



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2021-B-023 Sacituzumab govitecan**

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

### Sacituzumab govitecan

[zur Behandlung des inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC nach mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die fortgeschrittene Erkrankung]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.  
Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für:

- das HER2-positive Mammakarzinom
- die endokrin-basierte Therapie

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

- Strahlentherapie

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

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

- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015
- Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020
- Talazoparib: Beschluss vom 20. November 2020

#### **Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungs-überschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:**

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

#### **Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung):**

- Protonentherapie bei Hirnmetastasen
- Protonentherapie beim Mammakarzinom

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:  Sacituzumab govitecan L01FX17 Trodelvy	<u>Zu prüfendes Anwendungsgebiet:</u> Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (metastatic Triple-Negative Breast Cancer, mTNBC) indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung.
<b>Zytostatika</b>	
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Capecitabin L01BC06 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.</li> <li>• als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.</li> </ul>
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms</li> </ul> <p>Endoxan überzogene Tabletten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palliative Therapie des metastasierten Mammakarzinoms</li> </ul> <p>[...]</p>
Docetaxel L01CD02 TAXOTERE	<p><i>Brustkrebs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...]</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p>[...]</p>
Doxorubicin L01DB01 generisch	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mammakarzinom</li> <li>• [...]</li> </ul> <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"> <li>• Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.</li> </ul>
Epirubicin L01DB03 generisch	<p>Epirubicin wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mammakarzinom,</li> </ul>
Eribulin L01XX41 Halaven	<p>Halaven ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die</p>

	Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.
Methotrexat L01BA01 generisch	Mammakarzinome: <ul style="list-style-type: none"> <li>– in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium</li> </ul>
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>– fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom</li> </ul>
Mitoxantron L01DB07 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms</li> </ul>
Paclitaxel L01CD01 generisch	[...] <p>Als Monotherapie ist Paclitaxel indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine Standardtherapie mit Anthracyclinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthracyclin nicht angezeigt ist.</p>
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane	Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat TEVA	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>– rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)</li> </ul>

Vincristin L01CA02 Vincristin-TEVA	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>– soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom [...].</li> </ul>
Vinorelbin L01CA04 Navelbine	Behandlung <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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.</li> </ul>
<b>PARP-Inhibitoren</b>	
Olaparib L01XX46 Lynparza	<i>Mammakarzinom</i> Lynparza wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein. [...]
Talazoparib L01XX60 Talzenna	Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2021-B-023 (Sacituzumab govitecan)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 19. Februar 2021

## **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.....	8
3.3 Systematische Reviews.....	11
3.4 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	23
Referenzen.....	25



## 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
TNBC	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

Anwendungsgebiet: zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die fortgeschrittene Erkrankung, erhalten haben.

Indikation für die Synopse: Behandlung von erwachsenen Patienten\* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC).

## 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 11.01.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, 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.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 4755 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 10 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### **G-BA, 2009 [7]**

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 [6]**

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 [5].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

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

## Zweckmäßige Vergleichstherapie & Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

### 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 Taxan-haltigen 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.

---

## G-BA, 2020 [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 16. Januar 2020 - Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-negativ).

### **Anwendungsgebiet**

Lynparza wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin oder ggf. eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Olaparib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes (Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

---

#### **G-BA, 2020 [8].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-) vom 20. November 2020.

#### **Anwendungsgebiet**

Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2- Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn; nach vorangegangener Therapie mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting oder ungeeignet für diese Behandlungen

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:
  - Capecitabin oder
  - Eribulin oder
  - Vinorelbin oder
  - eine Anthrazyklin - oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Talazoparib gegenüber Capecitabin oder Vinorelbin oder Eribulin: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Egger, SJ et al., 2020 [2].**

Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer.

### **Fragestellung**

To assess the effects of platinum-containing chemotherapy regimens with regimens not containing platinum in the management of women with mTNBC.

### **Methodik**

#### Population:

- Participants are women with mTNBC, whether newly diagnosed or recurrent, who may have been purposely selected for mTNBC, or inadvertently selected as a subgroup. Treatment-comparisons that included groups of women with loco-regionally recurrent disease or women with non-TNBC were only eligible for inclusion if it was possible to distinguish between these groups (i.e. where data were reported separately) or if the proportion of women in each group represented at least 80% of the total group.

#### Intervention:

- any chemotherapy regimen containing a platinum agent

#### Komparator:

- chemotherapy regimen without a platinum agent

#### 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:

- We obtained relevant studies published prior to 2015 and their extracted results from the mTNBC subgroup analysis in the previous Cochrane Review (siehe auch [3]). We searched the Cochrane Breast Cancer Group's Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, the World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform and ClinicalTrials.gov between 2015 and 27 September 2019.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

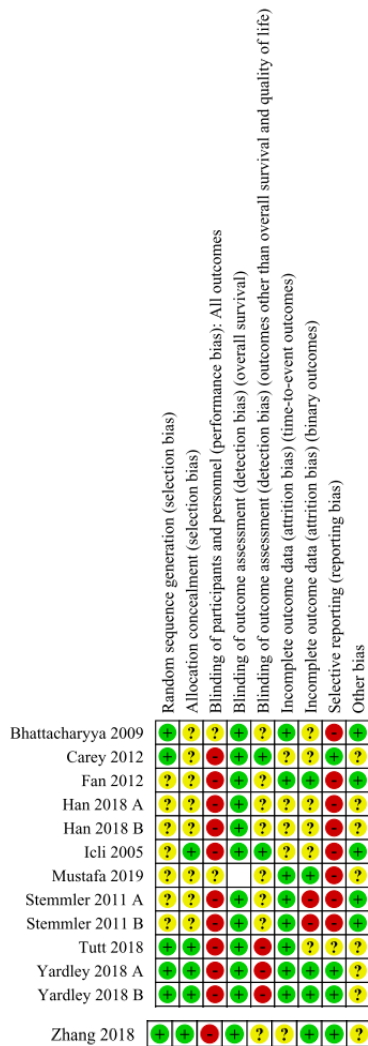
### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 treatment-comparisons involving 1349 women from 10 studies.
- Twelve of the 13 treatment-comparisons were included in one or more meta-analyses. Of the 13 treatment-comparisons, six and eight had published or provided time-to-event data on overall survival (OS) or progression-free survival/time to progression (PFS/TTP), respectively, that could be included in meta-analyses. Ten treatment-comparisons published or provided OTRR data that could be included in meta-analyses. Eight of the

