade 3 and 4 nausea/vomiting was associated with cisplatin (RR 2.65, 95% CI 2.10 to 3.34; $n=14$; moderate-quality evidence) but not carboplatin use (RR 0.77, 95% CI 0.47 to 1.26; $n=6$; moderate-quality evidence), and the increased risk of grade 3 and 4 anaemia was higher for cisplatin recipients (RR 3.72, 95% CI 2.36 to 5.88; $n=12$; high-quality evidence) than for carboplatin recipients (RR 1.72, 95% CI 1.10 to 2.70; $n=7$; high-quality evidence).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In women with metastatic breast cancer who do not have triple-negative disease, there is high-quality evidence of little or no survival benefit and excess toxicity from platinum-based regimens. There is preliminary low-quality evidence of a moderate survival benefit from platinum-based regimens for women with mTNBC. Consequently, although the evidence may be premature to recommend widespread use of platinum-based regimens for mTNBC patients, some women and clinicians may consider platinum-based regimens worth trying. While evidence from this review suggested that carboplatin was generally associated with less toxicity than cisplatin, it is not yet clear whether the possible benefits for women with mTNBC are related to the type of platinum agent.

3.3 Systematische Reviews

Guan X et al., 2015 [5].

Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials

Fragestellung

Here, we present a meta-analysis evaluating the benefits of the addition of platinum agents for the treatment of triple-negative breast cancer (TNBC) on the basis of randomized-controlled clinical trials.

Methodik

Population:

- TNBC

Intervention:

- platinum-based chemotherapy

Komparator:

- non-platinum-based chemotherapy

Endpunkte:

- ORR, pCR (absence of viable invasive tumor in breast and axillary nodes), OS, safety, toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- bis November 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- sample size, generation and concealment of sequence of randomization, allocation concealment, blinding, ITT analysis, multi- or one-center study
- Heterogenität: Heterogeneity between trial results was assessed using the Chi²-test statistic and the I²-statistic
- Publikationsbias: funnel plot test

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 (n=1142)

Charakteristika der Population:

- Median age between 47 and 58 years

Qualität der Studien:

Table 2 Quality assessment of studies included

Number of studies	References	Randomization	Allocated concealment	Blinding	Study range	ITT
1	Alba <i>et al.</i> [24]	Adequate	Yes	Open label	Multicenter	Yes
2	Ando <i>et al.</i> [25]	Adequate	Unclear	Open label	Multicenter	Yes
3	Carey <i>et al.</i> [26]	Adequate	Unclear	Not specified	Multicenter	Yes
4	Bhattacharyya <i>et al.</i> [27]	Adequate	Unclear	Not specified	Single center	Unclear
5	Fan <i>et al.</i> [13]	Adequate	Unclear	Open label	Single center	Yes
6	Zhang <i>et al.</i> [28]	Adequate	Unclear	Open label	Single center	Unclear
7	Sikov <i>et al.</i> [29]	Adequate	Unclear	Open label	Multicenter	Yes
8	Von Minckwitz <i>et al.</i> [30]	Adequate	Dynamic allocation	Not specified	Multicenter	Yes

ITT, intention-to-treat.

Studienergebnisse:

- 3 trials ^[13,26,27] palliative chemotherapy for a metastatic setting (*Carey et al. und Fan et al. auch in dem o.g. Cochrane Review von Egger [#3] berücksichtigt*)

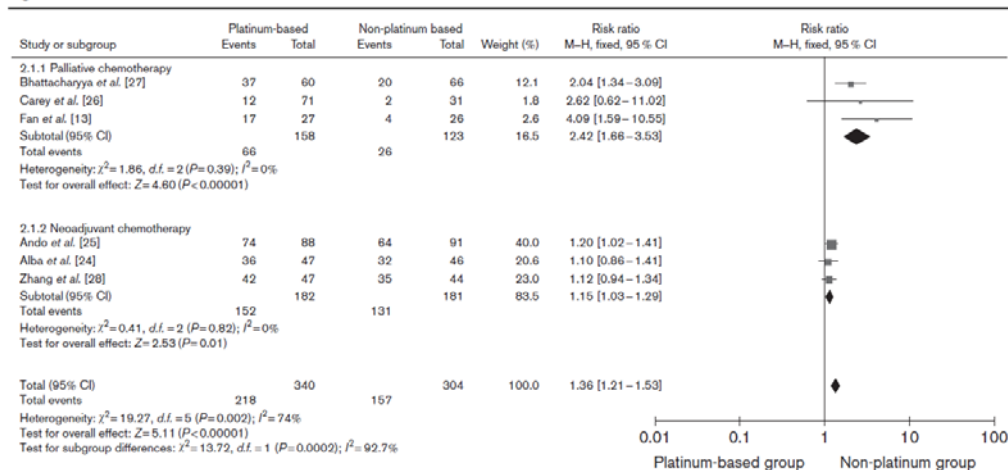
OS

- OS was reported in three randomized trials ^[13,26,27]. As shown in the trial by Fan *et al.* ^[13], the median OS was statistically longer in the platinum-based arm than in the non-platinum-based arm [32.8 vs. 21.5 months, respectively, hazard ratio 0.41 (0.18–0.92), $P=0.027$]. In the study by Carey *et al.* ^[26], the median OS was 7.5 months (95% CI, 5.0–11.6) for the non-platinum-based arm and 10.4 months (95% CI, 7.7–13.1) for the platinum-based arm. In the trial by Bhattacharyya *et al.* ^[27], the median OS was 16 months in the platinum-based arm versus 12 months in the non-platinum-based arm.

ORR (overall study)

- ORR subgroups neoadjuvant und palliative chemotherapy (Fig.2)

Fig. 2



Meta-analysis of included studies analyzing objective response rates of platinum-based chemotherapy and non-platinum-based chemotherapy for participants with triple-negative breast cancer (fixed-effect model). Subgroups were divided to ensure homogeneity according to whether the setting of treatment was palliative chemotherapy for metastatic setting or neoadjuvant chemotherapy. CI, confidence interval.

Safety and toxicity

For safety and toxicity, some trials ^[13,24–26,29,30] reported that adverse events were almost similar in both groups, but hematologic toxicities were observed more commonly in patients treated with platinum than in those not treated with platinum. No significant publication bias ($P>0.05$) existed in the overall studies.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is insufficient evidence to testify to the benefits of the addition of platinum agents for the treatment of TNBC patients from the available data. Nevertheless, the addition of platinum agents seems to result in a better clinical response with a higher ORR and a significant improvement in pCR rates in the treatment of TNBC.

