Gemeinsamer Bundesausschuss

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-014 Trastuzumab deruxtecan

Stand: Oktober 2021

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

Trastuzumab Deruxtecan
zur Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patienten mit HER2-positivem inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“* Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms bzw. der endokrinen Therapie.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	**Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:** - Neratinib: Beschluss vom 14. Mai 2020 - Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015 - Trastuzumab Emtansin: Beschluss vom 19. Juni 2014 **Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie** – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind; Stand 17. Oktober 2019: - Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau **Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung** – § 4 Ausgeschlossene Methoden, in Kraft getreten am 19. Dezember 2019: - Protonentherapie beim Mammakarzinom
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab Deruxtecan L01XC41 Enhertu®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> „Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.“
Zytotoxische Chemotherapien:	
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Capecitabin L01BC06 generisch	- in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. - als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms
Docetaxel L01CD02 generisch	<u>Brustkrebs:</u> Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. Die Docetaxel-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben. Docetaxel ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. 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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Doxorubicin L01DB01 generisch	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: - Mammakarzinom Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Caelyx®	Caelyx ist indiziert: - Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.
Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Myocet®	Myocet in Kombination mit Cyclophosphamid wird angewendet bei der First-line -Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen.
Epirubicin L01DB03 generisch	Mammakarzinom
Eribulin L01XX41 Halaven®	HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.
Gemcitabin L01BC05 generisch	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®	<u>Mammakarzinom:</u> - Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.
Methotrexat L01BA01 generisch	<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 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: - fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom
Mitoxantron L01DB07 generisch	- ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms.
nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclinenthaltende Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4).
Paclitaxel L01CD01 generisch	Mammakarzinom Paclitaxel ist angezeigt zur First-line-Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms entweder in Kombination mit Anthrazyklin bei Patientinnen, für die eine Anthrazyklin-Therapie geeignet ist oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen mit Überexpression des HER-2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2) (3+ mittels immunhistochemischer Untersuchung) und für die eine Therapie mit Anthrazyklin nicht geeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Als Monotherapie ist Paclitaxel indiziert zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine anthracyclinhaltige Standardtherapie erfolglos war oder nicht geeignet ist.
Vinblastin L01CA01 generisch	Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristinsulfat 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom, […]
Vinorelbin L01CA04 generisch	als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.
HER2-gerichtete Therapien	
Lapatinib L01XE07 Tyverb®	Tyverb ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Brustkrebs, deren Tumore HER2 (ErbB2) überexprimieren; - In Kombination mit Capecitabin bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	- In Kombination mit Trastuzumab bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft (siehe Abschnitt 5.1). - In Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positiver metastasierter Erkrankung, die derzeit nicht für eine Chemotherapie vorgesehen sind. Die Patientinnen in der Zulassungsstudie waren nicht mit Trastuzumab oder einem Aromatase-Inhibitor vorbehandelt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit dieser Kombination im Vergleich zu Trastuzumab in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor in dieser Patientenpopulation vor.
Neratinib L01XE45 Nerlynx®	Nerlynx ist indiziert für die erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben.
Trastuzumab L01XC03 Herceptin®	<u>Metastasierter Brustkrebs</u> Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs (metastatic breast cancer – MBC) indiziert: - als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. - in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist. - in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.
Trastuzumab Emtansin L01XC14 Kadcyla®	<u>Metastasierter Brustkrebs (MBC – Metastatic Breast Cancer)</u> Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder: - eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder - ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-014 (Trastuzumab Deruxtecan)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	8. 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 9
3.3 Systematische Reviews 9
3.4 Leitlinien 31
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 50
Referenzen 52
Anhang 54

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BC	Breast cancer
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression free survival
RCT	randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
T-DM1	Trastuzumab Emtansine
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

Indikation für die Synopse: Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem 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 27.01.2021 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 2786 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 21 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2014 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Juni 2014 - Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom, HER2+, vorbehandelte Patienten)

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

<u>Teilpopulation a): Patientinnen mit HER2-postivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs:</u>

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:

  - Strahlentherapie (für Patientinnen, die für eine Strahlentherapie in Frage kommen) oder

  - Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus der eingesetzten Wirkstoffe (für Patientinnen, die nicht für eine Strahlentherapie in Frage kommen)
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Strahlentherapie oder einer patientenindividuellen, optimierten Therapie:

  - Da erforderliche Nachweise nicht erbracht worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

<u>Teilpopulation b): Patientinnen mit HER2-positivem, metastasiertem Brustkrebs, nach vorangegangener Therapie, Anthrazykline, Taxane und Trastuzumab enthaltend:</u>

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:

  - Lapatinib in Kombination mit Capecitabin
- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus Lapatinib und Capecitabin:

  - Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

- Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen, optimierten Therapie:

  - Da erforderliche Nachweise nicht erbracht worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

G-BA, 2006 [5].

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

§ 4 Ausgeschlossene Methoden

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

3 Protonentherapie

- 3.1 Protonentherapie bei Hirnmetastasen
- 3.5 Protonentherapie beim Mammakarzinom

G-BA, 2010 [4].

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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

G-BA, 2015 [8].

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

Anwendungsgebiet

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

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

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

Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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

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

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

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

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

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

G-BA, 2013 [6].
Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 01. Oktober 2013 - Pertuzumab (Mammakarzinom, HER2+, Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel)

Anwendungsgebiet

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Strahlentherapie

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Paracha N et al., 2020 [16].

Evaluating the clinical effectiveness and safety of various HER2-targeted regimens after prior taxane/trastuzumab in patients with previously treated, unresectable, or metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

to compare trastuzumab emtansine (T-DM1) with other approved treatments for previously treated patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer (BC).

Methodik

Population:

- patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer (BC)

Intervention/Komparator:

- Pharmacological treatments for HER2-positive LABC with early relapse (within 6 months) following adjuvant therapy, or for HER2positive unresectable mBC in which patients had progressed after treatment with trastuzumab plus taxane.

Endpunkte:

- OS, PFS, overall response rate (ORR), and the following safety-related endpoints (all based on treatment-related adverse events [AEs] Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] grade 3 [severe] and above [grade 4, life-threatening or disabling; grade 5, death-related]): number of patients with AEs; serious AEs; treatment discontinuation due to AEs; and selected individual AEs, namely anemia, diarrhea, fatigue, increased alanine aminotransferase (ALT), increased aspartate aminotransferase (AST), mucosal inflammation, nausea, neutropenia, palmar–plantar erythrodysesthesia (PPE), thrombocytopenia, and vomiting

Recherche/Suchzeitraum:

- from January 1998 to January 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Critical appraisal of included trials was based on recommendations from the UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Germany's Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWIG), the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), the French National Authority for Health (HAS; randomized trials), and the Downs and Black checklist (nonrandomized trials)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 randomized controlled trials

Charakteristika der Population:

Table 1 Trial methodologies and baseline characteristics

	EMILIA [10] NCT00829166	GBG 26 [32] NCT00148876	EGF100151 [36, 38] NCT00078572	Martin et al., 2013 [39] NCT00777101	CEREBEL trial subgroup[a] [17] NCT00820222	PHEREXA [26] NCT01026142	ELTOP [40]
Intervention	T-DM1 (*N* = 495)	Cap + trastuzumab (*N* = 78)	Cap + lap (*N* = 198)	Neratinib (*N* = 117)	Cap + lap (*N* = 271)	Pertuzumab + trastuzumab + cap (*N* = 228)	Cap + trastuzumab (*N* = 43)
Comparator	Cap + lap (*N* = 496)	Cap (*N* = 78)	Cap (*N* = 201)	Cap + lap (*N* = 116)	Cap + trastuzumab (*N* = 269)	Cap + trastuzumab (*N* = 224)	Cap + lap (*N* = 43)
Crossover permitted, *N* (%)	Yes (27%) [13]	No	Yes (18%)[j] [36]	No	No	No	No
Present line of treatment, *N* (%)							
1L	0	0	NR	0	238 (44)	0	5 (6)
1L-R	118 (12)	0	NR	0	NR	0	NR
2L	361 (36)	156 (100)	393 (98)	32 (14)	302 (56)[b]	449 (100)[c]	61 (71)
3L or later	512 (52)	NR	NR	200 (86)[b]	NR	0	20 (23)
Age, median years (range)	I: 53 (25–84) C: 53 (24–83)	I: 53 (28–78) C: 59 (33–82)	I: 54 (26–80) C: 51 (28–83)	I: 52 (28–79) C: 56 (30–79)	I: 53 (27–83) C: 56 (31–79)	I: 54 (NR) C: 55 (NR)	I: 57 (34–81) C: 59 (37–78)
ECOG performance status = 1, *N* (%)	I: 194 (39)[d] C: 176 (35)[d]	NR	I: 76 (38) C: 83 (41)	I: 43 (37) C: 39 (34)	I: 260 (96)[e] C: 261 (98)[e]	I: 68 (30) C: 73 (33)	I: 18 (42) C: 12 (28)
ER+ and/or PR+ tumors, *N* (%)	I: 282 (57)[f] C: 263 (53)[f]	I: 41 (56)[g] C: 43 (62)[g]	I: 96 (48) C: 93 (46)	I: 52 (44) ER+; 31 (27) PR+ C: 46 (40) ER+; 32 (28) PR+	I: 133 (49) ER+; 98 (36) PR+ C: 122 (45) ER+; 80 (30) PR+	I: 126 (55) C: 123 (55)	I: 27 (63) C: 27 (63)
Time since initial diagnosis, median years (range)	C: 3.1 (0.1–29.8) I: 3.3 (0.2–31.6)	NR	I: 3.8 (0–21)[h] C: 4.1 (0–19)	NR	I: 2.6 (0–18) C: 3.0 (0–25)	NR	NR
Time since first metastases, median years (range)	C: 1.5 (0.04–15.1) I: 1.3 (0.03–24.3)	NR	I: 1.70 (0–9) C: 1.60 (0–8)	NR	NR	NR	NR
Advanced or metastatic sites in the brain, *N* (%)	C: 45 (9) I: 50 (10)	I: 1 (1) C: 2 (3)	NR	NR	I: 0 C: 0	I: 25 (11) C: 28 (13)	I: 6 (14) C: 7 (16)
Visceral disease, *N* (%)	I: 334 (67) C: 335 (68)	NR	I: 153 (77) C: 158 (79)	NR	I: 173 (64) C: 164 (61)	I: 148 (65)[i] C: 146 (65)[i]	NR

1L first line, *1L-R* first-line relapse, *2L* second line, *3L* third line, *C* comparator, *Cap* capecitabine, *CNS* central nervous system, *ECOG* Eastern Cooperative Oncology Group, *ER* estrogen receptor, *GBG* German Breast Group, *I* intervention, *Lap* lapatinib, *NR* not reported, *PR* progesterone receptor, *T-DM1* trastuzumab emtansine

[a]The information shown is for the total intent-to-treat population for CEREBEL; however, analysis of progression-free and overall survival is based on only the subgroup of patients who received prior trastuzumab in the adjuvant or metastatic setting (*N* = 167 for cap + lap and *N* = 159 for cap + trastuzumab)

[b]Patients with two or three or more prior anti-cancer regimens

[c]100% of patients received trastuzumab in the 1L metastatic breast cancer setting; information on prior trastuzumab setting missing in three patients

[d]ECOG performance status not available for eight and two patients in cap + lap and T-DM1 groups, respectively

[e]ECOG performance status of 0 or 1

[f]Hormone receptor status unknown for nine and 11 patients in cap + lap and T-DM1 groups, respectively

[g]Hormone receptor status was not reported for five and seven patients in the cap + trastuzumab and cap groups, respectively

[h]Value based on *N* = 207; 198 patients were randomized to cap + lap and nine additional patients were assigned the treatment later on during the trial

[i]Percentage based on a total *N* of 223 and 226 in the cap + trastuzumab and pertuzumab + trastuzumab + cap groups, respectively

[j]Percentage based on a total *N* of 201 and a total of 36 patients that crossed over to the combination arm

Qualität der Studien:

- Allgemein niedriges Verzerrungspotenzial in den Studien mit Ausnahme der Verblindung (open label)