13 treatment-comparisons were from studies that selected participants on the basis of mTNBC status, while the other five treatment-comparisons were from studies that reported mTNBC results as part of subgroup analyses.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Analysis of six treatment-comparisons indicated that platinum-containing regimens may have provided a small survival benefit to mTNBC patients (HR 0.85, 95% CI 0.73 to 1.00; 958 women; moderate-quality evidence) with no evidence of heterogeneity (P = 0.41; I2 = 1%).
- Data from eight treatment-comparisons showed that platinum regimens may improve PFS/TTP (HR 0.77, 95% CI 0.68 to 0.88; 1077 women; very low-quality evidence). There was marked evidence of heterogeneity (P < 0.0001; I2 = 80%).
- There was also low-quality evidence of better tumour response for platinum recipients (RR 1.40, 95% CI 1.22 to 1.59; 1205 women) with some evidence of heterogeneity (P = 0.01; I2 = 58%).

- The observed heterogeneity for the PFS/TTP and OTRR outcomes may reflect between-study differences and general difficulties in assessing tumour response, as well as the varying potencies of the comparators.
- Compared with women receiving non-platinum regimens: rates of grade 3 and 4 nausea/vomiting were higher for platinum recipients (RR 4.77, 95% CI 1.93 to 11.81; 655 women; low-quality evidence) and rates of grade 3 and 4 anaemia were higher for platinum recipients (RR 3.80, 95% CI 2.25 to 6.42; 843 women; low-quality evidence).
- In general, however, relatively few intervention-comparisons could be included in meta-analyses for adverse events. None of the studies reported quality of life.

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

For women with mTNBC, there was moderate-quality evidence of a small survival benefit from platinum-based regimens compared to non-platinum regimens. This finding is consistent with findings of a PFS/TTP benefit and improved tumour response from platinum-based regimens. These potential benefits, however, should be weighed against previously identified excess toxicities from platinum-based regimens, particularly regimens containing cisplatin. Further randomised trials of platinum-based regimens among women with mTNBC are required.



### 3.3 Systematische Reviews

---

**Tian Q et al., 2017 [10].**

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.
- 16 trials used a neoadjuvant approach for the nonmetastasis group, and the median follow-up in the neoadjuvant trials was approximately 1 month.



## Charakteristika der Population:

**Table 1**

Characteristics of subjects in eligible studies.

Author	Year	Register ID	Sample size	Age*	Clinical stage	Therapeutic setting	Type of phase trial	Intervention	Control	Ratio of allocation	Follow-up
Yue et al <sup>[12]</sup>	2014	NA	82	52 (22–74)	I–III	Neoadjuvant	NA	Epirubicin, Paclitaxel	Carboplatin, Paclitaxel	44; 38	2 wk
Ying and Huang <sup>[13]</sup>	2012	NA	55	42 (28–52)	IV	Metastatic	NA	Gemcitabine, Cisplatin, YH16	Gemcitabine, Cisplatin	27; 28	15 mo
Yardley et al <sup>[14]</sup>	2016	NCT01427933	43	57 (32–84)	IV	Metastatic	II	Ramucicromab, Eribulin	Eribulin	21; 22	18 mo
Zhang et al <sup>[15]</sup>	2016	NCT01276769	91	47 (24–73)	I–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel, Carboplatin	Paclitaxel, Epirubicin	47; 44	55 (4–105) mo
Twelves et al <sup>[16]</sup>	2016	NCT00337103	284	NA	IV	Metastatic	III	Eribulin	Capecitabine	150; 134	6 y
Nahleh et al <sup>[17]</sup>	2016	NCT00856492	67	51.5 (22–75)	I–III	Neoadjuvant	II	Bevacizumab, Nabpaclitaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide	Paclitaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide	32; 35	3–6 wk
Kummar et al <sup>[18]</sup>	2016	NCT01306032	45	54 (34–77)	IV	Metastatic	II	Veliparib, Cyclophosphamide	Cyclophosphamide	21; 18	12 mo
Hilbom et al <sup>[19]</sup>	2016	NA	87	50–70	I–II	Adjuvant	NA	Tamoxifen	Blank	47; 40	15 y
Lombart-Cussac et al <sup>[20]</sup>	2015	NCT01204125	141	49 (27–78)	I–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel	Paclitaxel, Iniparib	47; 94	30 days
Dieras et al <sup>[21]</sup>	2015	NCT01186991	185	53 (30–79)	IV	Metastatic	II	Paclitaxel, Onartuzumab, Bevacizumab	Paclitaxel, Onartuzumab	63; 60; 62	24 mo
Sparano <sup>[22]</sup>	2015	NCT00004125	1025	51 (19–84)	I–III	Adjuvant	III	Paclitaxel, Bevacizumab, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel	535; 491	12.1 y
Hu et al <sup>[23]</sup>	2015	NCT01287624	240	48 (42–57)	IV	Metastatic	III	Cisplatin, Gemcitabine	Paclitaxel, Gemcitabine	118; 118	26.8 mo
Forero-Torres et al <sup>[24]</sup>	2015	NA	64	51 (32–72)	IV	Metastatic	II	Paclitaxel, Tigatuzumab	Paclitaxel	39; 21	40 mo
O'Shaughnessy et al <sup>[25]</sup>	2014	NCT00938652	519	NA	IV	Metastatic	III	Gemcitabine, Carboplatin, Iniparib	Gemcitabine, Carboplatin	261; 258	2 y
Brodowicz et al <sup>[26]</sup>	2014	NCT00600340	130	55 (28–84)	IV	Metastatic	III	Bevacizumab, Paclitaxel	Bevacizumab, Capecitabine	63; 67	3 y
Tredan et al <sup>[27]</sup>	2015	NCT00633464	79	53 (29–79)	IV	Metastatic	II	Ixabepilone, Cetuximab	Ixabepilone	39; 40	18 mo
Skov et al <sup>[28]</sup>	2014	NCT00861705	443	NA	I–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel	Paclitaxel, Bevacizumab	108; 110; 113; 112	NA
von Minckwitz et al <sup>[29]</sup>	2014	NCT01426880	315	48 (21–78)	I–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel, Doxorubicin, Bevacizumab, Carboplatin	Paclitaxel, Doxorubicin, Bevacizumab	NA	21 days
Ando et al <sup>[30]</sup>	2014	NA	75	47 (30–70)	I–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel, Cyclophosphamide, Epirubicin, 5-fluorouracil, Carboplatin	Paclitaxel, Cyclophosphamide, Epirubicin, 5-fluorouracil	37; 38	12 mo
Gonzalez-Angulo et al <sup>[31]</sup>	2014	NCT00499603	62	48 (31–75)	I–III	Neoadjuvant	II	Paclitaxel, Everolimus, 5-fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide	Paclitaxel, 5-fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamide	23; 27	24 wk
Awada et al <sup>[32]</sup>	2014	NCT00448305	140	51 (29–79)	IV	Metastatic	II	EndoTAG-1, Paclitaxel	EndoTAG-1	55; 57; 28	41 wk
Rocca et al <sup>[33]</sup>	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 <sup>[34]</sup>	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 <sup>[35]</sup>	2013	NA	678	48 (21–75)	I–III	Neoadjuvant	NA	Epirubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel, Bevacizumab	Epirubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel	323; 340	28 days
Saura et al <sup>[36]</sup>	2013	NCT00455533	295	48 (25–79)	I–III	Neoadjuvant	II	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Ixabepilone	Doxorubicin, Cyclophosphamide, Paclitaxel	73; 71	4–6 wk
Baselga et al <sup>[37]</sup>	2013	NCT00463788	181	53 ± 12.5	IV	Metastatic	II	Cetuximab, Cisplatin	Cisplatin	115; 58	30 mo
Fan et al <sup>[38]</sup>	2013	NA	53	48 (27–71)	IV	Metastatic	II	Docetaxel, Cisplatin	Docetaxel, Capecitabine	27; 26	24 mo
Carey et al <sup>[39]</sup>	2012	NA	102	52 (28–83)	IV	Metastatic	II	Cetuximab, carboplatin	Cetuximab, carboplatin	31; 71	40 mo
von Minckwitz et al <sup>[40]</sup>	2012	NCT00567554	663	48 (21–78)	I–III	Neoadjuvant	III	Epirubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel, Bevacizumab	Epirubicin, Cyclophosphamide, Docetaxel	323; 340	28 days
Bonnefoi et al <sup>[41]</sup>	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 <sup>[42]</sup>	2011	NCT00123929	48	52 (26–79)	I–III	Neoadjuvant	NA	Docetaxel	Doxorubicin	28; 20	5 y
Bernedoff et al <sup>[43]</sup>	2011	NCT00239343	82	53 (31–74)	I–III	Neoadjuvant	II	Epirubicin, Cyclophosphamide, Gefitinib	Epirubicin, Cyclophosphamide	41; 41	Immediately
O'Shaughnessy et al <sup>[44]</sup>	2011	NCT00540358	123	54 (26–80)	IV	Metastatic	II	Gemcitabine, Carboplatin, Iniparib	Gemcitabine, Carboplatin	61; 62	24 mo
Huber et al <sup>[45]</sup>	2010	NA	1221	NA	III	Neoadjuvant	III	Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vinorelbine, Capecitabine	Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide	384; 837	21 days
Collooni et al <sup>[46]</sup>	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.