Kommentare zum Review

- Open label studies, Phase II Studien eingeschlossen
- Studien zur palliativen Situation betreffen Erst- und Zweitlinie
- The study was funded by National Natural Science Foundation of China (81472453) and the PUMC Youth Fund (3332013117).
- Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben

Referenzen:

- [13] Fan Y, et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in the first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2013 May;24(5):1219-25
- [26] Carey LA, et al. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2615-23.
- [27] Bhattacharyya GS, et al. [abstract 41LBA] Single institute phase II study of weekly cisplatin and metronomic dosing of endoxan and methotrexate in second line metastatic breast cancer triple-negative. *EJC Supplements* 7(3):18-19
- Endoxan 50 mg q.d.+methotrexate 2.5mg b.i.d.+cisplatinum VERSUS Endoxan 50 mg q.d.+methotrexate 2.5mg b.i.d.
- [24] Alba E, Chacon JI, Lluch A, Anton A, Estevez L, Cirauqui B, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136:487–493.
- [25] Ando M, Yamauchi H, Aogi K, Shimizu S, Iwata H, Masuda N, et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/III breast cancer without HER2 overexpression. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145:401–409.
- [29] Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin (Cb) and/or bevacizumab (B) to neoadjuvant weekly paclitaxel (P) followed by dose-dense AC on pathologic complete response (pCR) rates in triple-negative breast cancer (TNBC): CALGB 40603(Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33:13–21.
- [30] Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:747–756.

Tian Q et al., 2017 [8].

Effect of antitumor treatments on triple-negative breast cancer patients A PRISMA-compliant network meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

to assess the effects of antitumor regimens in the treatment of TNBC patients.

Methodik

A traditional meta-analysis and a network meta-analysis were used to compare antitumor regimens.

Population:

- TNBC patients

Intervention/Komparator:

- antitumor agents, including chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy

Endpunkte:

- Primärer Endpunkt: Overall response rate (ORR)
- Sekundäre Endpunkte: progression-free survival (PFS); overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Library, through January 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 35 articles assessing a total of 8476 TNBC patients.

Charakteristika der Population:

Author	Year	Register ID	Sample size	Age ^a	Clinical stage	Therapeutic setting	Type of phase trial	Intervention	Control	Ratio of allocation	Follow-up
Yue et al ^[12]	2014	NA	82	52 (22–74)	II–III	Neoadjuvant	NA	Epirubicin, Paclitaxel	Carboplatin, Paclitaxel	44; 38	2 wk
Ying and Huang ^[13]	2012	NA	55	42 (28–52)	IV	Metastatic	NA	Gemcitabine, Cisplatin, YH16	Gemcitabine, Cisplatin	27; 28	15 mo
Yardley et al ^[14]	2016	NCT01427933	43	57 (32–84)	IV	Metastatic	II	Ramucicamab, Eribulin	Eribulin	21; 22	18 mo
Zhang et al ^[15]	2016	NCT01276769	91	47 (24–73)	II–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel, Carboplatin	Paclitaxel, Epirubicin	47; 44	55 (4–105) mo
Twelves et al ^[16]	2016	NCT00337103	284	NA	IV	Metastatic	III	Eribulin	Capecitabine	150; 134	6 y
Nahleh et al ^[17]	2016	NCT00856492	67	51.5 (22–75)	II–III	Neoadjuvant	II	Bevacizumab, Nabpaclitaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide	Paclitaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide	32; 35	3–6 wk
Kummar et al ^[18]	2016	NCT01306032	45	54 (34–77)	IV	Metastatic	II	Veliparib, Cyclophosphamide	Cyclophosphamide	21; 18	12 mo
Hilborn et al ^[19]	2016	NA	87	50–70	I–II	Adjuvant	NA	Tamoxifen	Blank	47; 40	15 y
Lombart-Cussac et al ^[20]	2015	NCT01204125	141	49 (27–78)	II–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel	Paclitaxel, Irinotecan	47; 94	30 days
Dieras et al ^[21]	2015	NCT01186991	185	53 (30–79)	IV	Metastatic	II	Paclitaxel, Onartuzumab, Bevacizumab	Paclitaxel, Onartuzumab	63; 60; 62	24 mo
Sparano ^[22]	2015	NCT00004125	1025	51 (19–84)	II–III	Adjuvant	III	Paclitaxel, Bevacizumab, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel	535; 491	12.1 y
Hu et al ^[23]	2015	NCT01287624	240	48 (42–57)	IV	Metastatic	III	Cisplatin, Gemcitabine, Paclitaxel	Paclitaxel, Gemcitabine	118; 118	26.8 mo
Forero-Torres et al ^[24]	2015	NA	64	51 (32–72)	IV	Metastatic	II	Paclitaxel, Tigatuzumab	Paclitaxel	39; 21	40 mo
O'Shaughnessy et al ^[25]	2014	NCT00938652	519	NA	IV	Metastatic	III	Gemcitabine, Carboplatin, Irinotecan	Gemcitabine, Carboplatin	261; 258	2 y
Brodowicz et al ^[26]	2014	NCT00600340	130	55 (28–84)	IV	Metastatic	III	Bevacizumab, Paclitaxel	Bevacizumab, Capecitabine	63; 67	3 y
Tredan et al ^[27]	2015	NCT00633464	79	53 (29–79)	IV	Metastatic	II	Ixabepilone, Cetuximab	Ixabepilone	39; 40	18 mo
Skov et al ^[28]	2014	NCT00861705	443	NA	II–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel	Paclitaxel, Bevacizumab	108; 110; 113; 112	NA
von Minckwitz et al ^[29]	2014	NCT01426880	315	48 (21–78)	II–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel, Doxorubicin, Bevacizumab, Carboplatin	Paclitaxel, Doxorubicin, Bevacizumab	NA	21 days
Ando et al ^[30]	2014	NA	75	47 (30–70)	II–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel, Cyclophosphamide, Epirubicin, 5-fluorouracil, Carboplatin	Paclitaxel, Cyclophosphamide, Epirubicin, 5-fluorouracil	37; 38	12 mo
Gonzalez-Angulo et al ^[31]	2014	NCT00499603	62	48 (31–75)	II–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel, Everolimus, 5-fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide	Paclitaxel, 5-fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide	23; 27	24 wk
Awada et al ^[32]	2014	NCT00448305	140	51 (29–79)	IV	Metastatic	II	EndoTAG-1, Paclitaxel	EndoTAG-1	55; 57; 28	41 wk
Rocca et al ^[33]	2014	NA	156	52 (27–70)	I–III	Adjuvant	III	Epirubicin, Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-fluorouracil	Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-fluorouracil	NA	69 mo
Steger et al ^[34]	2014	NCT00309556	127	NA	I–III	Neoadjuvant	III	Epirubicin, Docetaxel, Capecitabine	Epirubicin, Docetaxel	64; 63	Immediately

Table 1
(continued).