Studienergebnisse:

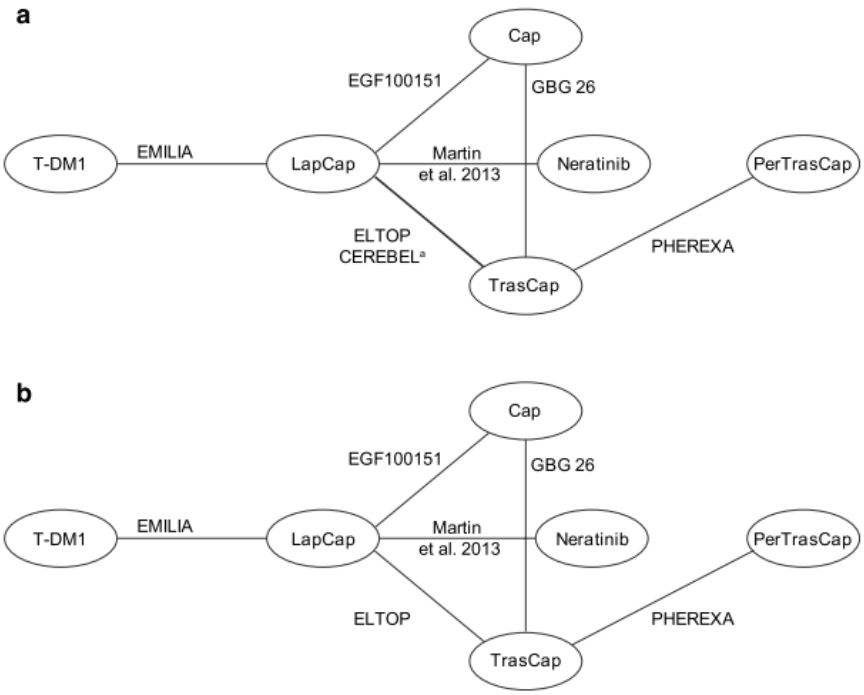


Fig. 2 Treatment network plots for **a** OS, adjusted OS, PFS, and **b** ORR. *Cap* capecitabine, *Lap* lapatinib, *ORR* overall response rate, *OS* overall survival, *Per* pertuzumab, *PFS* progression-free survival, *T-DM1* trastuzumab emtansine, *Tras* trastuzumab

- OS
  - T-DM1 was associated with a trend towards greater OS benefit than all other approved treatments, although the wide CrIs reflect uncertainty around the comparisons.
  - Greater OS benefit with T-DM1 was also demonstrated by the SUCRA ranking (first), compared with other approved treatments: (1) T-DM1, (2) pertuzumab plus trastuzumab plus capecitabine (unapproved combination), (3) trastuzumab plus capecitabine, (4) lapatinib plus capecitabine, (5) capecitabine, and (6) neratinib.
- PFS
  - the likelihood of PFS benefit was greater with T-DM1 than with any of the other comparator treatments. The SUCRA ranking was also greater for T-DM1 (first) than for the other approved treatments: (1) T-DM1, (2) pertuzumab plus trastuzumab plus capecitabine, (3) lapatinib plus capecitabine, (4) trastuzumab plus capecitabine, (5) neratinib, and (6) capecitabine.
- ORR
  - Comparisons of ORR with T-DM1 and with other treatments showed that T-DM1 was associated with a more favorable ORR than all comparator treatments, and was more efficacious than capecitabine, lapatinib plus capecitabine, and neratinib.
  - Consistent with this finding, the SUCRA ranking was greatest for T-DM1 compared with the other approved treatments: (1) T-DM1, (2) pertuzumab plus trastuzumab plus capecitabine, (3) trastuzumab plus capecitabine, (4) lapatinib plus capecitabine, (5) neratinib, and (6) capecitabine.
- AEs

- Treatment discontinuation due to an AE of grade 3 and above was less likely with T-DM1 than with other treatments that could be compared (there was no link between neratinib and T-DM1 in the network, and these therapies could not be compared), and discontinuation due to any AE was less likely with T-DM1 than with all other treatments except for neratinib.
- The SUCRA rankings for discontinuation due to an AE of grade 3 and above for approved treatments were: (1) T-DM1, (2) pertuzumab plus trastuzumab plus capecitabine, (3) trastuzumab plus capecitabine, (4) lapatinib plus capecitabine, and (5) capecitabine.
- The likelihood of serious AEs was lower with T-DM1 than with neratinib, or lapatinib plus capecitabine; no comparison with other treatments was possible. The ORs indicated a substantially lower risk of diarrhea associated with T-DM1 than with other treatments, and this difference was reflected by the SUCRA rankings: (1) T-DM1, (2) capecitabine, (3) trastuzumab plus capecitabine, (4) lapatinib plus capecitabine, (5) pertuzumab plus trastuzumab plus capecitabine, and (6) neratinib. Most ORs for fatigue, nausea, vomiting, and neutropenia favored T-DM1 over other treatments; however, there was higher uncertainty for lower risk of vomiting with T-DM1 than with neratinib, or lapatinib plus capecitabine.
- ORs indicated that increased AST was more likely with T-DM1 than with other treatments, and was least likely with capecitabine. The SUCRA rankings were: (1) capecitabine, (2) lapatinib plus capecitabine, (3) neratinib, (4) trastuzumab plus capecitabine, and (5) T-DM1. The risk of increased ALT with T-DM1 was higher than with trastuzumab plus capecitabine, lapatinib plus capecitabine, or capecitabine.

(…)

Anmerkung/Fazit der Autoren

T-DM1 was associated with a greater OS, PFS, and ORR benefit than lapatinib plus capecitabine, trastuzumab plus capecitabine, capecitabine monotherapy, and neratinib monotherapy in patients with previously treated HER2-positive LABC or mBC. The improvements in OS with T-DM1 were seen in the analyses of both ITT (unadjusted) and after adjustment for treatment crossover. In the safety analyses, T-DM1 was associated with a greater benefit than the other treatments for the majority of endpoints with evaluable results with the exception of thrombocytopenia and hepatic AEs.

Hinweise zum Review:

- Siehe auch: Yan, H. et al., 2017 [19] & Zhang, J. et al., 2017 [21]

Li X et al., 2020 [13].

HER2-targeted regimens after prior trastuzumab for patients with HER2-positive unresectable, locally advanced or metastatic breast cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

a network metaanalysis to compare and rank HER2-targeted regimens in this population after trastuzumab therapy.

Methodik

Population:

- HER2-positive unresectable and locally advanced or metastatic BC after trastuzumab therapy

Intervention/Komparator:

- intervention and control (including but not limited to): lapatinib plus capecitabine, capecitabine plus trastuzumab, T-DM1, neratinib, lapatinib plus vinorelbine, pertuzumab plus trastuzumab plus capecitabine, pyrotinib plus capecitabine, and capecitabine

Endpunkte:

- Overall response rate (ORR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EmBase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the websites of http://clinicaltrials.gov/ (US NIH) were systematically searched for published and unpublished randomized controlled trials (RCTs) from their inception to October, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 RCTs comprising 3,769 patients

Charakteristika der Population:

- All included trials ranged from 2006–2020, and the data from Pheobe study was based on unpublished data which had been reported as oral presentation on 2020 ASCO. The mean age of included patients ranged from 47.4–58.0 years and the population size of different trials was from 86–991 patients.

Qualität der Studien:

- The quality of included trials was assessed by using the JADAD scale, 3 trials scored 5, 7 trials scored 4, and the remaining 2 trials scored 3.

Studienergebnisse:

- For HER2 positive unresectable, locally advanced or metastatic patients progressed after trastuzumab therapy pyrotinib plus capecitabine ranked the highest surface under the cumulative ranking area (SUCRA) in PFS, ORR and its SUCRA in OS was higher than Trastuzumab emtansine (T-DM1).
- T-DM1 plus atezolizumab, pyrotinib plus capecitabine, and pertuzumab plus trastuzumab plus capecitabine had comparable SUCRA in OS (76.1% vs. 74.5% vs. 71.2%).

- Six of included studies reported any grade ≥3 adverse events, the prevalence of any grade ≥3 adverse events in lapatinib plus capecitabine (353/683), T-DM1 (213/558), trastuzumab plus capecitabine (130/218), pertuzumab plus trastuzumab plus capecitabine (118/228), pyrotinib plus capecitabine (220/384), T-DM1 plus atezolizumab (43/132) and capecitabine (24/94) were 51.7%, 38.2%, 59.6%, 51.8%, 57.3%, 32.6% and 25.5%, respectively.
- Specific adverse event characteristics related to different HER2-targeted regimens need to be well known ahead and managed during the therapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Notwithstanding above limitations the results of this analysis provide a more comprehensive and updated evidence to guide the treatment choice regarding HER2targeted regimens for patients with unresectable, locally advanced or metastatic HER2-positive breast cancer after trastuzumab therapy. This study found pyrotinib plus capecitabine could be a better treatment strategy for patients with prior trastuzumab therapy. However, the risks of adverse events such as diarrhea related to it need to be informed and well managed. These results could assist oncologist make better treatment decision for patients with HER2-positive unresectable, locally advanced or metastatic breast cancer after trastuzumab therapy and to bring more benefit to them.

Han Y et al., 2019 [10].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention / Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- to February 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=10 (4 RCTs[14–17] and 6 cohort studies[18–23])

Charakteristika der Studien

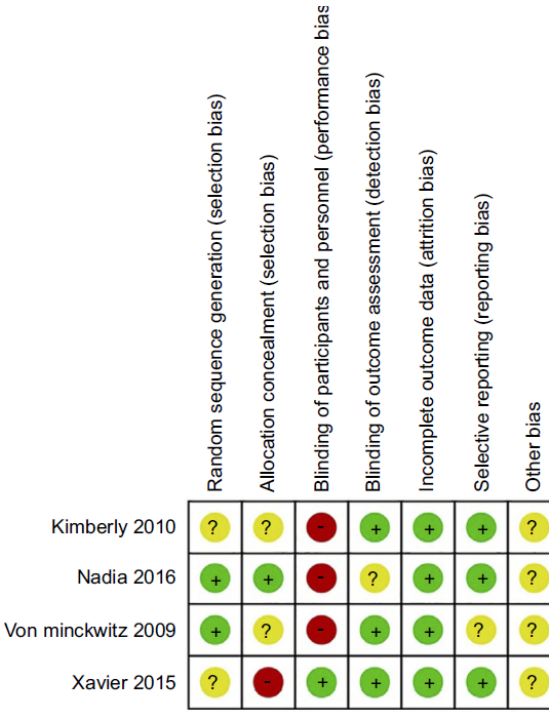
Table 1 Characteristics of inclusive trials

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

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

Qualität der Studien:

RCTs:



igure 1 Review authors' judgments about each risk of bias item for RCTs.
\bbreviation: RCTs, randomized controlled trials.

Cohort Studies:

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

Figure 2 Quality indicators from the Newcastle–Ottawa sale for cohort studies.
Notes: In this evaluation form, *represents one point, ** represents two points, ******or more indicates that the quality of the article is high and credible out of 9 points.