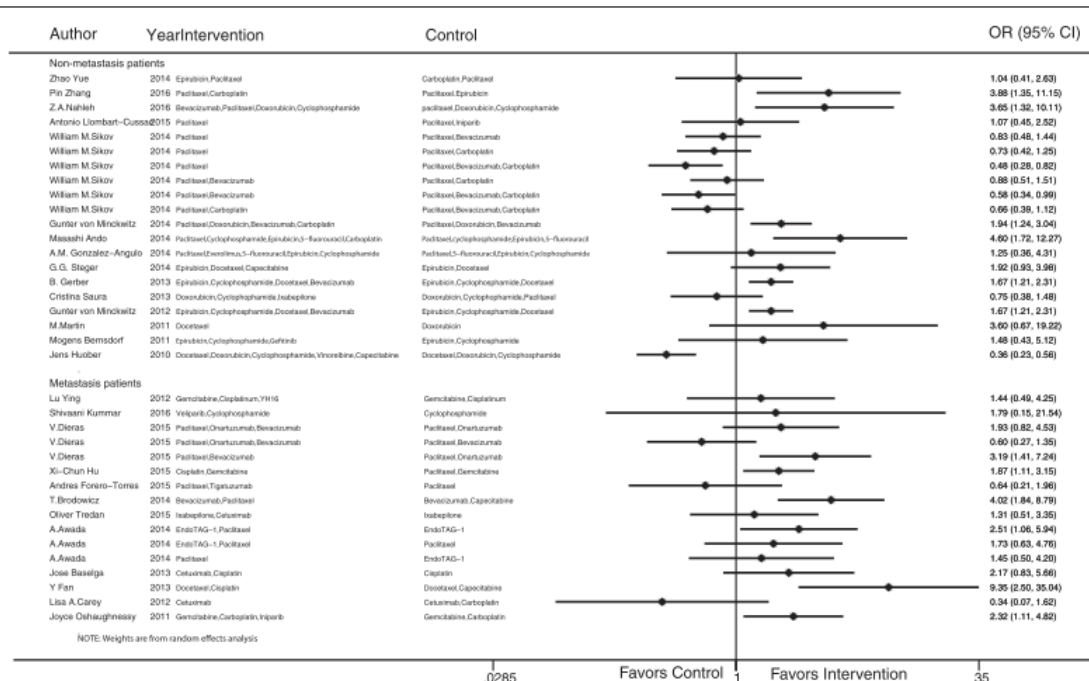


Figure 2. Traditional meta-analysis of overall response rate (ORR) among regimens. The forest plot shows a traditional meta-analysis for ORR results. The results were not pooled because of the various types of intervention and control regimens.