Author	Year	Register ID	Sample size	Age*	Clinical stage	Therapeutic setting	Type of phase trial	Intervention	Control	Ratio of allocation	Follow-up
Gerber et al ^[35]	2013		678	48 (21–75)	I–II	Neoadjuvant	NA	Epirubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel, Bevacizumab	Epirubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel	323; 340	28 days
Saura et al ^[36]	2013	NCT00455533	295	48 (25–79)	I–II	Neoadjuvant	II	Doxorubicin, Cyclophosphamide, becapiprone	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Paclitaxel	73; 71	4–6 wk
Baselga et al ^[37]	2013	NCT00463788	181	53 ± 12.5	IV	Metastatic	II	Cetuximab, Cisplatin	Cisplatin	115; 58	30 mo
Fan et al ^[38]	2013	NA	53	48 (27–71)	IV	Metastatic	II	Docetaxel, Cisplatin	Docetaxel, Capecitabine	27; 26	24 mo
Caray et al ^[39]	2012	NA	102	52 (28–83)	IV	Metastatic	II	Cetuximab	Cetuximab, carboplatin	31; 71	40 mo
von Minckwitz et al ^[40]	2012	NCT00567554	663	48 (21–78)	I–III	Neoadjuvant	III	Epirubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel, Bevacizumab	Epirubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel	323; 340	28 days
Bonnefoi et al ^[41]	2011	NCT00017095	272	48.8 (22.2–70.9)	III	Neoadjuvant	III	5-fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide	Epirubicin, Docetaxel	132; 140	9 y
Martin et al ^[42]	2011	NCT00123929	48	52 (26–79)	II–III	Neoadjuvant	NA	Docetaxel	Doxorubicin	28; 20	5 y
Berndorf et al ^[43]	2011	NCT00239343	82	53 (31–74)	I–III	Neoadjuvant	II	Epirubicin, Cyclophosphamide, Gemtineb	Epirubicin, Cyclophosphamide	41; 41	Immediately
O'Shaughnessy et al ^[44]	2011	NCT00540358	123	54 (26–80)	IV	Metastatic	II	Gemcitabine, Carboplatin, Iriniparib	Gemcitabine, Carboplatin	61; 62	24 mo
Huober et al ^[45]	2010	NA	1221	NA	III	Neoadjuvant	III	Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vinorelbine, Capecitabine	Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide	384; 837	21 days
Colloani et al ^[46]	2010	NA	303	52.7 ± 10.1	III	Adjuvant	NA	Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-fluorouracil, Tamoxifen	Tamoxifen	170; 133	12 y

NA = Not available.
*Mean ± standardization; median (minimum–maximum); minimum–maximum.

Qualität der Studien:

- All included studies had a prospective RCT design, few studies used a blind method, and most randomizations were not rigorous. However, the assessed outcomes were relatively objective; thus, the overall quality of the included studies was not ideal but was acceptable.

Studienergebnisse:

- The traditional meta-analysis compared the anti-tumor regimens of each direct comparison in the included studies with ORR outcomes without pooling (see Fig. 2).
- Hinweis:** *The results were not pooled because of the various types of intervention and control regimens.*

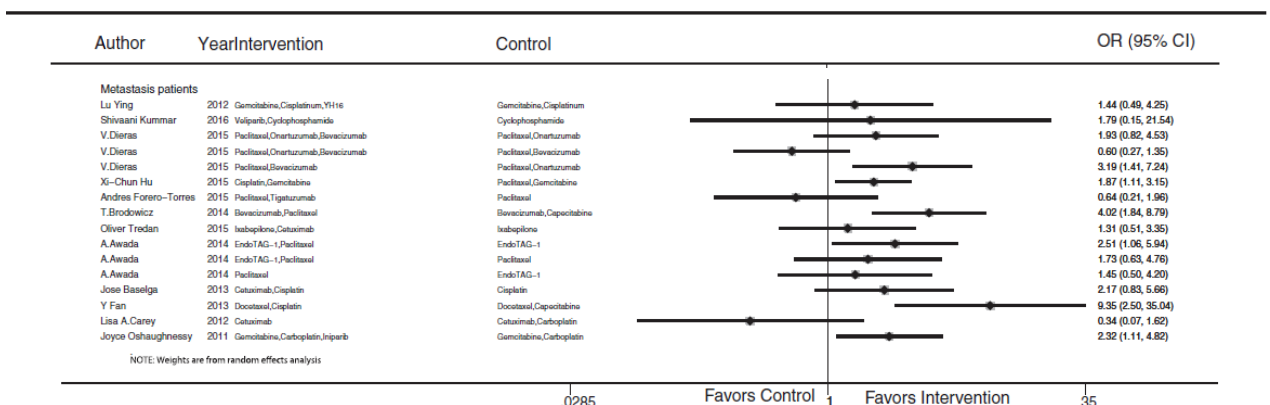


Figure 2. Traditional meta-analysis of overall response rate (ORR) among regimens. The forest plot shows a traditional meta-analysis for ORR results. The results were not pooled because of the various types of intervention and control regimens.

Netzwerkmetaanalyse:

- The regimen of Bevacizumab, Carboplatin, and Paclitaxel (78.2%) was the most likely to improve the ORR in TNBC patients, followed by EndoTAG-1 and Paclitaxel (69.7%), Carboplatin and Paclitaxel (65.0%), and Bevacizumab and Paclitaxel (61.8%).

- In the patients without metastasis, the regimen of Bevacizumab, Carboplatin, and Paclitaxel (74.9%) remained the most likely to improve the ORR. → We could not analyze the results for patients with metastasis or outcomes of PFS and OS because no >4 regimens formed a network.
- For patients with metastasis, the application of Ixabepilone (OR, 4.82; 95% CI, 1.99–11.72; P=.001), Docetaxel (OR, 4.56; 95% CI, 2.19–9.57; P<.001), Gemcitabine (OR, 3.89; 95% CI, 2.49–6.07; P<.001), Bevacizumab (OR, 3.4; 95% CI, 2.08–5.53; P<.001), Paclitaxel (OR, 2.98; 95% CI, 1.44–6.16; P=.003), EndoTAG-1 (OR, 2.9; 95% CI, 1.5–5.61; P=.002), and Cisplatin (OR, 2.87; 95% CI, 1.33–6.2; P=.007) yielded a significantly higher ORR.
- For metastatic TNBC patients, Cisplatin (OR, 4.03; 95% CI, 1.49–10.88; P=.006), Eribulin (OR, 3.6; 95% CI, 1.01–12.79; P=.047), and Paclitaxel (OR, 2.72; 95% CI, 1.28–5.76; P=.009) significantly increased the PFS rate, and Gemcitabine (OR, 0.11; 95% CI, 0.02–0.57; P=.008) decreased the PFS rate. However, the aforementioned results exhibited large standard errors.
- In patients with metastasis, only Iniparib (OR, 1.53; 95% CI, 1.12–2.09; P=.008) significantly increased the OS.

Anmerkungen/Fazit der Autoren:

The regimen including Bevacizumab, Carboplatin, and Paclitaxel was the most likely to improve the ORR in TNBC patients and in advanced metastatic TNBC patients. The administration of Bevacizumab and Carboplatin provided greater benefit toward improved patient ORR.