Studienergebnisse:

Efficacy

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

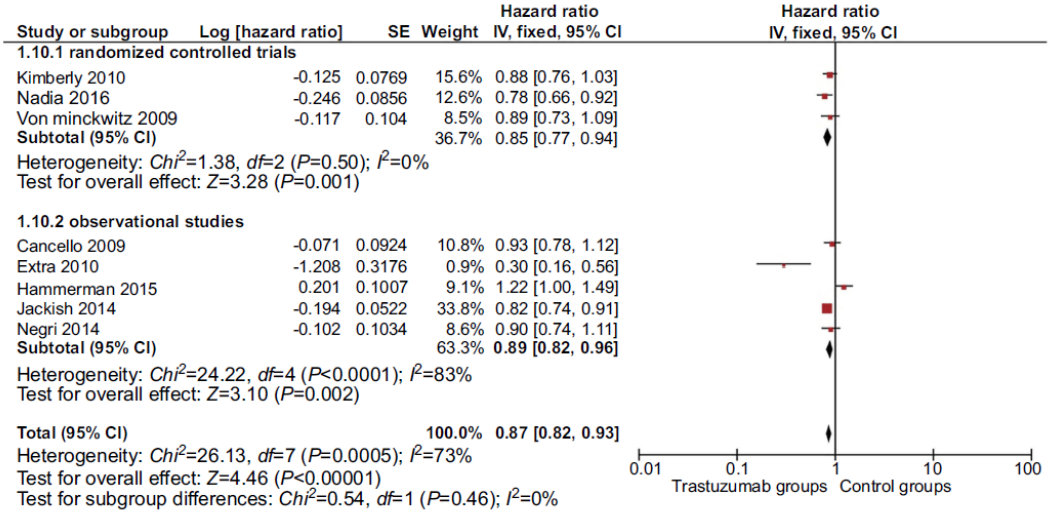


Figure 5 Forest plot: overall survival.

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

QoL

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

Safety

- cardiac events (3RCTs): RR 2.48 (95% CI: 0.86–7.15),I2 value was 0
- diarrhea (3 RCT): RR 0.66 (95% CI: 0.18-2.43; I2=98% (Figure 6)
- rash: RR 0.33 (95% CI: 0.06–1.93), I2 not reported
- CNS metastasis: 1.08 (95% CI: 0.53–2.22), (Figure 7)

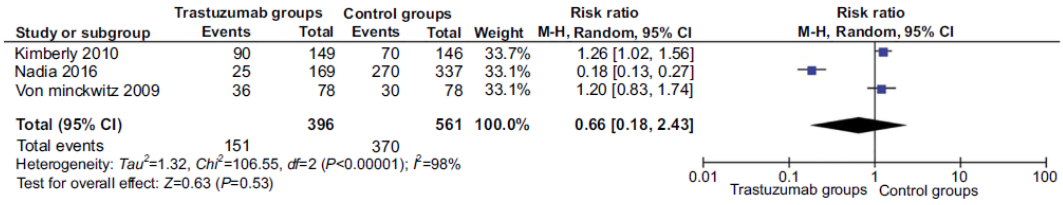


Figure 6 Forest plot: diarrhea.

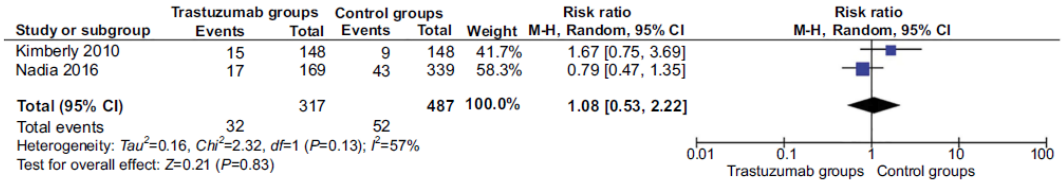


Figure 7 Forest plot: CNS metastasis.
Abbreviation: CNS, central nervous system.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

- z.T. erhebliche stat. Heterogenität zwischen den Studien

Madden R et al., 2018 [14].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention / Komparator:

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

Endpunkte:

- OS or PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- January 2010 and April 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Studien

Table 3. Characteristics of included studies.

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

Qualität der Studien:

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

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

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

Methodological quality

Table 2. Evaluation of methodological quality of included studies.

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

Studienergebnisse:

Hier nur Ergebnisse der 2 kontrollierten Studien abgebildet:

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

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

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

- Median OS was 84 weeks for lapatinib plus capecitabine combination therapy, and 105 weeks for lapatinib plus vinorelbine therapy.
- Median PFS was 26.9 weeks in both arms [10].
- The safety profile and tolerability of both regimens were also similar; grade 3 – 4 neutropenia was more prevalent in the lapatinib plus vinorelbine arm, and grade 3 palmar plantar erythrodysesthesia was observed more frequently in the lapatinib plus capecitabine arm.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

- Review-Autoren berichten keine Effektschätzer zu den Endpunkten

---

Xu ZQ et al., 2017 [18].

Efficacy and safety of lapatinib and trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

Fragestellung

to compare combination treatment with lapatinib and trastuzumab to trastuzumab or lapatinib alone in the treatment of HER2-positive breast cancer.

Methodik

Population:

- patients over the age of 18 who had histologically confirmed breast cancer with HER2-positive tumour

Intervention/Komparator:

- combination treatment of lapatinib with trastuzumab versus lapatinib or trastuzumab alone

Endpunkte:

- pCR, EFS, OS and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and Web of Science from inception to 11 March 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 7 RCTs involving 2084 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Baseline characteristics of patients in the trials included in the meta-analysis

Study	Country	Treatment regimen	Number of patients	Age (range, years)	Duration (years)
Baselga *et al*[15]	Europe, Asia, North and South America, and South Africa	Lapatinib +trastuzumab	152	50 (43–59)	1.5
		Lapatinib	154	50 (42–56)	
		Trastuzumab	149	49 (44–57)	
Robidoux *et al*[16]	USA, Canada and Puerto Rico	Lapatinib +trastuzumab	174	>18	4.3
		Lapatinib	174	>18	
		Trastuzumab	181	>18	
de Azambuja *et al*[33]	Europe, Asia, North and South America, and South Africa	Lapatinib +trastuzumab	152	50 (43–59)	3.77
		Lapatinib	154	50 (42–56)	
		Trastuzumab	149	49 (44–57)	
Blackwell *et al*[34]	North America and Europe	Lapatinib +trastuzumab	148	52 (26–81)	3
		Lapatinib	148	51 (29–78)	2.5
Guarneri *et al*[35]	Italy	Lapatinib +trastuzumab	46	49 (28–65)	5
		Lapatinib	39	49 (34–68)	
Bonnefoi *et al*[36]	UK	Trastuzumab	36	50 (34–65)	NR
		Lapatinib +trastuzumab	52	49.4 (27.3–70.8)	
		Lapatinib	23	49.9 (27.3–68.5)	
		Trastuzumab	53	47 (25.3–68.9)	
Holmes *et al*[37]	USA	Lapatinib +trastuzumab	33	50.0 (28–66)	NR
		Lapatinib	34	52 (25–67)	
		Trastuzumab	33	54 (21–67)	

NR, not report.

Qualität der Studien:

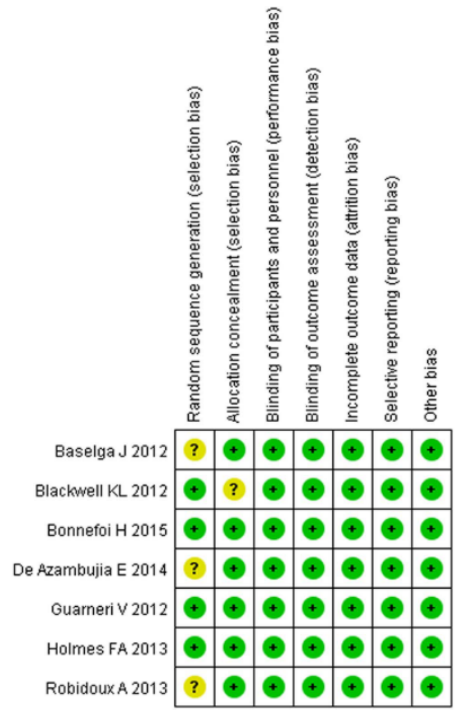


Figure 2 Risk of bias summary.

Studienergebnisse:

- The combination of lapatinib and trastuzumab significantly improved pCR (RR=1.43, 95% CI 1.23 to 1.67; p<0.001), EFS (HR=0.75, 95% CI 0.60 to 0.93; p=0.009) and OS (HR=0.72, 95% CI 0.56 to 0.93; p=0.011) in the treatment of HER2-positive breast cancer compared with trastuzumab or lapatinib alone.
- The combination treatment also increased the pCR irrespective of hormone receptor status and tumour size.
- More frequent grade 3 or 4 adverse events, including diarrhoea, rash or erythema, neutropenia and hepatic adverse events, were found in the combination group than in the trastuzumab or lapatinib group.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, our meta-analysis indicated that a combination of lapatinib and trastuzumab can significantly improve pCR, EFS and OS in the treatment of HER2-positive breast cancer. Moreover, it also induced an acceptable and tolerable risk of diarrhoea, rash, neutropenia and hepatic adverse events. However, considering the potential bias and confounding of the included studies, further larger scale, well-designed RCTs are needed to identify these findings.

Erickson AW et al., 2020 [2].

HER2-targeted therapy prolongs survival in patients with HER2-positive breast cancer and intracranial metastatic disease: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the effect of HER2-targeted therapy on IMD from HER2-positive breast cancer.

Methodik

Population:

- patients with IMD from HER2-positive breast cancer who received post-IMD HER2-targeted therapy

Intervention:

- HER2-targeted therapy, including monotherapy or in combination with other treatment modalities, and as first-line therapy or any line of therapy. HER2-targeted therapies of interest were trastuzumab, ado-trastuzumab emtansine (T-DM1), pertuzumab, neratinib, lapatinib, tucatinib, ertumaxomab, pyrotinib, epertinib, SYD-985 and DS-8201.

Komparator:

- Any (no restrictions)

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), intracranial progression-free survival (iPFS), intracranial objective response rate (iORR), intracranial disease control rate (iDCR), intracranial complete response rate (iCRR), intracranial duration of response (iDoR), time to intracranial response (iTTR), best change in intracranial lesion size (iBCLS), and grade 3+ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) adverse event rate. We extracted time to progression (TTP) and time to intracranial progression (iTTP) post-hoc

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, and gray literature sources on January 27, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias in randomized controlled trials (RCTs) using the Cochrane Risk of Bias (RoB 2) tool, cohort studies using the Newcastle–Ottawa Scale, and the one non-randomized controlled trial (NRCT) using the ROBINS-I tool. / (GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien & Charakteristika der Population:

- The 97 included studies were 4 RCTs, 1 NRCT, 32 single-arm interventional trials, 1 prospective cohort study, and 59 retrospectives cohort studies. Thirty-six of the 41 comparative studies compared HER2-targeted therapy to a non-targeted therapy, and 5 compared different HER2-targeted therapies to one another. Median follow-up ranged from 6.25 to 26 months. Pharmaceutical industry funding was disclosed by 49% (48/97) of studies.

Qualität der Studien:

- Risk of bias was high in 40% (39/97) of studies. → Siehe auch Anhang!

Studienergebnisse:

- HER2-targeted therapy was associated with prolonged overall survival (hazard ratio [HR] 0.47; 95% confidence interval [CI], 0.39–0.56) without significantly prolonged progression-free survival (HR 0.52; 95% CI, 0.27–1.02) versus non-targeted therapy

- the intracranial objective response rate was 19% (95% CI, 12–27%), intracranial disease control rate 62% (95% CI, 55–69%), intracranial complete response rate 0% (95% CI, 0–0.01%), and grade 3+ adverse event rate 26% (95% CI, 11–45%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study reviewed the literature and meta-analyzed outcomes for HER2-targeted therapy in patients with HER2-positive breast cancer and IMD. We find that HER2targeted therapy is associated with prolonged OS, notable response proportions, and an adverse event rate that may depend on drug structure. Our findings support a role for HER2-targeted therapy in the treatment of IMD from HER2-positive metastatic breast cancer. Future trials for HER2-positive metastatic breast cancer should include patients with IMD to determine optimal treatment combinations and sequences, and further illuminate the role of novel therapies that may have efficacy in the CNS.

Khan, M. et al., 2020 [11].

Lapatinib Plus Local Radiation Therapy for Brain Metastases From HER-2 Positive Breast Cancer Patients and Role of Trastuzumab: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

to obtain clinical evidence of synergistic efficacy of lapatinib in combination with radiation therapy, in particular, SRS

Methodik

Population:

- breast cancer patients with brain metastases

Intervention:

- Lapatinib in conjunction with SRS/WBRT

Komparator:

- SRS/WBRT only

Endpunkte:

- survival, brain control, and brain objective responses, and safety outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed; Medline; EMBASE; Cochrane library. These databases were searched until 10 June 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Downs and Black checklist developed for the assessment of the methodological quality of non-randomized interventional studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Overall 6 studies with 843 HER-2 positive breast cancer patients (442 HER-2 amplified disease, 399 luminal B disease) were included

- A total 279 patients had received lapatinib in addition to HER-2 antibody (trastuzumab) plus/minus chemoradiotherapy, while 610 patients had received trastuzumab-based management or only chemoradiotherapy.