### 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 [9].**

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

### Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

#### Kriterien vor einer Chemotherapie

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

#### Toxizitätsbeurteilung

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

#### Modifikation der Chemotherapie

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

### Polychemotherapie/Kombinationstherapie

<b>5.37.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Indikation zu einer Chemotherapie sollten Patientinnen ohne hohen Remissionsdruck eine sequentielle Chemotherapie erhalten.
Level of Evidence <b>1a</b>	De-novo-Recherche: [1032, 1033]
	Starker Konsens

<b>5.38.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>0</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 <b>1a</b>	Quellen: [1034-1039]
	Starker Konsens

<b>5.39.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	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 <b>1a</b>	Quellen: [1003], [1032]
	Starker Konsens

<b>5.40.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Alkylanzien, Anthrachinone, Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Eribulin, Fluorpyrimidine, 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

Mammakarzinom des Mannes (*Hinweis: Keine konkreten Empfehlungen zur Fragestellung*)

<b>9.1.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine frühzeitige ärztliche Konsultation soll durch Information von Männern über die Erkrankung, insbesondere über Symptome und Veränderungen der Brust und durch die Aufforderung zur Selbstbeobachtung, gefördert werden.
	Starker Konsens

<b>9.2.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Basisdiagnostik soll bei Verdacht auf maligne Befunde durch Anamnese, klinische Untersuchung, Mammographie sowie Ultraschalldiagnostik der Brust und der Lymphabflussregionen erfolgen. Zum diagnostischen Einsatz der KM-MRT liegen keine Daten vor.
	Starker Konsens

<b>9.3.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die weiterführende Diagnostik und das Staging/ Ausbreitungsdiagnostik soll bei Brust- und Axillabefunden entsprechend der Empfehlung für Frauen erfolgen, wobei zum diagnostischen Einsatz von KM-MRT keine Daten vorliegen.
	Starker Konsens

<b>9.9.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	a.) Die Therapie bei metastasierter Erkrankung sollte nach den gleichen Regeln wie bei der Frau erfolgen. b.) Es ist unklar, ob Aromatasehemmer ohne Suppression der testikulären Funktion beim Mann ausreichend wirksam sind. Daher sollten Aromatasehemmer in Kombination mit einer Suppression der testikulären Funktion gegeben werden.
	Starker Konsens

---

**Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), 2018 [1,9].**

Breast neoplasms, Guideline.

**Zielsetzung/Fragestellung**

Management of Breast Cancer.

**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.

## LoE/GoR

### *SIGN Levels of Evidence*

1	<i>Systematic reviews and meta-analyses of RCTs or individual RCTs</i>
1 ++	<i>Very low bias risk.</i>
1 +	<i>Low bias risk.</i>
1 -	<i>High bias risk -&gt; Study results are unreliable.</i>
2	<i>Systematic reviews and meta-analyses of epidemiological case-control or cohort studies or individual case-control or cohort studies.</i>
2 ++	<i>Very low bias risk, very low probability of confounding factors, high probability of causal relationship between intervention and effect.</i>
2 +	<i>Low bias risk, low probability of confounding factors, moderate probability of causal relationship between intervention and effect.</i>
2 -	<i>High bias risk -&gt; study results are unreliable, there is a high risk that the relationship between intervention and effect is not causal.</i>
3	<i>Non-analytical study designs, such as case reports and case series.</i>
4	<i>Expert opinion.</i>

The *SIGN Global Quality of Evidence* was then reported using letters (A, B, C, D) that summarized the study design, together with an indication of the direct applicability of the evidence.

Each letter indicated the “**confidence**” in the entire body of evidence assessed in support of the recommendation; they did **NOT** reflect the clinical significance of the recommendation and were **NOT** synonymous with the strength of the clinical recommendation.

### *SIGN Global Quality of Evidence*

<b>A</b>	At least one meta-analysis or systematic review or RCT rated 1++ and directly applicable to the target population <i>or</i>
	The available body of evidence mainly consists of studies rated 1+ directly applicable to the target population and with consistent results in terms of effect direction and size
<b>B</b>	The body of evidence includes studies rated 2++ with results directly applicable to the target population and with consistent results in terms of effect direction and size
	Evidence from studies rated 1++ or 1+
<b>C</b>	The body of evidence includes studies rated 2+ with results directly applicable to the target population and with consistent results in terms of effect direction and size.
	Evidence from studies rated 2++
<b>D</b>	Level 3 or 4 evidence
	Evidence from studies rated 2+

## (2) STRENGTH OF A CLINICAL RECOMMENDATION

The strength of a clinical recommendation is graded based on clinical importance according to 4 levels:

Strength of clinical recommendation	Terminology	Meaning
<b>Strong Positive</b>	“In patients with (selection criteria), intervention xxx <b>should</b> be considered as a first option”	The intervention under examination should be considered as the first therapeutic option (evidence that benefits exceed harms)
<b>Conditional Positive</b>	“In patients with (selection criteria), intervention xxx <b>could be</b> considered as a first option compared to yyy”	The intervention under examination can be considered as a first therapeutic option, while being aware of the existence of acceptable alternatives (uncertainty about benefits exceeding harms).
<b>Conditional Negative</b>	“In patients with (selection criteria), intervention xxx <b>should not be</b>	The intervention under examination should not be considered as a first therapeutic option; it could however be used in highly

Strength of clinical recommendation	Terminology	Meaning
	considered as a first option compared to yyy”	selected cases and after fully informing the patient (uncertainty about harms exceeding benefits).
<b>Strong Negative</b>	“In patients with (selection criteria), intervention xxx <b>should not be</b> considered	The intervention under examination must not be taken into consideration under any circumstances (evidence that harms exceed benefits)

## (3) THE CLINICAL RECOMMENDATION

It should express the clinical importance of an intervention/procedure. It should be formulated on the basis of the P.I.C.O.\* (population, intervention, comparison, outcome). In some instances, it may contain specifications for subgroups, identified by the symbol √.