Kommentare zum Review

- The present analysis was performed at the study level, not at an individual level.
- Tumor heterogeneity among the TNBC patients affected the outcomes.
- Network meta-analysis cannot include all related regimens

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2017 [6].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.2, 08.2019, AWMF-Registernummer 032-045OL

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Aktualisierung der LL-Version 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 rezidiertes oder metastasiertes Mammakarzinom

(Hinweis: nicht spezifiziert für triple-negativen Brustkrebs)

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

Hintergrundinformationen:

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 Inoperabilität können Radiotherapie als auch systemische Hormon- und Chemotherapien jeweils als alleinige Maßnahme oder auch in Kombination eingesetzt werden. Es liegen Hinweise dafür vor, dass eine simultane Chemotherapie oder Hyperthermie als strahlensensibilisierende Verfahren höhere Ansprechraten erzielen können.

Im zuvor bestrahlten Gebiet kann eine niedriger dosierte Re-Bestrahlung mit simultaner Oberflächenhyperthermie zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle als eine Re-Bestrahlung allein führen. Die Überlebensraten werden nicht verbessert [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.

5.4.2. Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

5.24.	Evidenzbasierte Empfehlungen
	Polychemotherapie/Kombinationstherapie
Empfehlungsgrad B	a.) Bei Indikation zu einer Chemotherapie sollten Patientinnen ohne hohen Remissionsdruck eine sequentielle Chemotherapie erhalten.
Level of Evidence 1a	De-novo-Recherche: [1032, 1033]
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad O	b.) Die Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bevacizumab kann in der Erstlinientherapie das progressionsfreie Überleben verbessern, allerdings mit erhöhter Nebenwirkungsrate und ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben.
Level of Evidence 1a	Quellen: [1034, 1035] [1036-1039]
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad O	c.) Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, kann eine Polychemotherapie oder eine Chemotherapie + Bevacizumab durchgeführt werden.
Level of Evidence 1a	Quellen: [1003], [1032]
	Starker Konsens

Hintergrundinformationen:

(...) Monotherapien sind besser verträglich, sodass – wann immer möglich – eine Monotherapie durchgeführt werden sollte. Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie sollte eine Monotherapie eingesetzt werden. Lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten ist eine Polychemotherapie indiziert. Die zytostatische Therapie sollte sich bei inkurabler Erkrankung am therapeutischen Index orientieren, wobei hier der Effekt (z. B. Symptomkontrolle) und Nebenwirkungen einer Therapie berücksichtigt werden und abgewogen werden müssen. Empfehlenswert ist bei der Mehrzahl der Patienten der Einsatz von subjektiv weniger belastenden Monotherapien im Vergleich zu einer Kombinationstherapie. Dies wird unterstützt durch eine 2015 publizierte Cochrane-Metaanalyse, welche ergab, dass sich durch eine Kombinationstherapie im Vergleich zu einer sequentiellen Monochemotherapie keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben zwischen Kombinationstherapie und einer sequentiellen Monochemotherapie ergab [1032] (...)

(...) Eine Metaanalyse von Ghersi et al. zeigte, dass Taxan-haltige Chemotherapien mit einem verbesserten progressionsfreien und Gesamtüberleben sowie einem erhöhten Tumoransprechen assoziiert waren. Allerdings führten sie auch zu erhöhtem Risiko von Neuropathie und einem geringeren Risiko von Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu nicht-Taxan-haltigen Regimen [1040].

5.4.2.1. Bevacizumab beim metastasierten Mammakarzinom (1. Linie)

Die bessere Wirksamkeit einer Erstlinien-Behandlung mit Paclitaxel plus Bevacizumab (P/Bev) im Vergleich zu einer Paclitaxel-Monotherapie wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie belegt: In der E2100-Studie verdoppelte der kombinierte Einsatz von P/Bev die objektive Ansprechrate (36.9% vs. 21.2%; $p < 0.001$), was in einer nachfolgenden unabhängigen Auswertung bestätigt wurde (48,9% vs. 22,2%; $p < 0,0001$). Dieses Ergebnis wurde unabhängig vom Hormonrezeptor-Status der Tumore erzielt. Mit P/Bev wurde eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Zeit (PFS) von 11,4 vs. 5,8 Monaten (HR 0,42; 95% CI, 0,34 – 0,52; $p < 0.001$) im Vergleich zur Monotherapie erzielt, die ebenfalls in der Kontrollauswertung bestätigt wurde (11,3 vs. 5,8 Monate; HR 0,48; 95% CI 0,385 - 0,607; $p < 0,0001$) [1034, 1035]. Ein Vorteil hinsichtlich des medianen Gesamtüberlebens (OS) konnte hingegen nicht belegt werden (26,7 vs. 25,2 Monate; HR 0,88; $p = 0,16$). Blutdruckerhöhungen > Grad 3 (14,8% vs. 0,0%, $p < 0.001$), Proteinurie (3,6% vs. 0,0%, $p < 0.001$), Kopfschmerzen (2,2% vs. 0,0%, $p = 0,008$) und cerebrovasculäre Ischämien (1,9% vs. 0,0%, $p = 0,02$) traten dabei deutlich häufiger beim Einsatz von P/Bev im Vergleich zur Monotherapie mit Paclitaxel auf [1034].

Die Effektivität einer Erstlinien-Kombinationstherapie von Capecitabin mit Bevacizumab (Cap/Bev) wurde ebenfalls in mehreren Phase III Studien belegt. Hier zeigte sich ein medianes PFS für diese Taxan-freie Kombination von 9,2 (RIBBON-1), 8,8 (CARIN) und 8,1 Monaten (TURANDOT) [1036-1038].

(...) Zusammenfassend zeigten sich mit der zusätzlichen Therapie mit Bevacizumab erhöhte Remissionsraten und eine Verbesserung des PFS (allerdings ohne Überlebensvorteil, die eine Kombinationstherapie insbesondere bei höherem „Remissionsdruck“ und bei fehlender Risikokonstellation betreffend Nebenwirkungen (kein unkontrollierter arterieller Hypertonus, keine cerebrovaskulären Ischämien und keine tiefen Venenthrombosen in der Vorgeschichte) geeignet erscheinen lassen.