Charakteristika der Population:

TABLE 1 | General characteristics of the included studies.

Studies	Time period	Number	Lesions	Radiation therapy	Median OS	ORR	Local control	Radiation necrosis	QA
Bartsch et al. (39).	1998–2010	80	–	WBRT SRS	10 months (95% CI: 6.31–13.69)	–	–	–	17
Yap et al. (40)	2006–2008	280	–	WBRT SRS	10.9 months (95% CI 9.0–11.9)	–	–	–	19
Yomo et al. (41).	2009–2012	40	382	SRS	16.6 months (95 % CI: 13.5–29.8)	–	–	–	16
Miller et al. (42).	1998–2014	233	479	WBRT SRS Surgery	–	–	LF:15.4% (95% CI: 9.7–21.1%) DF:23%	5.6%	20
Kim et al. (43).	2005–2014	84	487	SRS		78% [−100%, +125%]		6%	18
Shireen et al. (44).	1997–2015	126	479	SRS	23.5 months (95% CI 17.9–27.8 months)		LF:15.4% (95% CI: 9.7–21.1%)	5.6%	19

SRS, stereotactic radiosurgery; OS, overall survival; LC, local control; LF, local failure; DC, distant control; DF, distant failure; WBRT, whole-brain radiation therapy; RN, radiation necrosis; ORR, objective response rate; MST, median survival time.

Qualität der Studien:

- All the included studies were retrospective in nature and classified as class III evidence. The studies were graded as “fair” or “good”. All the studies scored low on selection bias and power. The studies graded fair had also scored a bit lower on reporting assessment.

Studienergebnisse:

- Lapatinib-based management of BM was associated with significant increase in overall survival (HR 0.63 [0.52, 0.77], $p < 0.00001$).
- Combination of the two (trastuzumab plus lapatinib) was associated with increased survival advantage compared to each agent alone (0.55 [0.32, 0.92], $p = 0.02$). SRS in combination with lapatinib was associated with increased local control (HR 0.47 [0.33, 0.66], $p = 0.0001$).
- Ever use of lapatinib with SRS was associated an increased survival as reported in two studies (Shireen et al.: 27.3 vs. 19.5 months, $p = 0.03$; Kim et al.: 33.3 vs. 23.6 months, $p = 0.009$).
- The study of Kim et al. also revealed significant increase in intracranial activity with concurrent lapatinib reporting 57% complete response compared to 38% ($p < 0.001$) and lower progressive disease rate of 11 vs. 19% ($p < 0.001$). Risk of radiation necrosis was decreased with lapatinib use.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Improvement in survival is observed for HER-2 positive BC patients with BMs being treated with lapatinib-based management. Local brain control was observed with the combination of SRS and lapatinib. Concurrent lapatinib may have better effect as increased intracranial responses were also witnessed. WBRT given in combination with SRS was also shown to have an impact on distant brain control, suggesting a role for WBRT in this group of patients. Lapatinib with SRS was revealed to have lower risk for radiation necrosis in comparison to SRS alone.

Feng F et al., 2019 [3].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/ Komparator:

- any first-line treatment regimen

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

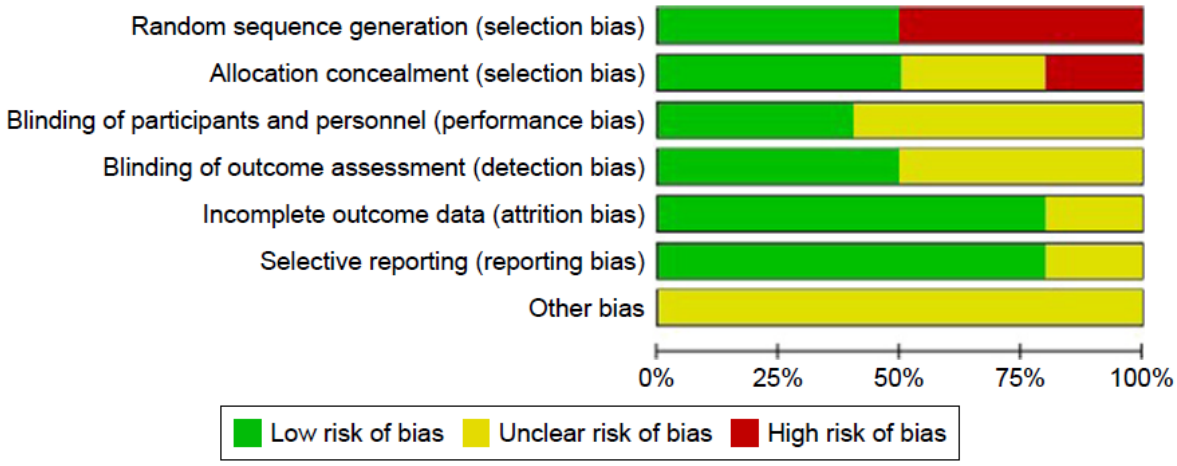
- 10 RCTs
- 11 different treatment regimens were assessed:
  - the TPC (carboplatin and trastuzumab plus taxane) regimen,
  - the TP regimen,
  - the TV (trastuzumab plus vinorelbine) regimen,
  - the LP (lapatinib plus taxane) regimen,
  - the MTP (NPLD and trastuzumab plus taxane) regimen,
  - T-DM1,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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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



Studienergebnisse:

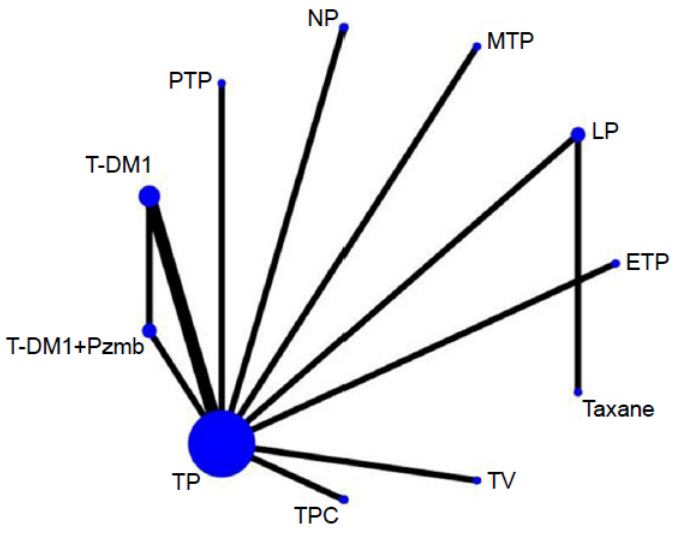


Figure 2 Network diagram of comparison of studies for Bayesian network meta-analysis.
Notes: The size of each node is proportional to number of patients who received the treatment. The widths of the lines are proportional to the number of studies comparing the particular arms.
Abbreviations: ETP, everolimus and trastuzumab plus taxane; LP, lapatinib plus taxane; MTP, NPLD and trastuzumab plus taxane; NP, neratinib plus taxane; NPLD, nonpegylated liposomal doxorubicin; PTP, pertuzumab and trastuzumab plus taxane; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DM1+Pzmb, T-DM1 plus pertuzumab; TP, trastuzumab plus taxane; TPC, carboplatin and trastuzumab plus taxane; TV, trastuzumab plus vinorelbine.

directed comparison of the trials showed,

- the TPC and PTP regimens were both superior to the TP regimen (trastuzumab plus paclitaxel) in PFS and OS (HR =0.66, 95% CI: 0.59–0.73; HR =0.90, 95% CI: 0.88–0.92; HR =0.62, 95% CI: 0.51–0.75; HR =0.68, 95% CI: 0.56–0.83);

- the LP regimen (paclitaxel and lapatinib) was better than paclitaxel alone in PFS and OS (HR =0.52; 95% CI: 0.42–0.64; HR =0.74, 95% CI: 0.58–0.94) but inferior to the TP regimen (trastuzumab plus paclitaxel) regardless of the PFS or OS (HR =1.48, 95% CI: 1.20–1.83; HR =1.47, 95% CI: 1.03–2.09).

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

Yu YF et al., 2018 [20].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- HER2-positive metastatic breast cancer

Intervention / Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of the included randomized clinical trials

Characteristics	Robert et al. [14]		Wardley et al. [24] CHAT study		Valero et al. [15] BCIRG 007		Baselga et al. [25]	
Clinicaltrials.gov, number	NS		NCT01038466		NCT00047255		NCT00294996	
Study design	RCT, Phase III		RCT, Phase II		RCT, Phase III		RCT, Phase III	
Recruitment period	1998–2002		2002–2005		2001–2004		2006–2009	
No. of countries	2		NS		13		12	
No. of centers	83		43		80		83	
Regimen	HPC	HP	HTX	HT	HTC	HT	HPM	HP
No. of participants	98	98	112	110	132	131	181	182
Age (years) Median (range)	55 (35–81)	56 (33-83)	53 (24-82)	52 (23-78)	51 (18-75)	52 (18-75)	52 (22-79)	53 (30-76)
ECOG-PS or KPS, No. (%)								
0 or 100	59 (60.2)	60 (61.2)	112 (100)	110 (100)	132 (100)	131 (100)	113 (62.4)	112 (61.5)
1 or 80–90	35 (35.7)	35 (35.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	68 (37.6)	70 (38.5)
2 or < 80	4 (4.1)	3 (3.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HER2 status, No. (%)								
IHC 3+/FISH+	66 (68.4)	64 (65.3)	104 (92.9)	103 (93.6)	132 (100)	131 (100)	177 (97.8)	179 (98.9)
IHC 2+	32 (31.6)	33 (34.7)	8 (7.1)	7 (6.4)	0 (0)	0 (0)	4 (2.2)	3 (1.1)
Hormonal receptor status, No. (%)								
ER+	51 (52)	63 (64.3)	50 (44.6)	39 (35.5)	NS	NS	NS	NS
PgR+	40 (40.8)	47 (48.0)	38 (33.9)	31 (28.2)	NS	NS	NS	NS
ER+/PgR+	NS	NS	56 (50.0)	45 (40.9)	86 (62.5)	95 (72.5)	75 (41.4)	81 (44.5)
Disease involvement, No. (%)								
Visceral	52 (53.1)	39 (39.8)	NS	NS	77 (58.3)	87 (66.4)	NS	NS
Lung	NS	NS	26 (23.2)	31 (28.2)	NS	NS	90 (49.7)	90 (49.5)
Bone	42 (42.9)	37 (37.7)	26 (23.2)	28 (25.5)	44 (33.3)	55 (41.9)	64 (35.4)	71 (39.0)
Liver	34 (34.7)	42 (429)	15 (13.4)	22 (20.0)	65 (49.2)	67 (51.1)	70 (38.7)	80 (44.0)
Soft tissue	46 (46.9)	52 (53.1)	32 (28.6)	42 (38.2)	NS	NS	NS	NS
Other[a]	9 (9.2)	3 (3.1)	9 (8.0)	10 (9.1)	NS	NS	113 (62.4)	108 (59.3)
Prior therapy, No. (%)								
Surgery	78 (79.6)	74 (75.5)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Chemotherapy	48 (49.0)	45 (45.9)	55 (49.1)	55 (50.0)	73 (55.7)	71 (53.8)	NS	NS
Radiotherapy	37 (37.8)	41 (41.8)	49 (43.8)	52 (47.3)	NS	NS	NS	NS
Hormonal therapy	39 (40.8)	50 (51.0)	35 (31.3)	36 (32.7)	48 (36.4)	35 (26.7)	NS	NS
Anthracycline	NS	NS	49 (43.8)	49 (44.5)	43 (32.6)	43 (32.8)	59 (32.6)	60 (33.0)
Taxane	NS	NS	NS	NS	12 (9.1)	14 (10.7)	14 (7.7)	12 (6.6)
Trastuzumab	NS	NS	NS	NS	NS	NS	2 (1.1)	4 (1.1)
No prior chemotherapy	NS	NS	NS	NS	59 (44.7)	57 (43.5)	NS	NS
Outcomes								
Follow-up (months)	52		26 (median)		84		44 (median)	
Median response duration (months)	13	11	15.9	13.4	10.7	9.4	18.1	15.3
Median OS (months)	35.7	32.2	46.0	40.2	37.4	37.1	33.6	29.0
Median PFS (months)	10.7	7.1	17.9	12.8	NR	NR	16.1	14.5
Primary and secondary end points	PFS, OS, ORR, DCR, Safety		PFS, OS, ORR, DCR, Safety		OS, ORR, DCR, Safety		PFS, OS, ORR, DCR, Safety	

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

[a]Other sites for metastatic disease included the heart, lymph nodes, adrenal glands, kidneys, and chest wall

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

Table 2 Efficacies of the two treatments

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

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

Grade Working Group grades of evidence

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

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

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

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

[a]Downgraded (− 1) for risk of bias: all trials were judged as having an unclear or high risk of bias related to the blinding of participants and personnel

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

[c]Downgraded (− 1) for inconsistency: substantial heterogeneity ($I^2 > 50\%$) was found among the trials

Safety

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

association between the risk rates for these grade 3 or 4 toxicities and the doublet CT+H intervention.