## Recommendations

### Neoadjuvant systemic therapy in operable breast cancer and nonoperable locally advanced breast cancer

**CLINICAL QUESTION No. 14 (Refer to GRADE Question No. 5) (Figure 9)**

In women with TRIPLE-NEGATIVE breast cancer (hormone-receptor and HER2 negative) who are candidates for primary/neoadjuvant chemotherapy, is the addition of platinum to a standard regimen with anthracyclines and taxanes recommended rather than anthracyclines and taxanes alone?

GRADE Global quality of evidence	Clinical recommendation	Strength of clinical recommendation
Moderate	In women with triple-negative breast cancer (hormone-receptor and HER2 negative) who are candidates for primary/neoadjuvant chemotherapy, the addition of platinum to	Conditional Positive

GRADE Global quality of evidence	Clinical recommendation	Strength of clinical recommendation
	a standard regimen with anthracyclines and taxanes could be considered.	

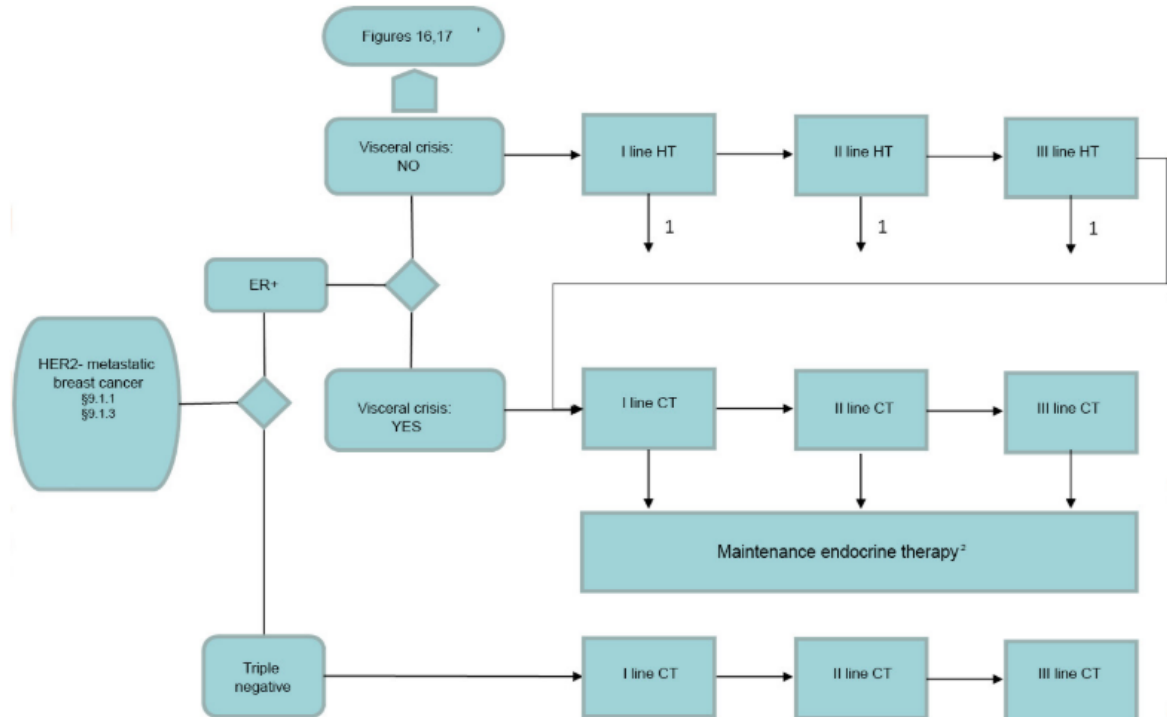
### Treatment of metastatic disease (Stage IV)

#### 9.1.3 Triple-negative tumors (Figure 12)

- In tumors without expression of HER2 or hormone receptors, chemotherapy currently appears to be the only treatment option, possibly in combination with biological (anti-angiogenic) agents.

*Hinweis: Keine weiteren Ausführungen zur Art der Chemotherapie*

**Figure 12 - HER2-NEGATIVE METASTATIC BREAST CANCER: Medical therapy based on pathological and clinical characteristics**



**Note 1** - In case of progression during a hormonal therapy line, the transition to a subsequent line of endocrine therapy or chemotherapy should be evaluated on a case by case basis.

**Note 2** - Even in the absence of data from prospective studies, the addition of maintenance hormone therapy when interrupting chemotherapy in a responding patient or a patient with stable disease is admissible.

Key: ER, estrogen receptor; HT, endocrine therapy; CT, chemotherapy

### Male breast cancer

(...) Until recently, male patients were not included in controlled clinical trials, and therefore management has traditionally followed the recommendations for female breast cancer. Prognostic factors are comparable to those of women, and survival is similar to that of women of the same age and stage. (...)

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2021)  
am 10.01.2021**

#	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	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present

**Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 10.01.2021**

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/therapy[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	(#2) AND ((((((((((tumor[ti]) OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesions*[ti]) OR malignan*[ti])
4	(#3) AND ((((((((((tumor[ti]) OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesions*[ti]) OR malignan*[ti])) 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]) OR disease management[tiab]
5	#1 OR #4
6	(#5) 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 study[pt] OR validation study[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[ti] 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

#	Suchfrage
	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]))))))))
7	((#6) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.01.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti] OR mamma*[ti])
3	(#2) AND (((((((((((tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesions*[ti] OR malignan*[ti]
4	#1 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
6	(((#5) AND ("2016/01/01"[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]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM).** Breast neoplasms, Guideline [online]. Milan (ITA): AIOM; 2018. [Zugriff: 15.01.2021]. URL: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018\\_LG\\_AIOM\\_Breast\\_ENversion.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Breast_ENversion.pdf).
2. **Egger SJ, Chan MM, Luo Q, Wilcken N.** Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(10):Cd013750. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013750>.
3. **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>.
4. **Gemeinsamer B.** 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 16. Januar 2020 - Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-negativ) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 11.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-463/2020-01-16\\_Geltende-Fassung\\_Olaparib\\_D-459.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-463/2020-01-16_Geltende-Fassung_Olaparib_D-459.pdf).
5. **Gemeinsamer B.** 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: 11.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-128/2015-01-22\\_Geltende-Fassung\\_Eribulin\\_nAWG-ABfr\\_D-125.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-128/2015-01-22_Geltende-Fassung_Eribulin_nAWG-ABfr_D-125.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss.** 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: 21.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf).
7. **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: 21.01.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1800/2009-05-28-RL-Kh-Protonen-Mamma\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1800/2009-05-28-RL-Kh-Protonen-Mamma_ZD.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-) vom 20. November 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 04.02.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4547/2020-11-20\\_AM-RL-XII\\_Talazoparib\\_D-545\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4547/2020-11-20_AM-RL-XII_Talazoparib_D-545_BAnz.pdf).
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. 02.2020. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 11.01.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLI\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2020-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf).