Referenzen:

1032. Dear, R.F., et al., Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2013(12): p. Cd008792.
 1034. Miller, K., et al., Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med, 2007. **357**(26): p. 2666-76.
 1036. Robert, N.J., et al., RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2–negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(10): p. 1252-1260.
 1037. Welt, A., et al., Capecitabine and bevacizumab with or without vinorelbine in first-line treatment of HER2/neu-negative metastatic or locally advanced breast cancer: final efficacy and safety data of the randomised, open-label superiority phase 3 CARIN trial. Breast Cancer Res Treat, 2016. **156**(1): p. 97-107.
 1038. Lang, I., et al., Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. Lancet Oncol, 2013. **14**(2): p. 125-33.
 1040. Gherzi, D., et al., Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2015(6): p. Cd003366

5.25.	Konsensbasierte Empfehlung
	Monotherapie
EK	Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Alkylanzien, Anthrachinone, Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Eribulin, Fluoropyrimidine, Platinkomplexe, Taxane und Vinorelbin. Bei einer Polychemotherapie können diese Substanzen untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Es sollten allerdings nur in Studien überprüfte Kombinationen eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrundinformationen:

Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe kann keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden. Dies gilt insbesondere für die zytostatische Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms. Die Monotherapie weist zwar niedrigere Remissionsraten als Polychemotherapien auf, die Überlebenszeit wird hiervon jedoch nicht signifikant negativ beeinflusst. Monotherapien sind besser verträglich, sodass – wann immer möglich – eine Monotherapie durchgeführt werden sollte. Lediglich bei starken Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten ist eine Polychemotherapie indiziert.

Hat die Patientin in der adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline/Taxane erhalten, so können diese primär eingesetzt werden. (...)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009 [7]

Advanced breast cancer: diagnosis and treatment

Published February 2009 last updated August 2017

Fragestellung

What is the choice of 1st line treatment for patients with metastatic breast cancer, endocrine therapy or chemotherapy?

Combination vs (i) sequential or (ii) single chemotherapy regimes:

- Which is most effective at treating patients with metastatic breast cancer – combination chemotherapy or sequential single-agent chemotherapy
- Which is the most effective at treating patients with metastatic breast cancer – single vs combination chemotherapy.

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.

Empfehlungen

(Hinweis: nicht spezifiziert für triple-negativen Brustkrebs)

1.3 Systemic disease-modifying therapy (Algorithmus im Anhang, Abb. 1)

Chemotherapy

1.3.8 On disease progression, offer systemic sequential therapy to the majority of patients with advanced breast cancer who have decided to be treated with chemotherapy. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on limited randomised trial evidence and GDG consensus.

1.3.9 Consider using combination chemotherapy to treat patients with advanced breast cancer for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity. [2009]

Qualifying statement: This recommendation is based on randomised trial evidence confirming increased response rate and toxicity from combination chemotherapy and uncertainty over overall survival benefit compared with sequential single agent chemotherapy.

Clinical Evidence

Combination versus sequential chemotherapy

Evidence for comparing single chemotherapy with sequential chemotherapy comprised five RCTs (Creech et al. 1979; Chlebowski et al. 1979; Sledge et al. 2003; Smalley et al. 1976 and Baker et al. 1974) and one observational study (Chlebowski et al. 1989). The older studies were not always very stringently reported.

Two small, poor quality trials (Baker et al. 1974 and Creech et al. 1979) found no significant difference in tumour response, response duration, time to progression or overall survival when chemotherapy agents were given together or sequentially (on disease progression). Two other studies (Chlebowski et al. 1979 and Smalley et al. 1976) and a retrospective analysis of their data (Chlebowski et al. 1989) showed that whilst combined therapy resulted in superior tumour response and apparently significantly longer median overall survival, follow-up revealed that long term survival was no different between study arms. One large RCT (Sledge et al. 2003) demonstrated that combining anthracycline and taxane, rather than giving the drugs sequentially in either order, resulted in a better tumour response and superior time to progression but did not improve median overall survival. Consistently, adverse events due to combined therapy were reported as being more numerous or of greater severity than those experienced with single agents.

Referenzen

- Creech RH, et al (1979) Low dose chemotherapy of metastatic breast cancer with cyclophosphamide., adriamycin., methotrexate., 5-fluorouracil (CAMF) versus sequential cyclophosphamide., methotrexate., 5-fluorouracil (CMF) and adriamycin. *Cancer* 43(1): 51–59. – nonchemotherapy treated patients
- Chlebowski RT, et al. (1979) Survival of patients with metastatic breast cancer treated with either combination or sequential chemotherapy. *Cancer Res* 39(11): 4503–4506. - no prior cytotoxic chemotherapy;
- Sledge GW, et al. (2003) Phase III trial of doxorubicin., paclitaxel., and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 21(4): 588–592.
- Smalley RV, et al (1976) Combination versus sequential five-drug chemotherapy in metastatic carcinoma of the breast. *Cancer Res* 36 (11 Pt 1): 3911–3916. - previously untreated with cytotoxic chemotherapy
- Baker LH, et al. (1974) Evaluation of combination vs. sequential cytotoxic chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer. *Cancer (Philad)* 33(2): 513–518. – fast ausschließlich ohne vorhergehende Chemotherapie

Combined versus single chemotherapy regimes

Evidence for comparing single chemotherapy with combined chemotherapy comprised one very high quality systematic review (n > 7,000 study participants) (Carrick et al. 2005), a more modest systematic review (Takeda et al. 2007), three RCTs (Eijertsen et al. 2004; Pacilio et al. 2006 and Martin et al. 2007) and two post-study papers published from the pivotal trial by O'Shaughnessy et al. 2002 (Leonard et al. 2006 and Miles et al. 2004).

Good evidence suggests that the relative risk of death was significantly reduced for patients given combined chemotherapy agents compared with single drugs as first- or second-line treatment. The advantage was greatest for combinations which did not include their comparator. Combined therapies containing anthracyclines or alkylating agents were significantly better at reducing the relative risk of death whereas taxanes did not improve survival as part of a combined therapy. RCT evidence from three trials showed that first-line treatment with combined therapies including an anthracycline and/or taxane compared with the same anthracycline or taxane, provided no survival advantages but were associated with higher levels of adverse events. Quality of life outcomes were equivocal. Similarly, a small RCT compared second-line (or higher) combined therapy of vinorelbine and gemcitabine with vinorelbine alone and reported no significant difference in overall survival between arms but more adverse events with combined therapy. In contrast, a post-study analyses of long term patient outcomes from a trial of capecitabine (CAP) and docetaxel (DOC) vs DOC alone showed that either combined or sequential therapy with the two agents was significantly better in terms of survival than receiving DOC alone. Although considerable data were published within systematic reviews about comparison of adverse events and quality of life between combined and single agent regimes the findings were equivocal across studies.

Referenzen

- Carrick S, et al. (2005) Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. In: Anonymous Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 Issue 2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd. – Erst- und Folgelinien (Subgruppenanalyse mit vergleichbaren Ergebnissen)
- Takeda AL, et al. (2007) The clinical effectiveness and cost-effectiveness of gemcitabine for metastatic breast cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 11 (19): iii-ixi. – “relapsed following treatment with anthracycline-based chemotherapy”
- Eijertsen B, et al. (2004). Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). J Clin Oncol (12): 2313–2320. - Erstlinie
- Pacilio C, et al. (2006). Is epirubicin effective in first-line chemotherapy of metastatic breast cancer (MBC) after an epirubicin-containing adjuvant treatment? A single centre phase III trial. Br J Cancer 94: 1233–1236.
- Martin M, et al. (2007) Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol 8(3): 219–225.
- O'Shaughnessy J, et al. (2002) Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 20(12): 2812–2823.
- Leonard R, et al. (2006) Detailed analysis of a randomized phase III trial: can the tolerability of capecitabine plus docetaxel be improved without compromising its survival advantage? Ann Oncol 17(9): 1379–1385.
- Miles D, et al. (2004) Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. Clin Breast Cancer 5(4): 273–278.