Study withdrawals

- Three trials [14, 24, 25] (781 participants) reported that 89 patients discontinued therapy as a result of treatment-related toxicities. The pooled RR provided very low-quality evidence that revealed no significant difference in the number of patients who discontinued therapy between the doublet CT+H and single-agent CT+H groups (10% vs. 8%, respectively; RR = 1.15, 95% CI 0.50–2.65, P = 0.747, I2 = 53.9%; RD = 2%, 95% CI − 5 to 8%).
- Three trials [15, 24, 25] (848 participants) reported 27 deaths during the drug therapy period. The pooled incidence of mortality (3%) was the same for both treatment arms. The pooled RR provided very low-quality evidence showing the absence of a significant difference in mortality between the doublet CT+H and single-agent CT+H groups (RR = 0.80, 95% CI 0.38–1.68, P = 0.557, I2 = 0.0%; RD = − 1%, 95% CI − 3 to 2%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), 2017 [12].

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

- 3. Aktualisierung der Leitlinie von 2017
- Repräsentatives Gremium: Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt. Es wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt.
  - Letztes Update: Februar 2020

<u>Recherche/Suchzeitraum:</u>

- 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 identifiziertten LL; Einschlusskriterium: Erfüllen von ≥ 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)

<u>LoE/GoR</u>

- 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:

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

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

Empfehlungen

5.3.4 Medikamentöse Therapie

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

Hintergrund:

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

Die Datenlage zur Chemotherapie nach isoliertem lokoregionären Rezidiv und operativer Therapie ist schwach. Allerdings sind die Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Studie verfügbar [981]. Im Rahmen der CALOR-Studie wurde Patientinnen mit operativ freien Tumorrändern nach Mastektomie oder brusterhaltender Therapie und freien Rändern zur Chemotherapie (n=85) oder keiner Chemotherapie (n=77) randomisiert (1:1). Die Auswahl der Chemotherapie lag in der Hand der Studienzentren, sollte aber mindestens zwei Therapeutika beinhalten und über 3-6 Monate durchgeführt werden. Im Falle positiver Östrogenrezeptoren erfolgte die adjuvante endokrine Therapie. Eine Strahlentherapie wurde bei mikroskopisch betroffenen Tumorrändern durchgeführt. Eine Anti-HER2-Therapie war bei positivem HER2-Rezeptor optional möglich. (..) In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich zudem ein signifikanter Vorteil für das Gesamtkollektiv durch den Einsatz der Chemotherapie. Das 5-Jahres-Überleben lag bei 88% mit Chemotherapie versus 76% ohne Chemotherapie [HR 0,41 (95% CI 0,19-0,89), p=0,024)], allerdings ohne signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen ER-positiv und -negativ. Auch wenn die Gruppen insgesamt klein sind, zeigt die Studie einen signifikanten Vorteil durch den Einsatz einer Systemtherapie nach operativer Sanierung.

Die Datenlage zur Chemotherapie nach isoliertem lokoregionären Rezidiv und operativer Therapie ist übersichtlich. Dies gilt insbesondere für Patientinnen mit unzureichender adjuvanter Primärtherapie (z. B. Trastuzumab-naive, HER2-positive Patientinnen,

triplenegative Patientinnen). Im Falle eines HER2-positiven Lokalrezidivs kann eine Kombination von Chemotherapie und HER2-zielgerichteter Therapie erwogen werden [981, 982].

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

Referenzen:

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

5.3.5 Strahlentherapie

5.17.	**Konsensbasierte Empfehlung**
EK	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

5.18.	**Konsensbasierte Empfehlung**
EK	Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie, zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.
	Starker Konsens

5.19.	**Konsensbasierte Empfehlung**
EK	Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs beziehungsweise Thoraxwandrezidivs ohne Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) beziehungsweise nach Mastektomie (R0) sollte die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie analog zu den Empfehlungen in der Primärsituation erfolgen.
	Starker Konsens

5.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Vorliegen eines intramammären Rezidivs nach Vorbestrahlung nach brusterhaltender Operation (R0) soll die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden und kann insbesondere bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens

5.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Vorliegen eines Thoraxwandrezidivs nach Vorbestrahlung nach Mastektomie (R0) sollte eine erneute Bestrahlungsindikation zur lokalen Kontrolle interdisziplinär diskutiert werden.
	Starker Konsens

5.22.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Brustwandrezidiv nach primärer Mastektomie ohne nachfolgende Strahlentherapie nach Resektion des Rezidivs (R0) sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren (knappe Resektion, rpN+, G3, Lymphgefäßinvasion) die Indikation zu einer adjuvanten Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens

5.23.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Brustwandrezidiv nach primärer Mastektomie mit nachfolgender Strahlentherapie nach Resektion des Rezidivs (R0) sollte bei Vorliegen von Risikofaktoren (knappe Resektion, rpN+, G3, Lymphgefäßinvasion) die Indikation zu einer erneuten adjuvanten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden. Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens

5.24.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Für Rezidive, die nicht in einem zuvor bestrahlten Bereich liegen und R1/R2-reseziert wurden - ohne Möglichkeit mit vertretbarem Risiko chirurgisch eine R0-Situation zu erzeugen -, soll eine zusätzliche Strahlentherapie in dieser Situation empfohlen werden.
	Starker Konsens

5.25.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Vorliegen von Rezidiven nach R1/R2-Resektion und erfolgter Vorbestrahlung ohne Möglichkeit, mit vertretbarem Risiko operativ eine R0-Situation zu erzeugen, sollte die Indikation zu einer erneuten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden. Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, kann eine postoperative Bestrahlung diskutiert werden. Bei Vorliegen von zusätzlichen ungünstigen Risikofaktoren kann auch nach einer zuvor im Rahmen der Primärtherapie durchgeführten adjuvanten Radiotherapie erneut eine kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein. Bei In-operabilität können Radiotherapie als auch systemische Hormon- und Chemotherapien jeweils als alleinige Maßnahme oder auch in Kombination eingesetzt werden. Es liegen Hinweise dafür vor, dass eine simultane Chemotherapie oder Hyperthermie als strah-lensensibilisierende Verfahren höhere Ansprechraten erzielen können.

Im zuvor bestrahlten Gebiet kann eine niedriger dosierte Re-Bestrahlung mit simultaner Oberflächenhyperthermie zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle als eine Re-Bestrahlung allein führen. Die Überlebensraten werden nicht verbessert [983, 984].

Referenzen:

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

5.4.1. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Systemische endokrine Therapie

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

Hintergrund:

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

Referenzen:

988. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. J Clin Oncol, 2016. 34(25): p. 3069-103.
991. Wilcken, N., J. Hornbuckle, and D. Ghersi, Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2003(2): p. Cd002747.

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

5.4.2 Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

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

Modifikation der Chemotherapie

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

5.4.3. Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom

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

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

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

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

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009 [15]

Advanced breast cancer: diagnosis and treatment.

Fragestellung

These guidelines have been developed to help all those involved in the management of advanced breast cancer, including patients, carers and healthcare professionals. This is a very large subject, and it has not been possible to cover every aspect of advanced breast cancer. Instead we have tried to concentrate on those areas where it was felt uncertainty or practice variation currently exists. These include systemic treatments, lymphoedema and the treatment of metastases at specific sites such as bone and brain.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- The 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, Psychinfo 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.

Recommendations

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]**

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]**

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]**

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[1]. **[2009]**

Biological therapy

1.3.12 For patients who are receiving treatment with trastuzumab[2] for advanced breast cancer, discontinue treatment with trastuzumab at the time of disease progression outside the central nervous system. Do not discontinue trastuzumab if disease progression is within the central nervous system alone. **[2009]**

1.4 Supportive care

1.4.1 Healthcare professionals involved in the care of patients with advanced breast cancer should ensure that the organisation and provision of supportive care services comply with the recommendations made in Improving outcomes in breast cancer: manual update (NICE cancer service guidance [2002]) and Improving supportive and palliative care for adults with cancer (NICE cancer service guidance [2004]), in particular the following two recommendations:

- 'Assessment and discussion of patients' needs for physical, psychological, social, spiritual and financial support should be undertaken at key points (such as diagnosis; at commencement, during, and at the end of treatment; at relapse; and when death is approaching).'
- 'Mechanisms should be developed to promote continuity of care, which might include the nomination of a person to take on the role of "key worker" for individual patients.' **[2009]**

Giordano SH et al., 2018 [9].

American Society of Clinical Oncology

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

Siehe auch: Ramakrishna, N. et al., 2018 [17]

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung von Evidenz: Als Evidenzquellen wurden Leitlinien, Systematische Reviews und Primärstudien herangezogen.
- Leitlinienadaptation nach ADAPTE methodology
- Formale und informale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig
- Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist innerhalb des Updates nicht dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

GoR

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

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

Empfehlung

- Clinicians should recommend HER2-targeted therapy–based combinations for first-line treatment, except for highly selected patients with estrogen receptor–positive or progesterone receptor–positive and HER2-positive disease, for whom clinicians may use

endocrine therapy alone (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after first-line HER2-targeted therapy, clinicians should recommend second-line HER2-targeted therapy–based treatment (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment, clinicians should recommend third-line or greater HER2-targeted therapy–based treatment (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- Clinicians should recommend the combination of trastuzumab, pertuzumab, and a taxane for first-line treatment, unless the patient has a contraindication to taxanes (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after first-line HER2-targeted therapy, clinicians should recommend trastuzumab emtansine (T-DM1) as second-line treatment (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted therapy, but she has not received T-DM1, clinicians should offer T-DM1 (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment, but she has not received pertuzumab, clinicians may offer pertuzumab (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).
- If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment, and she has already received pertuzumab and T-DM1, clinicians should recommend third-line or greater HER2-targeted therapy–based treatment. Options include lapatinib plus capecitabine, as well as other combinations of chemotherapy, and trastuzumab, lapatinib and trastuzumab, or hormonal therapy (in patients with estrogen receptor–positive and/or progesterone receptor–positive disease). There is insufficient evidence to recommend one regimen over another (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).
- If a patient is receiving HER2-targeted therapy and chemotherapy combinations, the chemotherapy should continue for approximately 4 to 6 months (or longer) and/or to the time of maximal response, depending on toxicity and in the absence of progression. When chemotherapy is stopped, clinicians should continue the HER2-targeted therapy; no further change in the regimen is needed until the time of progression or unacceptable toxicities (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- If a patient finished trastuzumab-based adjuvant treatment ≤ 12 months before recurrence, clinicians should follow the second-line HER2-targeted therapy–based treatment recommendations (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).
- If a patient finished trastuzumab-based adjuvant treatment > 12 months before recurrence, clinicians should follow the first-line HER2-targeted therapy–based

treatment recommendations (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

- If a patient's cancer is hormone receptor positive and HER2 positive, clinicians may recommend either:
  - HER2-targeted therapy plus chemotherapy (Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
  - Endocrine therapy plus trastuzumab or lapatinib (in selected cases; Type: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate).
  - Endocrine therapy alone (in selected cases; Type: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).
- If a patient has started with an HER2-positive targeted therapy and chemotherapy combination, clinicians may add endocrine therapy to the HER2-targeted therapy when chemotherapy ends and/or when the cancer progresses (Type: informal consensus; Evidence quality: insufficient; Strength of recommendation: weak).
- In special circumstances, such as low disease burden, presence of comorbidities (contradictions to HER2-targeted therapy such as congestive heart failure), and/or presence of a long disease-free interval, clinicians may offer first-line endocrine therapy alone (Type: informal consensus; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).