10. **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.



**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.  
Kapitel § 7 Abs. 6  
2021-B-023**

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin  
([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 02.03.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten\* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (\*Männer eingeschlossen)

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei/in der „Behandlung von erwachsenen Patienten\* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (\*Männer eingeschlossen)“**

Ein klar festgelegter Behandlungsstandard in dieser Situation existiert nicht. Die S3-Leitlinie der AWMF betont: „Es gilt das Prinzip, dass vor Durchführung einer Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms der Allgemeinzustand, die Komorbidität und die Vortherapien der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.“ (Expertenkonsens (EK)) (1). Patientinnen ohne hohen Remissionsdruck sollten eine sequenzielle Chemotherapie erhalten (Grade of Recommendation, GOR B, Level of Evidence, LoE 1a)(1). Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d. h. bei hohem Remissionsdruck kann eine Polychemotherapie oder eine Chemotherapie + Bevacizumab durchgeführt werden (GOR 0; LoE 1a) (1). Die folgenden Regimes kommen infrage, wobei die zugrundeliegenden Studien meist in der Erst- und nicht in der Zweitlinie durchgeführt wurden (1).

**Adriamycin 60 / Cyclophosphamid 600**

Tag	Substanz	Dosierung
1	Adriamycin	60 mg/m <sup>2</sup>
1	Cyclophosphamid	600 mg/m <sup>2</sup>
Zyklusdauer 21 Tage		

**Adriamycin liposomal 75 / Cyclophosphamid 600**

Tag	Substanz	Dosierung
1	Adriamycin liposomal	75 mg/m <sup>2</sup>
1	Cyclophosphamid	600 mg/m <sup>2</sup>
Zyklusdauer 21 Tage		

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin  
([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 02.03.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten\* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (\*Männer eingeschlossen)

**Adriamycin 50 / Docetaxel 75**

Tag	Substanz	Dosierung
1	Adriamycin	50 mg/m <sup>2</sup>
1	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>
Zyklusdauer 21 Tage		

**Capecitabin 2000 / Bevacizumab 15**

Tag	Substanz	Dosierung	Ablauf
1-14	Capecitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> KOF	1-0-1
1	Bevacizumab	15 mg/kg KG	
Zyklusdauer 21 Tage			

**Capecitabin 2000 / Paclitaxel 175**

Tag	Substanz	Dosierung	Ablauf
1-14	Capecitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> KOF	1-0-1
1	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> KOF	
Zyklusdauer 28 Tage			

**Cisplatin 75 / Gemcitabin 1250**

Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung	Appl.	Inf.-Dauer	Ablauf
1	Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> KOF	NaCl 0,9% 500 ml	i.v.	60 min	Reihenfolge
1, 8	Gemcitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> KOF	NaCl 0,9% 250 ml	i.v.	30 min	Reihenfolge
Zyklusdauer 21 Tage						

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin  
[www.akdae.de](http://www.akdae.de); Stand: 02.03.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten\* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (\*Männer eingeschlossen)

**Cyclophosphamid 600 / nicht pegyliertes liposomales Doxorubicin 75**

Tag	Substanz	Dosierung
1	Cyclophosphamid	600 mg/m <sup>2</sup> KOF
1	Doxorubicin liposomal	75 mg/m <sup>2</sup> KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

**Docetaxel**

Tag	Substanz	Dosierung
1	Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup> KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

**Docetaxel 35, Mammakarzinom**

Tag	Substanz	Dosierung
1, 8, 15	Docetaxel	35 mg/m <sup>2</sup> KOF
Zyklusdauer 28 Tage		

**Doxorubicin 50 / Docetaxel 75, Mammakarzinom**

Tag	Substanz	Dosierung
1	Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> KOF
1	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin  
[www.akdae.de](http://www.akdae.de); Stand: 02.03.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten\* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (\*Männer eingeschlossen)

<b>Doxorubicin 60 / Cyclophosphamid 600</b>		
<b>Tag</b>	<b>Substanz</b>	<b>Dosierung</b>
1	Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup> KOF
1	Cyclophosphamid	600 mg/m <sup>2</sup> KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

<b>Epirubicin 60 / Cyclophosphamid 600</b>		
<b>Tag</b>	<b>Substanz</b>	<b>Dosierung</b>
1	Epirubicin	60 mg/m <sup>2</sup> KOF
1	Cyclophosphamid	600 mg/m <sup>2</sup> KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

<b>Epirubicin 75 / Cyclophosphamid 600</b>		
<b>Tag</b>	<b>Substanz</b>	<b>Dosierung</b>
1	Epirubicin	75 mg/m <sup>2</sup> KOF
1	Cyclophosphamid	600 mg/m <sup>2</sup> KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

<b>Epirubicin 75 / Docetaxel 75</b>		
<b>Tag</b>	<b>Substanz</b>	<b>Dosierung</b>
1	Epirubicin	75 mg/m <sup>2</sup> KOF
1	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 02.03.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten\* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (\*Männer eingeschlossen)

<b>Epirubicin 60 / Paclitaxel 175</b>		
<b>Tag</b>	<b>Substanz</b>	<b>Dosierung</b>
1	Epirubicin	60 mg/m <sup>2</sup> KOF
1	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

<b>Eribulin 1,23</b>		
<b>Tag</b>	<b>Substanz</b>	<b>Dosierung</b>
1, 8	Eribulin	1,23 mg/m <sup>2</sup> KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

<b>Gemcitabin 1000 / Carboplatin 4</b>		
<b>Tag</b>	<b>Substanz</b>	<b>Dosierung</b>
1, 8	Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> KOF
1	Carboplatin	AUC 4
Zyklusdauer 21 Tage		