1.3.10 For patients with advanced breast cancer who are not suitable for anthracyclines (because they are contraindicated or because of prior anthracycline treatment either in the adjuvant or metastatic setting), systemic chemotherapy should be offered in the following sequence: first line: single-agent docetaxel, second line: single-agent vinorelbine or capecitabine, third line: single-agent capecitabine or vinorelbine (whichever was not used as second-line treatment). [2009]

Qualifying statement: This recommendation was based on the findings of a health economic analysis single-agent that compared the cost-effectiveness of various sequences of and combination chemotherapy regimes, for patients who anthracycline resistant or for whom

anthracycline therapy is contraindicated. While it was acknowledged that there is no direct evidence comparing alternative chemotherapy sequences, the GDG considered it important to explore the cost effectiveness of plausible sequences using the best available data. An indirect treatment comparison methodology was an important component of this, but it was restricted to an assessment of the relative effectiveness of alternative first-line treatments based on the available RCT data.

Clinical Evidence

Vinorelbine

The level of evidence on the use of vinorelbine (VIN) as a monotherapy or in combination with other agents is generally of very poor quality consisting mainly of low patient number, non-comparative phase II trials or small RCTs. As such, the findings from these studies should be interpreted with caution. The majority of patients were believed to have had prior anthracycline therapy.

Vinorelbine monotherapy

One small, statistically underpowered RCT (Pajk et al. 2008) compared VIN with capecitabine (CAP) in a small number of heavily pre-treated women and reported no significant difference in response or survival outcomes but more adverse events (particularly neutropenia) in the VIN group. Two poor quality phase II studies evaluated VIN for women with metastatic disease (Udom et al. 2000 and Zelek et al. 2001) finding that as second- or third-line treatment response rates of up to 41%, response duration of 4 months and time to progression of ~2.75 months were reported.

Vinorelbine combined therapy

Two poor to moderate quality RCTs tested VIN in combination with 5'-fluorouracil (5'-FU) vs docetaxel (DOC) (Bonneterre et al. 2002) or gemcitabine (GEM) vs VIN (Martin et al. 2007). VIN and 5'-FU combined resulted in similar treatment outcomes as DOC monotherapy but with a higher incidence of neutropenia. VIN and GEM resulted in superior progression-free survival, but not significantly different overall survival or response duration, compared with VIN alone.

Thirteen poor to moderate quality phase II, non-comparative, studies described VIN combined with: trastuzumab (TRZ) (Burstein et al. 2003; Chan et al. 2006; Jahanzeb et al. 2002; Bartsch et al. 2007; De Maio et al. 2007 and Catania et al. 2007b), CAP (Ghosn et al. 2006 and Davis 2007), DOC (Mayordomo et al. 2004), GEM (Ardavanis et al. 2007 and Colomer et al. 2006), 5'-FU (Stuart 2008), mitozantrone (Onyenadum et al. 2007), cisplatin followed by DOC (Shamseddine et al. 2006) and CAP followed by DOC (Ghosn et al. 2008).

For all phase II combination studies, the overall tumour response rates ranged from 33-75%, median overall survival from 13-35.8 months, median response duration from 2.6-17.5 months, median time to progression (reported in two studies) from 6.6-8.6 months and median progression-free survival (reported in two studies) from 9.6-9.9 months. The most commonly reported adverse events attributed to VIN were neutropenia, nausea and vomiting and alopecia.

Referenzen

Pajk B, Cufer T, Canney P, Ellis P, Cameron D, et al. (2008) Anti-tumor activity of capecitabine and vinorelbine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: findings from the EORTC 10001 randomized phase II trial. *Breast* 17: 180–185.

Udom DI, Vigushin DM, Linardou H, Graham H, Palmieri C et al. (2000) Two weekly vinorelbine: administration in patients who have received at least two prior chemotherapy regimens for advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 36: 177–182.

Zelek L, Barthier S, Riofrio M, Fizazi K, Rixe O, et al. (2001) Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. [see comment]. *Cancer* 92: 2267–2272.

Bonnetterre J, Roché H, Monnier A, Guastalla JP, Namer M, Fargeot P et al. (2002) Docetaxel vs 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. *Brit J Cancer*. 87: 1210–1215.

Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, et al. (2007) Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 8(3): 219–225.

Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, et al. (2003) Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 21: 2889–2895.

Chan A, Martin M, Untch M, Gil MG, Guillem-Porta V, et al. (2006) Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Brit J Cancer* 95: 788–793.

Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, Irwin DH, Speyer J, et al. (2002) Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2(+) metastatic breast cancer. *The Oncologist* 7: 410–417.

Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Bachleitner-Hoffmann T, et al. (2007) Results from an observational trial with oral vinorelbine and trastuzumab in advanced breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment* 102: 375–381.

De Maio ME, Pacilio C, Gravina A, Morabito A, Di Rella F, et al. (2007) Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *BMC Cancer* 7: 50.

Catania C, Medici M, Magni E, Munzone E, Cardinale D, et al. (2007b) Optimizing clinical care of patients with metastatic breast cancer: a new oral vinorelbine plus trastuzumab combination. *Ann Oncol* 18: 1969–1975.

Ghosh M, Kattan J, Farhat F, Younes F and Gasmi J (2006) Phase II trial of capecitabine and vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients. *Anticancer Res* 26: 2451–2456.

Davis AJ (2007) Multicenter phase II study of combination chemotherapy with capecitabine and intravenous vinorelbine in patients with pretreated metastatic breast cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 3: 37–43.

Mayordomo JI, Milla A, Morales S, Yubero A, Lorenzo A, et al. (2004) Biweekly docetaxel and vinorelbine as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 5: 131–135.

Ardavanis A, Kountourakis P, Maliou S, Vassilakopoulou M, Basioukas S, et al. (2007) Gemcitabine and oral vinorelbine as salvage treatment in patients with advanced anthracycline- and taxane-pretreated breast cancer. *Anticancer Res* 27: 2989–2992.

Colomer R, Llombart-Cussac A, Tusquets I, Rifa J, Mayordomo JI, et al. (2006) Biweekly gemcitabine plus vinorelbine in first-line metastatic breast cancer: efficacy and correlation with HER2 extracellular domain. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies & of the National Cancer Institute of Mexico* 8: 896–902

Stuart NSA (2008) Vinorelbine and infusional 5-fluorouracil in anthracycline and taxane pre-treated metastatic breast cancer. *Clin Oncol* 20: 152–156.