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

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

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

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

A	At least one meta-analysis or systematic review or RCT rated 1++ and directly applicable to the target population *or*
	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	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+
C	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++
D	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
Strong Positive	"In patients with (selection criteria), intervention xxx **should** be considered as a first option"	The intervention under examination should be considered as the first therapeutic option (evidence that benefits exceed harms)
Conditional Positive	"In patients with (selection criteria), intervention xxx **could be** 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).
Conditional Negative	"In patients with (selection criteria), intervention xxx **should not** be considered as a first option compared to yyy"	The intervention under examination should not be considered as a first therapeutic option; it could however be used in highly selected cases and after fully informing the patient (uncertainty about harms exceeding benefits).
Strong Negative	"In patients with (selection criteria), intervention xxx **should not** be 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

9.1.1 HER2 positive, hormone-receptor negative tumors

- In patients with hormone-receptor positive and HER2 negative tumors, in the absence of visceral crisis or significant organ function impairment, endocrine therapy – alone or in combination with biological drugs (CDK4/6 inhibitors or everolimus) – should be considered as first treatment option. Endocrine therapy can ensure survival comparable to that obtained with chemotherapy, with fewer side effects and a better quality of life. The use of endocrine therapies should continue (including with subsequent treatment lines) as long as the disease can be considered hormone-responsive.

9.1.2 HER2 positive tumors

- In HER2 positive tumors, treatment with combinations of anti-HER2 agents should be considered as first choice, mainly in combination with chemotherapy. In postmenopausal women with tumors that also express hormone receptors, a combination of an antiHER2 agent (lapatinib or trastuzumab) and an aromatase inhibitor

may also represent a therapeutic option in selected cases (patient with contraindications to chemotherapy).

9.4 Types of systemic therapy: biological therapies

Anti-HER2 drugs in the treatment of HER2 positive metastatic disease Indications: Patients with metastatic tumor HER2 positive are candidates for therapy with anti-HER2 drugs. Treatment with anti-HER2 drugs should be started as early as possible, but – if not used as a first-line therapy – should still be considered during the course of the disease.

SIGN Quality of evidence	Clinical recommendation	Strength of clinical recommendation
High	In women with HER2 positive advanced breast cancer who are candidates for first-line chemotherapy, the association of pertuzumab, trastuzumab and chemotherapy should be considered compared to the association of trastuzumab and chemotherapy.	**Strong Positive**

Treatment with trastuzumab in the first-line metastatic setting after adjuvant treatment with trastuzumab:

- Data on the efficacy of trastuzumab in previously exposed and recurred patients come from a retrospective study of 164 patients and a small prospective study.54 These data suggest the potential efficacy of re-treatment with trastuzumab, in addition to chemotherapy, compared to chemotherapy alone (SIGN Level of evidence 3). Analyzing the CLEOPATRA study, where only 88 patients (about 10% of the enrolled population) received trastuzumab in the (neo)adjuvant setting, it can be observed that, also in this subgroup of patients, PFS was higher for the group treated with pertuzumab/trastuzumab (16.9 months) than for the control group treated with trastuzumab alone (10.4 months).51 (…)

SIGN Quality of evidence	Clinical recommendation	Strength of clinical recommendation
A	In patients with HER2 positive breast cancer with first metastatic recurrence, pretreated with trastuzumab in the adjuvant setting and recurred during or within 6 months of completion of treatment, T-DM1 should be considered as a first-choice option.[74]	**Strong Positive**

Monoclonal antibodies + first-line hormone therapy

- Trastuzumab in combination with anastrozole was compared with anastrozole alone in a randomized phase III trial in postmenopausal patients with hormone-receptor and HER-2 positive tumors, never treated with chemotherapy for the metastatic disease.56 The combination therapy significantly improved PFS, TTP, the percentage of objective responses (only partial responses) and clinical benefit. There were no significant differences in OS, but it should be noted that 70% of patients progressing with anastrozole had subsequently received trastuzumab (SIGN Level of evidence 1+).

- A second randomized phase III study evaluated the addition of trastuzumab to letrozole to letrozole alone in 57 postmenopausal women who had not previously been treated for HER2 and ER positive metastatic disease. Although limited by the low number of patients enrolled (the study was discontinued due to low accrual), this study shows a significant increase in median progression time in favor of the combination arm (3.3 months vs. 14.1 months).57 Treatment with an aromatase inhibitor in addition to trastuzumab can be selected for:

  1) Postmenopausal patients with extremely indolent ER-positive and HER2 positive breast cancer as an alternative to trastuzumab/chemotherapy or pertuzumab/trastuzumab/chemotherapy;

  2) Patients with contraindications to chemotherapy.

Maintenance therapy with anti-HER2 drugs after first-line treatment

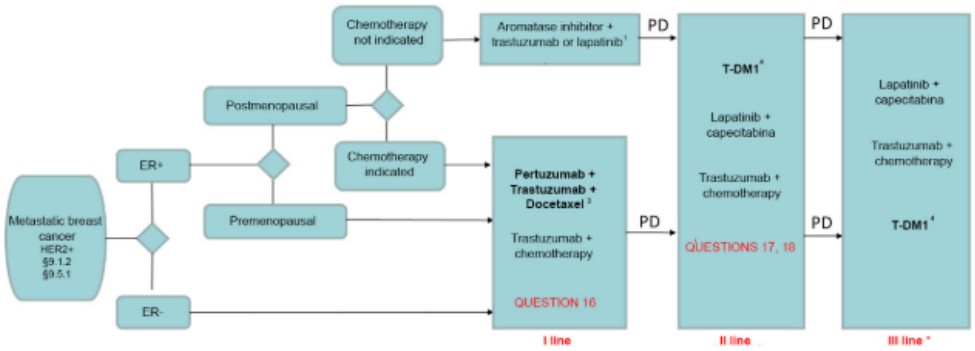
- Trastuzumab is indicated as monotherapy or in association with pertuzumab as maintenance therapy after obtaining an objective response or stable disease with trastuzumab/chemotherapy or trastuzumab/pertuzumab/chemotherapy, respectively. In case of HER2 positive and hormone-receptor positive disease, after treatment with trastuzumab +/- pertuzumab/chemotherapy, anti-HER2 maintenance therapy should be associated with maintenance hormone therapy.

Treatment of patients resistant to trastuzumab or trastuzumab/pertuzumab

- If progression occurs during or within 6-12 months of completion of the adjuvant treatment with trastuzumab, the patient may be considered eligible for further treatment with anti-HER2 agents (Figure 11).
- In patients resistant to a therapeutic line containing an anti-HER2 drug, it is important to maintain the continuous pharmacological inhibition of this molecular target in subsequent therapy lines.

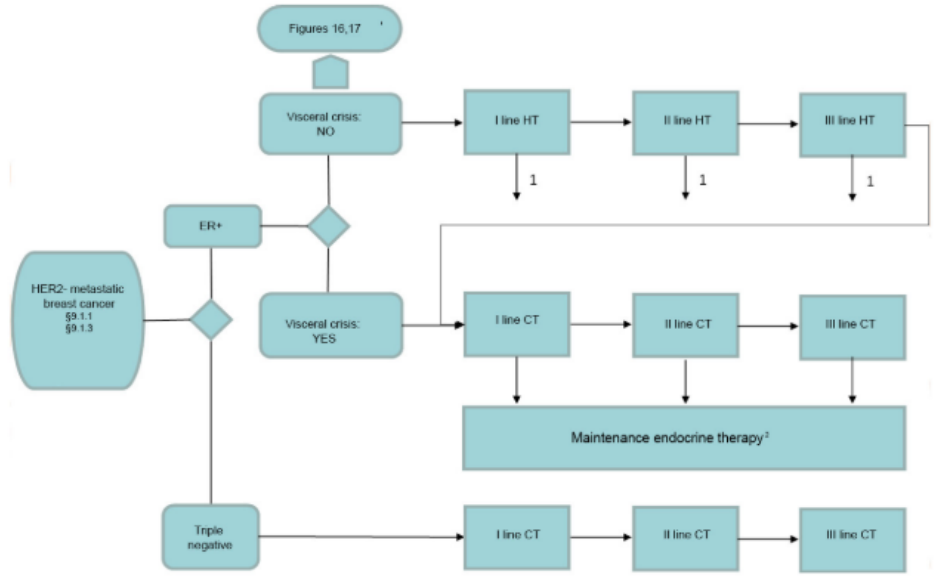
SIGN Quality of evidence	Clinical recommendation	Strength of clinical recommendation
A	In patients with HER2 positive breast cancer with metastatic disease progression after prior treatment with anti-HER2 drugs (trastuzumab, lapatinib), T-DM1 should be considered as a first-choice option.[74]	**Strong Positive**

Figure 11 - HER2-POSITIVE METASTATIC BREAST CANCER: Medical therapy based on pathological and clinical characteristics



Note 1 - Treatment with AI + an anti-HER2 drug may be an alternative to chemotherapy where this is contraindicated, but no comparison studies exist.
Note 2 - If the patient has received hormone therapy + an anti-HER2 drug, treatment with T-DM1 is indicated if the patient meets the eligibility criteria (previous therapy with trastuzumab and a taxane), otherwise the patient should receive trastuzumab and chemotherapy or capecitabine and lapatinib depending on the type of anti-HER2 drug used in combination with the hormone therapy.
Note 3 - Pertuzumab is indicated in combination with trastuzumab and docetaxel in adult patients with inoperable or metastatic or locally recurrent HER2-positive breast cancer who have never been treated with anti-HER2 therapy or chemotherapy for the metastatic disease (see text for eligibility criteria and characteristics of included patients). Based on the AIFA document (according to law 648), the use of paclitaxel is allowed in case of absolute contraindications to docetaxel (see text).
Note 4 - **AIFA indications:** Trastuzumab emtasine, as monotherapy, is indicated for the treatment of adult patients with HER2-positive, inoperable, locally advanced or metastatic breast cancer, who have previously undergone treatment with trastuzumab and a taxane, administered separately or in combination. Patients should: have been previously treated for locally advanced or metastatic disease, *or* have developed a recurrence during or within 6 months of completion of the adjuvant therapy.
* Therapeutic lines beyond the third line are possible based on the clinical condition of the patient and the existence of reasonable options according to their toxicity/efficacy ratio.

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2021) am 27.01.2021

#	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	(advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps* OR progression*):ti,ab,kw
5	(#1 OR (#2 AND #3)) AND #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.01.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH[majr]
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 neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[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 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 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 ("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]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.01.2021

#	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 ("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]))
8	(#7) 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: 28.01.2021]. URL: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Breast_ENversion.pdf.

2. **Erickson AW, Ghodrati F, Habbous S, Jerzak KJ, Sahgal A, Ahluwalia MS, et al.** HER2-targeted therapy prolongs survival in patients with HER2-positive breast cancer and intracranial metastatic disease: a systematic review and meta-analysis. Neurooncol Adv 2020;2(1):vdaa136.