<b>Nab-Paclitaxel 125 / Carboplatin</b>		
<b>Tag</b>	<b>Substanz</b>	<b>Dosierung</b>
1, 8	Nab-Paclitaxel	125 mg/m <sup>2</sup> KOF
1, 8	Carboplatin	AUC 2
Zyklusdauer 21 Tage		

<b>Kontaktdaten</b>		
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> ); Stand: 02.03.2021		
Indikation gemäß Beratungsantrag		
Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)		
<b>Nab-Paclitaxel 100 / Carboplatin 2 / Bevacizumab 10, (triple-negativ)</b>		
Tag	Substanz	Dosierung
1, 8, 15	Nab-Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> KOF
1, 8, 15	Carboplatin	AUC 2
1, 15	Bevacizumab	10 mg/kg KG
Zyklusdauer 28 Tage		
<b>Nab-Paclitaxel 125 wöchentlich</b>		
Tag	Substanz	Dosierung
1, 8, 15	Nab-Paclitaxel	125 mg/m <sup>2</sup> KOF
Zyklusdauer 28 Tage		
<b>Paclitaxel 90 / Bevacizumab 10</b>		
Tag	Substanz	Dosierung
1, 8, 15	Paclitaxel	90 mg/m <sup>2</sup> KOF
1, 15	Bevacizumab	10 mg/kg KG
Zyklusdauer 28 Tage		
<b>Paclitaxel 175 / Capecitabine 2000</b>		
Tag	Substanz	Dosierung
1	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> KOF
1-14	Capecitabine	2000 mg/m <sup>2</sup> KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin  
[www.akdae.de](http://www.akdae.de); Stand: 02.03.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten\* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (\*Männer eingeschlossen)

Paclitaxel 175 / Gemcitabin 1250		
Tag	Substanz	Dosierung
1	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> KOF
1, 8	Gemcitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

Trofosfamid 150			
Tag	Substanz	Dosierung	Ablauf
1-10	Trofosfamid	150 mg	1-1-1
Zyklusdauer 28 Tage			

Trofosfamid 50			
Tag	Substanz	Dosierung	
1-28	Trofosfamid	50 mg	
Zyklusdauer 28 Tage			

Vinorelbin 30		
Tag	Substanz	Dosierung
1, 8	Vinorelbin	30 mg/m <sup>2</sup> KOF
Zyklusdauer 21 Tage		

<b>Kontaktdaten</b>		
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> ); Stand: 02.03.2021		
Indikation gemäß Beratungsantrag		
Behandlung von erwachsenen Patienten* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*Männer eingeschlossen)		
<b>Vinorelbin 70 oral</b>		
<b>Tag</b>	<b>Substanz</b>	<b>Dosierung</b>
1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19	Vinorelbin	23,3 mg/m <sup>2</sup> KOF
Zyklusdauer 28 Tage		
<p>Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe kann keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden (1).</p> <p>Die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms beim Mann sollte nach den gleichen Regeln wie bei der Frau erfolgen (Ausnahme Aromatasehemmer, die bei TNBC nicht relevant sind (1)).</p> <p>Die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) (2) schlagen darüber hinausgehend bei metastasiertem Mammakarzinom bei BRCA1/2 Mutation die Behandlung mit einem PARP-Inhibitor (Olaparib, LoE 1b, GOR A; Talazoparib, LoE 1b, GOR B) vor (2). Bei PD-L1 positivem TNBC wird die Gabe eines Checkpoint-Inhibitors (Atezolizumab) empfohlen (LoE 1b, GOR B – allerdings in der First-line-Therapie (2)).</p> <p><b>Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?</b></p> <p>Da es aufgrund der Heterogenität der Erkrankung, der Patientinnen und der Vorbehandlungen keine klaren Vorgaben für die 3. Chemotherapielinie geben kann, werden die Therapien auch sehr individuell durchgeführt. Hier liegt es im Ermessen und den Erfahrungen der verantwortlichen Onkologen, welche Therapie aus dem möglichen Repertoire zusammen mit der Patientin ausgewählt wird. Selbstverständlich muss die Therapie unter strikter Berücksichtigung des Zustandes der Patientin und unter kontinuierlicher Überprüfung des therapeutischen Index durchgeführt werden (1;2).</p> <p><b>Literatur</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: <a href="https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/">https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/</a> (letzter Zugriff: 1. März 2021). AWMF-Register Nr. 032/045OL. Langversion 4.3, Februar 2020.</li> <li>2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V (AGO): Kommission Mamma: Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Chemotherapie mit oder ohne zielgerichtete Substanzen beim metastasierten Mammakarzinom. <a href="https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma">https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma</a> (letzter Zugriff: 1. März 2021). Guidelines Breast, Version 2020.1D.</li> </ol>		



**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5.  
Kapitel § 7 Abs. 6  
2021-B-023**

**Kontaktdaten**

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten\* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (\*Männer eingeschlossen)

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei/in der „Behandlung von erwachsenen Patienten\* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (\*Männer eingeschlossen)“ Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Patient\*innen mit triple negativem Mammakarzinom haben eine ungünstige Prognose. Standard beim inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC) bei Patient\*innen, die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben, ist eine

- Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von
  - Zielen und Wertvorstellungen der Patient\*innen
  - Vortherapien, Komorbidität, Metastasierungsart und -lokalisierung
  - PARP-Inhibitoren bei Nachweis von BRCA1/2 Mutationen
  - Atezolizumab beim Nachweis einer PD-L1-Expression (IC-Score)  $\geq 1\%$ .

### **Kontakt**daten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

### Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten\* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (\*Männer eingeschlossen)

### Fragestellung

In die Fragestellung wurden explizit Männer aufgenommen. Das triple negative Mammakarzinom ist bei Männern selten, die große Mehrzahl der virilen Mammakarzinome ist HR+. Ausnahme ist das hereditäre, BRCA2 mutierte Mammakarzinom, das bis zu 10% der Mammakarzinome bei Männern ausmacht. Dennoch ist auch diese Gruppe so klein, dass eigene Daten randomisierter Studien nicht vorliegen (und nicht vorliegen werden).