Onyenadum A, Gogas H, Markopoulos C, Bafaloukos D, Aravantinos G, et al. (2007) Mitozantrone plus vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Chemother* 19: 582–589.

Shamseddine AI, Otrock ZK, Khalifeh MJ, Yassine HR, Charafeddine M, et al. (2006) A clinical phase II study of a non-anthracycline sequential combination of cisplatin-vinorelbine followed by docetaxel as first-line treatment in metastatic breast cancer. *Oncology* 70:330–338.

Capecitabine

The level of evidence on the use of CAP as a monotherapy is generally of poor quality consisting mainly of low patient number, non-comparative phase II studies. Evidence for capecitabine in combination with DOC consists of one good phase III RCT. As such, the findings from these studies should be interpreted with caution.

Capecitabine monotherapy

Nine phase II studies (El Helw and Coleman, 2005; Fumoleau et al. 2004; Lee et al. 2004; Pierga et al. 2004; Reichardt et al. 2003; Wist et al. 2004; Sezgin et al. 2007; Venturini et al. 2007 and Yap et al. 2007) and one retrospective case series (Leonard et al. 2002) were identified.

The majority of patients are believed to have been treated with anthracycline and taxane. Across all studies, the overall tumour response rates ranged from 10-42%, median overall survival from 9.4-18.1 months, median response duration from 3.8-15.4 months and median time to progression from 3.5-6.6 months. The most commonly reported adverse event was hand-foot syndrome which at grade 3/4 occurred in up to 21% of patients.

Capecitabine combined therapy

The evidence for combined therapy with CAP and DOC comprised one phase III RCT (Chan, 2005) three phase II studies (Mackey et al. 2004; Silva et al. 2008 and Mrozek et al. 2006) and a retrospective analysis of post-study data (Miles et al. 2004).

The RCT compared CAP and DOC with gemcitabine and DOC and reported no significant difference between study arms in overall response rate, median time to treatment failure or response duration. There were higher levels of hand-foot syndrome and diarrhoea in the CAP and DOC arm. The phase II studies offered poor quality and conflicting evidence on reduced doses of CAP and DOC reporting overall tumour response rates ranging from 44-50%, median overall survival of ~19 months (1 study), median response duration of ~9.1 months (1 study) and median time to progression of ~5.5 months (1 study). A post study analysis (Miles et al. 2004) of a pivotal RCT (O'Shaughnessy et al. 2002) confirmed a survival advantage with CAP and DOC, either combined or sequentially, when compared with either agent as monotherapy.

Referenzen

- El-Helw L and Coleman RE (2005) Reduced dose capecitabine is an effective and well-tolerated treatment in patients with metastatic breast cancer. *Breast* 14: 368–374.
- Fumoleau P, Lartigand R, Clippe C, Dieras V, Orfeuvre H, et al. (2004) Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 40: 536–542.
- Lee SH, Lee J, Park J, Park SH, Lee KE, et al. (2004) Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Med Oncol* 21: 223–231.
- Pierga JY, Fumoleau P, Brewer Y, Zelek L, Martin D, et al. (2004) Efficacy and safety of single agent capecitabine in pretreated metastatic breast cancer patients from the French compassionate use program. *Breast Cancer Research & Treatment* 88: 117–129.
- Reichardt P, von Minckwitz G, Thuss-Patience PC, Jonat W, Kolbl H, et al. (2003) Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann Oncol* 14: 1227–1233.
- Wist EA, Sommer HH, Ostenstad B, Risberg T, Bremnes Y et al. (2004) Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 43: 186–189.
- Sezgin C, Kurt E, Evrensel T, Ozdemir N, Manavoglu O et al. (2007) Efficacy of lower dose capecitabine in patients with metastatic breast cancer and factors influencing therapeutic response and outcome. *South Med J* 100: 27–32.
- Venturini M, Paridaens R, Rossner D, Vaslamatzis MM, Nortier JW, et al. (2007) An open-label, multicenter study of outpatient capecitabine monotherapy in 631 patients with pretreated advanced breast cancer. *Oncology* 72: 51–57
- Yap YS, Kendall A, Walsh G, Banerji U, Johnston SR, et al. (2007) Clinical efficacy of capecitabine as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer--how low can you go? *Breast* 16: 420–424.
- Leonard RC, Twelves C, Breddy J, Chaturvedi A, Hutcheon A, et al. (2002) Capecitabine named-patient programme for patients with advanced breast cancer. The UK experience. *Eur J Cancer* 38: 2020–2024.
- Chan S (2005) Gemcitabine plus docetaxel versus capecitabine plus docetaxel for patients with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer: a review of the results of a European Phase III trial. *Ejc Supplements* 3: 17–21.
- Mackey JR, Tonkin KS, Koski SL, Scarfe AG, Smylie MGB, et al. (2004) Final results of a phase II clinical trial of weekly docetaxel in combination with capecitabine in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 5: 287–292.
- Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Cervantes G, Mauriac L, et al. (2004) Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. *Clin Breast Cancer* 5(4): 273–278.

Taxanes

There was good quality evidence on the use of taxanes as first- or second-line monotherapy or in combination, comprising a high quality Cancer Care Ontario guideline (Verma et al. 2003), two good systematic reviews (Ghersis et al. 2005 and Bria et al. 2005) and four RCTs (Lin et al. 2007; Cassier et al. 2008; Bontenbal et al. 2005 and Jones et al. 2005). The total patient number exceeded 15,000. Anthracycline naïve women did not derive any benefit from paclitaxel (PAC) as first line monotherapy compared with controls.

A large systematic review (Verma et al. 2003) found that for anthracycline naïve patients, when taxanes were added to anthracycline based regimes, there were no significant differences in time to progression (TTP) or overall survival (OS) but tumour response was significantly improved. However, PAC and doxorubicin (DOX) combined therapy resulted in superior median OS and TTP compared with 5'-FU, DOX and cyclophosphamide (FAC) combined. There was no evidence to suggest a significant difference in quality of life between DOC and PAC when either was combined with anthracycline as first-line therapy.

One moderate RCT (Bontenbal et al. 2005) demonstrated that DOX and DOC combined therapy in first line treatment of advanced disease resulted in superior tumour response and clinical benefit, when compared with FAC. Time to event analyses also showed significant

reductions in the risk of death and time to progression with AT therapy compared to FAC but there were more reports of febrile neutropenia with FAC.

Meta-analysis demonstrated significant improvements in TTP, tumour response and time to treatment failure in favour of taxane containing regimes compared with non-taxane containing regimes and a borderline advantage in OS. However, statistical significance for OS and TTP was lost when only first-line therapy with taxanes was considered.

Taxanes and taxane containing regimes were reported to have a higher incidence of neurotoxicity and leukopenia but fewer cases of nausea and vomiting than controls.