3. **Feng F, Zhang T, Yin F, Liu C, Zhuang J, Qi L, et al.** Efficacy and safety of targeted therapy for metastatic HER2-positive breast cancer in the first-line treatment: a Bayesian network meta-analysis. Onco Targets Ther 2019;12:959-974.

4. **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: 05.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf.

5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466) vom 17.06.2006, zuletzt geändert am 17.09.2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 07.01.2021 B2), in Kraft getreten am 08.01.2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2006. [Zugriff: 28.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2062/KHMe-RL_2019-12-19_iK-2020-03-11.pdf.

6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 01. Oktober 2013 - Pertuzumab (Mammakarzinom, HER2+, Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 28.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-65/2016-05-19_Geltende-Fassung_Pertuzumab_D-057.pdf.

7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Juni 2014 - Trastuzumab Emtansin (Mammakarzinom, HER2+, vorbehandelte Patienten) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 05.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-95/2014-06-19_Geltende-Fassung_Trastuzumab-Emtansin_D-084.pdf.

8. **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: 28.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-128/2015-01-22_Geltende-Fassung_Eribulin_nAWG-ABfr_D-125.pdf.

9. **Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Esteva FJ, Kirshner JJ, et al.** Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2018;36(26):2736-2740.

10. **Han Y, Wang J, Liu W, Yuan P, Li Q, Zhang P, et al.** Trastuzumab treatment after progression in HER2-positive metastatic breast cancer following relapse of trastuzumab-based regimens: a meta-analysis. Cancer Manag Res 2019;11:4699-4706.

11. **Khan M, Zhao Z, Arooj S, Zheng T, Liao G.** Lapatinib plus local radiation therapy for brain metastases from HER-2 positive breast cancer patients and role of trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol 2020;10:576926.

12. **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: 28.01.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLl_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf.

13. **Li X, Wu S, Zhang L, Zhu J, Xu B.** HER2-targeted regimens after prior trastuzumab for patients with HER2-positive unresectable, locally advanced or metastatic breast cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Transl Med 2020;8(24):1634.

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

15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 28.01.2021]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993.

16. **Paracha N, Reyes A, Diéras V, Krop I, Pivot X, Urruticoechea A.** Evaluating the clinical effectiveness and safety of various HER2-targeted regimens after prior taxane/trastuzumab in patients with previously treated, unresectable, or metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2020;180(3):597-609.

17. **Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, et al.** Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2018;36(27):2804-2807.

18. **Xu ZQ, Zhang Y, Li N, Liu PJ, Gao L, Gao X, et al.** Efficacy and safety of lapatinib and trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open 2017;7(3):e013053.

19. **Yan H, Yu K, Zhang K, Liu L, Li Y.** Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): a meta-analysis of randomized controlled trial. Oncotarget 2017;8(60):102458-102467.

20. **Yu YF, Wang Y, Fu TP, Chen K, Liu JQ, Yao HR.** Trastuzumab combined with doublet or single-agent chemotherapy as first-line therapy for HER2-positive metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2018;168(2):337-348.

21. **Zhang J, Li J, Zhu C, Song Y, Xia F, Ma X.** Safety and efficacy of the addition of pertuzumab to T-DM1 ± taxane in patients with HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: a pooled analysis. Drug Des Devel Ther 2017;11:3235-3244.

Anhang

Risk of bias of the included studies in Erickson, A. W. et al., 2020 [2]

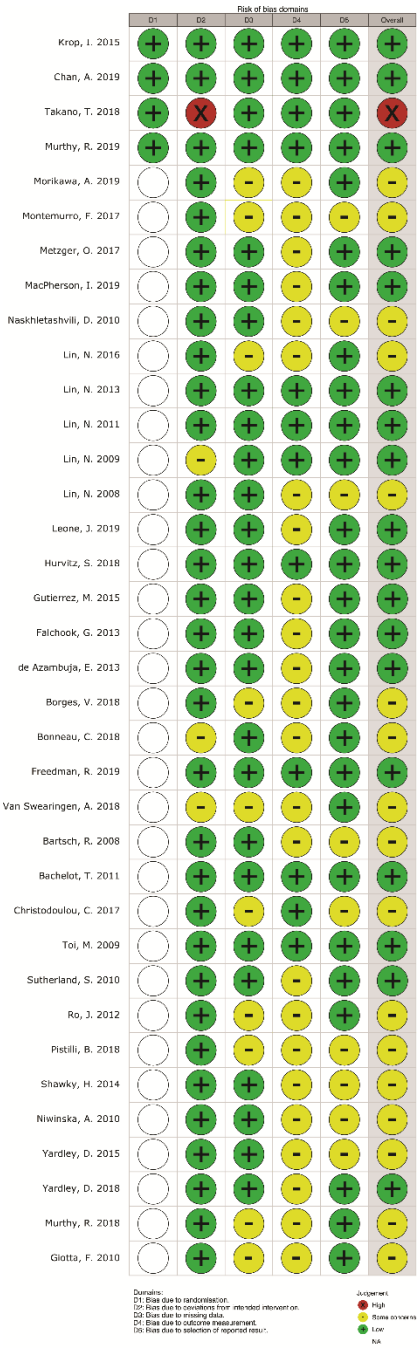


Figure S8. Risk of bias summary plot for interventional studies. The Cochrane Risk of Bias 2 tool (RoB 2) was employed to assess risk of bias in interventional studies including RCTs and single-arm interventional trials. The summary plot displays the distribution of overall and domain-specific risk of bias across individual studies. Figure generated with the R programming language{R, 2019, R: a language and environment for statistical computing.} and the R package robvis.(McGuinness LA (2019). “robvis: An R package and web application for visualising risk-of-bias assessments.” URL: https://github.com/mcguinlu/robvis .)

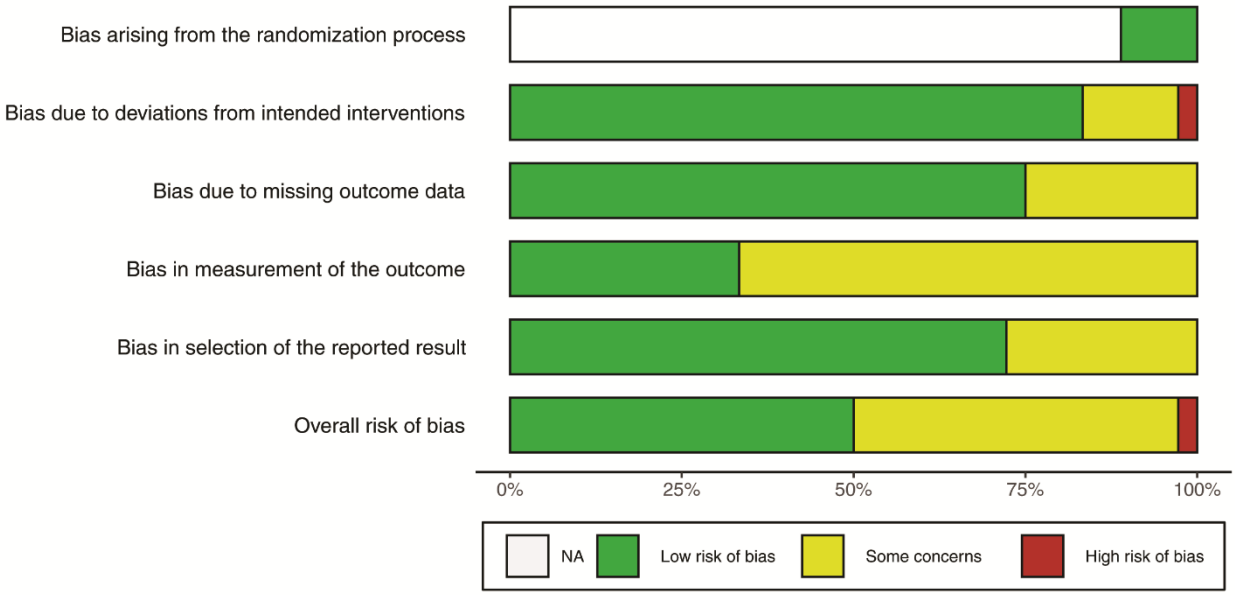


Figure S9. Traffic light plot for risk of bias in observational studies. The Newcastle-Ottawa Scale for cohort studies (NOS) was employed to assess risk of bias in observational studies including prospective and retrospective cohort studies. The traffic light plot displays overall and domain-specific risk of bias for individual studies. Figure generated with the R programming language and the R package robvis.

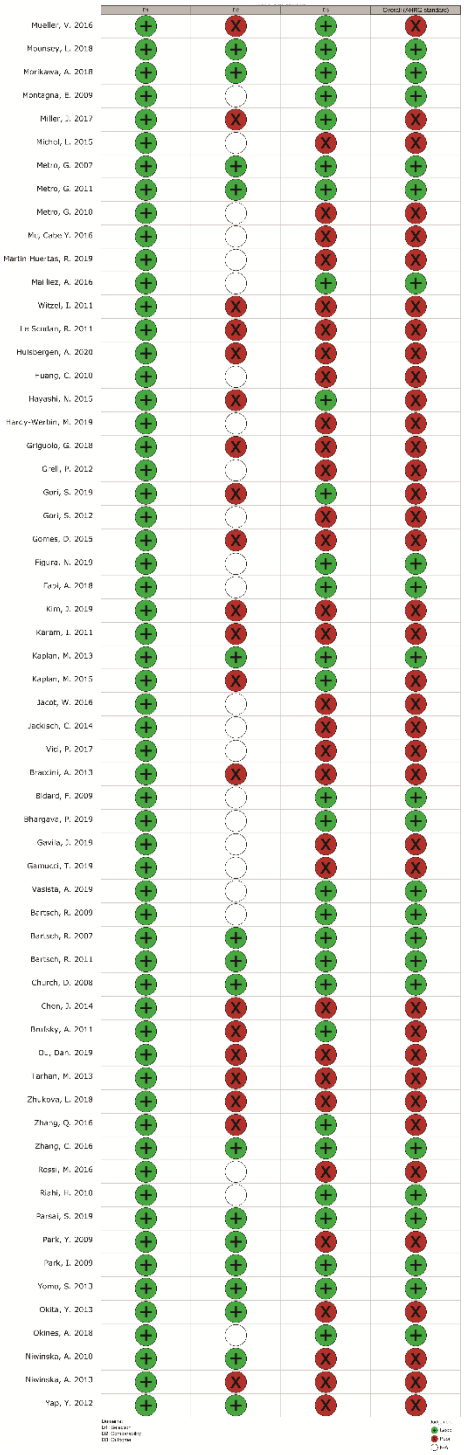


Figure S10. Risk of bias summary plot for observational studies. The Newcastle-Ottawa Scale for cohort studies (NOS) was employed to assess risk of bias in observational studies including prospective and retrospective cohort studies. The summary plot displays the distribution of overall and domain-specific risk of bias across individual studies. Figure generated with the R programming language(R, 2019, R: a language and environment for statistical computing.) and the R package robvis.(McGuinness LA (2019). "robvis: An R package and web application for visualising risk-of-bias assessments."
URL: https://github.com/mcguinlu/robvis .)