### Stand des Wissens

Als triple negativ werden Mammakarzinome mit fehlender Expression von Östrogenrezeptor (ER, <1% positive Zellen), Progesteronrezeptor (PR <1% positive Zellen) und HER-2 (Score  $\leq 2$  und FISH negativ) klassifiziert. Das triple-negative Mammakarzinom ist biologisch heterogen. Beim invasiven Karzinom vom nicht-spezialen Typ (NST) entspricht das triple-negative Karzinom häufig dem molekularen Subtyp „basallike“. Diese Patient\*innen haben eine ungünstige Prognose mit einem erhöhten Rezidivrisiko [1-4]. Die schlechte Prognose der Patient\*innen mit triple-negativem Mammakarzinom im Vergleich zu den anderen Subtypen des Mammakarzinoms ist wesentlich durch die ungünstige Tumorbiologie und, mit Ausnahme der Poly(ADP-ribose)-Polymerasen Inhibitoren (PARPi) bei gBRCAmt und Atezolizumab bei PD-L1+, durch das Fehlen zielgerichteter Therapiemöglichkeiten bedingt [5]. In einer aktuellen Übersicht liegt die Ansprechrate bei 23%, das mediane progressionsfreie Überleben bei 5,4 Monaten und die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 17,5 Monaten [6].

Wirksam sind Zytostatika derselben Substanzklassen, die auch bei anderen Subgruppen des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt werden, einschl. Mikrotubulus-Inhibitoren, Anthrazyklinen, Alkylanzien und Nukleosid-Analoga, auch in Kombination. Eine gBRCAmt ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine Chemotherapie allgemein, beim mTNBC insbesondere auch für ein Ansprechen auf Platinderivate [1-4].

### **Kontakt**

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

### **Indikation gemäß Beratungsantrag**

Behandlung von erwachsenen Patienten\* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (*\*Männer eingeschlossen*)

Standard-verändernde Erweiterungen der Therapieoptionen in den letzten Jahren basieren auf dem Nachweis von Biomarkern:

### **PARPi beim Nachweis von BRCA1/2 Keimbahn-Mutationen**

Grundlage der Zulassung von Olaparib war OlympiAD, eine internationale, multizentrische, offene Phase-III-Studie beim gBRCA-mutierten, fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom nach Chemotherapie mit Anthrazyklin und Taxanen. Die Randomisierung der 302 eingeschlossenen Patient\*innen erfolgte 2:1 zugunsten von Olaparib. Per Studienprotokoll erlaubte Zytostatika waren Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin. Olaparib führte gegenüber der Chemotherapie zu einer Steigerung der Remissionsrate (58 vs 22%), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 7,0 vs 4,2 Monate; HR 0,58; p=0,0009) und zur Reduktion schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 (38,0 vs 49,5%). Die Überlebenszeit wurde in der Gesamtstudienpopulation nicht verlängert (Median 19,3 vs 17,1 Monaten; HR 0,90) [7, 8]. Die Lebensqualität verschlechterte sich in der Olaparib-Gruppe signifikant später als in der Kontrollgruppe.

Im AMNOG-Verfahren wurde für Olaparib der Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgelegt.

Gleich gute Ergebnisse im Vergleich zu einer Standard-Monochemotherapie erreichte Talazoparib in der EMBRACA-Studie [9].

### **Atezolizumab beim PD-L1-positiven Mammakarzinom**

Grundlage der Zulassung war die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie IMpassion130 zum Vergleich von *nab*-Paclitaxel + Atezolizumab vs *nab*-Paclitaxel. Atezolizumab führte in der Population der Patient\*innen mit einer PD-L1-Expression der Tumor-infiltrierenden Immunzellen, die >1% der Tumorfläche ausmachen (PD-L1+), zur Steigerung der Remissionsrate (56 vs 45,9%), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 7,5 vs 5,3 Monate; HR 0,63; p<0,001) und der

### Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten\* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (\*Männer eingeschlossen)

Gesamtüberlebenszeit (Median 25,0 vs 18,0 Monate; HR 0,71; p=0,0133). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag im Atezolizumab-Arm mit 48,7 vs 42,2% höher als im Kontrollarm [10, 11].

Im AMNOG-Verfahren wurde für Atezolizumab der Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgelegt.

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Behandlung von erwachsenen Patienten\* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (\*Männer eingeschlossen)“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ja, diese sind in einer Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes eingeschlossen.

### Referenzen

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status 2019. [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2019.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf)
2. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status 2017. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
3. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
4. Cardoso F, Senkus E, Costa A al.: 4<sup>th</sup> ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 29:1634-1657, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192)

### Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

### Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten\* mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens 2 Therapielinien, davon mindestens eine für die metastasierende Erkrankung, erhalten haben. (\*Männer eingeschlossen)

5. Weide R, Rendenback B, Laubenstein HP et al.: Verbesserungen im Gesamtüberleben von Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom sind beschränkt auf Tumoren mit positivem Hormonrezeptor und/oder HER2-Expression. Überlebensanalyse von 1.318 Patientinnen, die zwischen 1995 und 2017 in onkologischen Schwerpunktpraxen behandelt wurden. DGHO Jahrestagung 2017. <https://www.karger.com/Article/Pdf/492737>
6. Taran FA, Fasching PA, Volz B et al.: Overall survival of metastatic breast cancer patients –data from the PRAEGNANT breast cancer registry. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2017. [http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS\\_2017\\_OS\\_of\\_metastatic\\_breast\\_cancer\\_patients.pdf](http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS_2017_OS_of_metastatic_breast_cancer_patients.pdf) ,
7. Robson M, Im SA, Senkus E et al.: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA mutation. N Engl J Med 377:523-533, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1706450](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450)
8. Robson ME, Tung N, Conte P et al.: OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol 30:558-566, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz012](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012)
9. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA et al.: Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. Ann Oncol 31:1526-1535, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.08.2098](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098)
10. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al.: Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 379:2108–2121, 2018. DOI:[10.1056/NEJMoa1809615](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615)
11. Emens LA, Cruz C, Eder JP et al.: Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer. JAMA Oncol 5:75-82, 2018. DOI: [10.1001/jamaoncol.2018.4224](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4224)