PAC monotherapy was preferable to mitomycin in terms of TTP but not other outcomes. DOC monotherapy correlated with improved OS (compared with combined mitomycin and vinblastine) and improved TTP and tumour response compared with several other multiagent therapies. Good RCT data (Jones et al. 2005) demonstrated a significant advantage in OS, TTP and response duration for patients on DOC versus PAC monotherapy although the tumour responses were similar. Another RCT (Cassier et al. 2008) found no significant differences in efficacy or survival outcomes between PAC and DOC as first-line therapy combined with DOX then given as monotherapy.

Referenzen:

Verma S, Trudeau M, Pritchard K, Oliver T, Robinson P et al. (2003). Role of taxanes in the management of metastatic breast cancer. *Curr Oncol* 10(2): 68–83.

Gheri D, Wilcken N, Simes J and Donoghue E (2005) Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2*. Chichester (UK): John Wiley & Sons Ltd.

Bria E, Giannarelli D, Felici A, Peters WP, Nistico C, et al. (2005) Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 103(4): 672–679.

Lin YC, Chang HK, Chen JS, Wang HM, Yang TS et al. (2007) A phase II randomized study of two taxanes and cisplatin for metastatic breast cancer after anthracycline: a final analysis. *Jpn J Oncol* 37(1): 23–29.

Cassier PA, Chabaud S, Trillet-Lenoir V, Peaud PY, Tigaud JD, et al. (2008) A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study. *Breast Cancer Res Treat* 109: 343–350.

Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, de Boer AC, Janssen JT, et al. (2005) Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch community setting trial for the clinical trial group of the Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol* 23: 7081–7088.

1.3.11 Gemcitabine in combination with paclitaxel, within its licensed indication, is recommended as an option for the treatment of metastatic breast cancer only when docetaxel monotherapy or docetaxel plus capecitabine are also considered appropriate. [2009]

Qualifying statement: This recommendation is from ‘Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer’, NICE technology appraisal guidance 116 (2007).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2019) am 02.09.2019

#	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 Sep 2014 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 02.09.2019

#	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 (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR

	systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[tj] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
10	((#9) AND ("2014/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

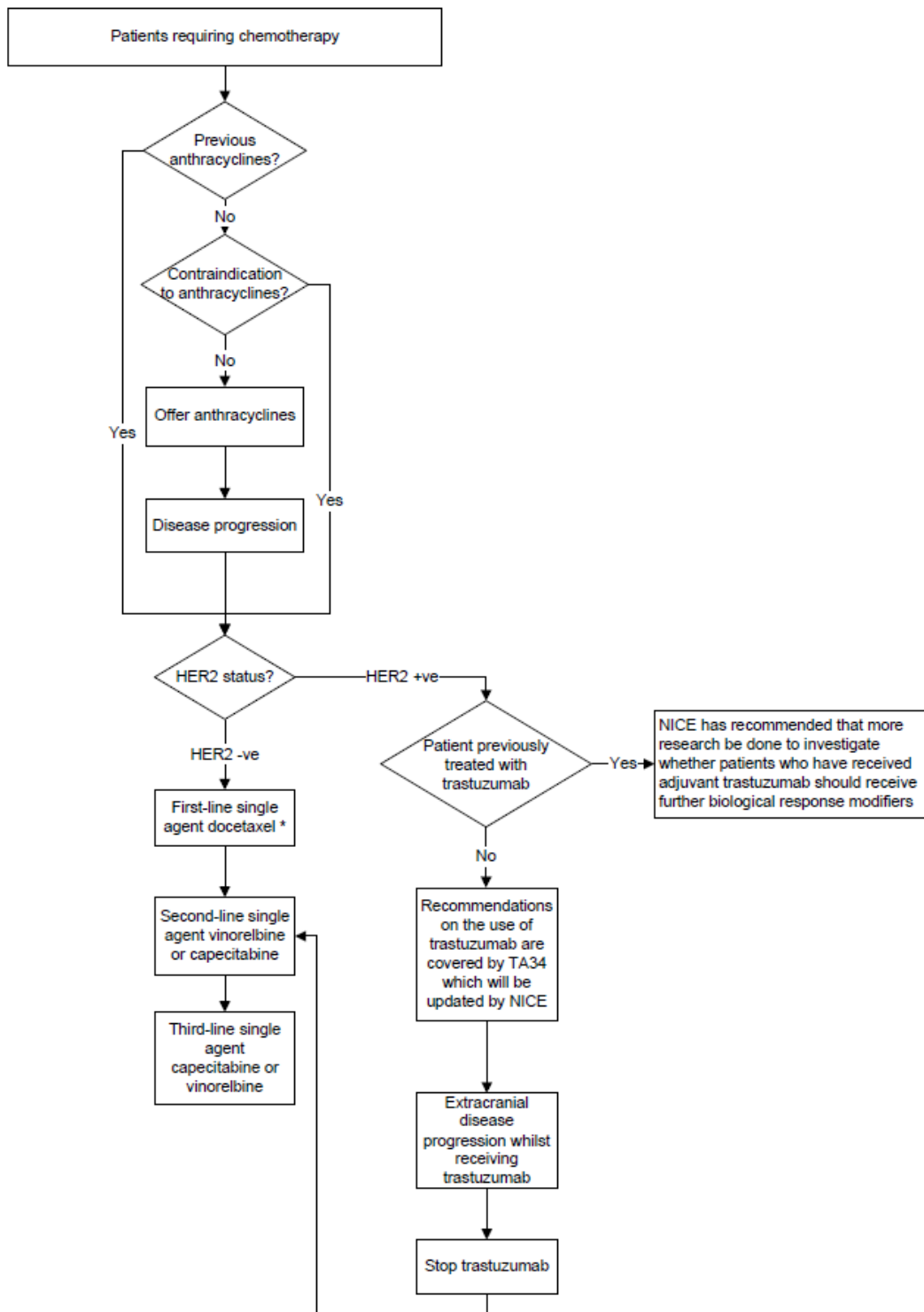
Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.09.2019

#	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 ("2014/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Egger SJ, Willson ML, Morgan J, Walker HS, Carrick S, Gherzi D, et al.** Platinum-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(6):Cd003374. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003374.pub4>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Abschlussbericht des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“ Methode: Protonentherapie, Indikation: Mammakarzinom vom 28.05.2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2009. [Zugriff: 06.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1800/2009-05-28-RL-Kh-Protonen-Mamma_ZD.pdf.
3. **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: 06.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf.
4. **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: 11.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-311/2018-03-16_Geltende-Fassung_Ribociclib_D-307.pdf.
5. **Guan X, Ma F, Fan Y, Zhu W, Hong R, Xu B.** Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Anticancer Drugs 2015;26(8):894-901.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. 08.2019. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 04.09.2019]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>.
7. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 04.09.2019]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993>.
8. **Tian Q, Du P, Li S, Bai Z, Yang Y, Zeng J.** Effect of antitumor treatments on triple-negative breast cancer patients: A PRISMA-compliant network meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore) 2017;96(45):e8389.

Anhang



* 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.

Abbildung 1: aus NICE, 2009