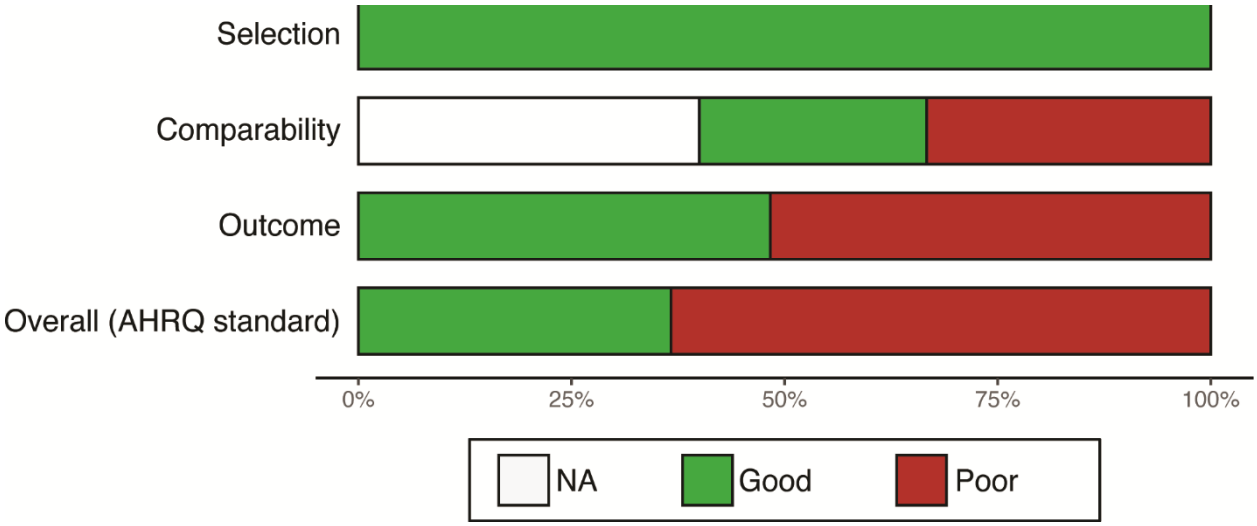
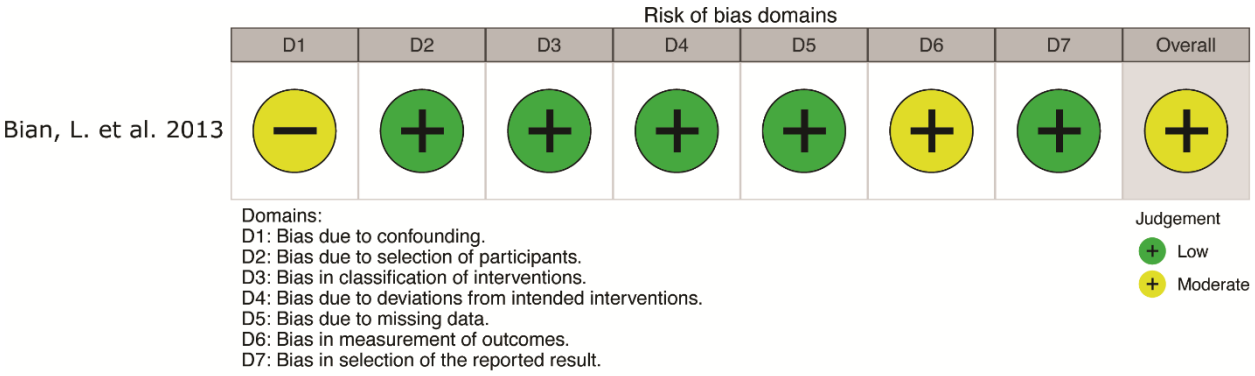


Figure S11. Traffic light plot for risk of bias in non-randomized controlled trials. The Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) tool was employed to assess risk of bias in non-randomized controlled trials. One study with this design was included from the literature search after application of eligibility criteria. The traffic light plot displays overall and domain-specific risk of bias. Figure generated with the R programming language{R, 2019, R: a language and environment for statistical computing.} and the R package robvis.(McGuinness LA (2019). "robvis: An R package and web application for visualising risk-of-bias assessments." URL: https://github.com/mcguinlu/robvis .)



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

2021-B-014

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der „*Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben*“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die Rezidivrate beim frühen, HER2-positiven Mammakarzinom ist in den letzten Jahren durch den konsequenten Einsatz von Anti-HER2-Antikörpern in der (neo)adjuvanten Therapie gesunken.

Für die Behandlung von Patienten, die zuvor mit zwei oder mehr Anti-HER2-basierten Therapien behandelt wurden, liegen in den deutschen und internationalen Leitlinien keine einheitlichen Therapieempfehlungen vor. Gründe sind zum einen die Heterogenität des Patientenkollektivs, zum andere das Fehlen direkt vergleichender Studien zwischen den wirksamen Therapiealternativen. In der Versorgung wird eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes empfohlen. Diese kann enthalten:

- (Trastuzumab Emtansin, falls vorher noch nicht eingesetzt)
- (Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaxel, falls vorher noch nicht eingesetzt, schwache Evidenz)
- (Trastuzumab + Aromatasehemmer, falls Hormonrezeptor-positiv und vorher noch nicht eingesetzt)
- Trastuzumab + Capecitabin oder
- Lapatinib + Capecitabin oder
- Lapatinib + Trastuzumab (Hormonrezeptor-negativ) oder
- Lapatinib + Vinorelbin oder
- Trastuzumab + Vinorelbin oder

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

- Trastuzumab + weitere Zytostatika
- Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin
- Trastuzumab Deruxtecan

Fragestellung

Der therapeutische Standard hat sich seit unseren letzten Stellungnahmen zu diesem Thema (Verfahren 2020-B-077 vom 13. Mai 2020) nicht grundlegend geändert, aber aktuell durch zwei neue Optionen erweitert.

Stand des Wissens

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 64 Jahren. Bei 15-20% der Mammakarzinome wird eine HER2-Genamplifikation, -Überexpression oder beides gefunden. Diese Patienten haben ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und eine ungünstige Prognose [1]. Die Rezidivrate ist in den letzten 20 Jahren durch den systematischen Einsatz des Anti-HER2-Antikörpers Trastuzumab in der neoadjuvanten und der adjuvanten, systemischen Therapie gesunken [2-4], seit 2018 zusätzlich durch den Anti-HER2-Antikörper Pertuzumab [5]. Eine weitere Verbesserung der Prognose kann durch den im September 2018 von der EMA zugelassenen und im Dezember 2019 in Deutschland eingeführten Pan-HER-Inhibitor Neratinib und das im November 2019 zugelassene Antikörper-Drug-Konjugat Trastuzumab Emtansin erreicht werden [6, 7].

Pertuzumab in Kombination mit Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel ist bereits seit längerem zugelassen bei Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben [8]. Alternativ werden *in praxi* Trastuzumab und Pertuzumab auch mit anderen Taxanen (nab-Paclitaxel und Paclitaxel) kombiniert [9]. Aufgrund des breiten Einsatzes

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

von Anti-HER2-Antikörpern in der (neo)adjuvanten Therapie wird dieses Patientenkollektiv jedoch zunehmend kleiner.

Nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und einem Taxan wird in der metastasierten Situation der Einsatz von Trastuzumab Emtansin empfohlen [10-14].

Für die weiteren Therapielinien gibt es keinen einheitlichen Behandlungsstandard. Weitere Faktoren als Grundlage der Behandlungsentscheidung sind die biologische Heterogenität, z. B. in Bezug auf den Hormonrezeptor (HR)-Status, die bereits bestehende und weiter zunehmende Heterogenität der Vorbehandlungen, relevante Komorbidität und Unverträglichkeiten vorheriger Therapien. Zumeist wird eine Fortführung der Behandlung mit Trastuzumab nach Progress und Kombination mit einem anderen Chemotherapeutikum empfohlen [11-14]. Dieses Behandlungsprinzip wurde erstmals in einer randomisierten Studie mit Capecitabin erfolgreich umgesetzt [15]. Die Daten zur Therapie von Patienten, die zuvor mit zwei oder mehr Anti-HER2-basierten Therapien behandelt wurden, können folgendermaßen zusammengefasst werden (in alphabetischer Reihenfolge):

<u>Lapatinib + Capecitabin</u>

Lapatinib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor von HER2 und EGFR, nur zugelassen in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Die Kombination mit Capecitabin wurde in mehreren Studien untersucht [16]. In der größten und qualitativ höchstwertigen Studie führte Lapatinib + Capecitabin gegenüber Capecitabin Monotherapie in der Zulassungsstudie mit 324 randomisierten Patienten zur Steigerung der Remissionsrate (22 vs 9%) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (8,4 vs 4,4 Monate; HR 0,49; $p<0,001$), nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [17]. Im direkten Vergleich war Lapatinib + Capecitabin der Therapie mit Trastuzumab Emtansin unterlegen, s. o. [9].

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

Lapatinib ist in Kombination mit Capecitabin zugelassen bei Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangener Therapie, die Anthrazykline und Taxane sowie in der metastasierten Situation Trastuzumab einschloss, progredient verläuft.

Lapatinib + Capecitabin ist mit einer hohen Rate an Diarrhoe und palmoplantarer Erythrodysästhesie (Hand-Fuß-Syndrom) belastet. Da dies die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt und Lapatinib + Capecitabin anderen Arzneimitteln in der Wirksamkeit nicht überlegen ist, wird diese Kombination nur zurückhaltend eingesetzt.

<u>Lapatinib + Trastuzumab</u>

Die Kombination von Lapatinib und Trastuzumab ist eine doppelte HER2-Blockade und stellt eine Chemotherapie-freie Kombination dar. Lapatinib + Trastuzumab führte gegenüber Lapatinib Monotherapie in der Zulassungsstudie mit 291 randomisierten Patienten zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (11,1 vs 8,1 Wochen; HR 0,73; p=0,008) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (14,0 vs 9,5 Monate; HR 0,74; p=0.026) nicht zur Steigerung der Remissionsrate. In der Subgruppe der Patienten mit ER+ Mammakarzinom war der Unterschied in der Überlebenszeit nicht signifikant (12 vs 11,2 Monate) [18, 19].

Lapatinib ist zugelassen in Kombination mit Trastuzumab bei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer metastasierter Erkrankung, die nach vorangegangene(r/n) Trastuzumab-Therapie(n) in Kombination mit Chemotherapie progredient verläuft.

<u>Lapatinib + Vinorelbin</u>

Lapatinib + Vinorelbin ist eine weitere Option für die Kombination mit einem Zytostatikum. In der offenen Studie VITAL mit 112 Patienten in einem 2:1 Design führte Lapatinib + Vinorelbin gegenüber Lapatinib + Capecitabin zu einer vergleichbaren progressionsfreien (6,2 Monate in beiden Armen) und Gesamtüberlebenszeit (23,3 vs 20,3 Monate) [20].

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

Trastuzumab + Capecitabin

Die Wirksamkeit von Trastuzumab + Capecitabin ist in mehreren Studien untersucht worden. In der German Breast Group 26/breast International Group 03-05 Study wurden 156 Patienten mit Progress unter Trastuzumab randomisiert zwischen Trastuzumab + Capecitabin versus Fortsetzung der Trastuzumab-Monotherapie (Treatment Beyond Progression). Dabei führte Trastuzumab + Capecitabin zu einer Steigerung der Remissionsrate (48,1 vs 27,0%) und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 8,2 vs 5,6 Monate; HR 0,69; p=0,338), nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [15].

Die Ergebnisse und die gute Verträglichkeit haben die Kombination Trastuzumab + Capecitabin als einen Kontrollarm in randomisierten Studien zu neuen Arzneimitteln beim fortgeschrittenen, HER2+ Mammakarzinom etabliert.

Dazu gehört die CEREBEL-Studie mit 540 Patienten. Sie untersuchte den Einfluss von Lapatinib + Capecitabin auf die Rate von ZNS-Metastasen, verglichen mit Trastuzumab + Capecitabin. In der Auswertung der sekundären Studienendpunkte zeigten sich für Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Lapatinib + Capecitabin ein längeres progressionsfreies Überleben (Median 8,1 vs 6,6 Monate; HR 1,30) und eine längere Gesamtüberlebenszeit (Median 27,3 vs 22,7 Monate; HR 1,34). Bei vorbehandelten Patienten war der PFS-Unterschied allerdings nicht signifikant [21].

Trastuzumab Emtansin (T-DM1)

Das Antikörper-Konjugat Trastuzumab Emtansin ist eine Option bei Patienten, die vorher nicht mit T-DM1 behandelt worden waren. In der Zulassungsstudie mit 991 Patienten führte Trastuzumab Emtansin gegenüber Lapatinib + Capecitabin zur Steigerung der Remissionsrate (43,6 vs 30,8%), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (9,4 vs 6,4 Monate; Hazard Ratio 0,65; p <0,001), zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (29,9 vs 25,9 Monate; Hazard Ratio 0,75; KI 0,64-0,88) und zur Erniedrigung der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 (48 vs 60%).

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

In der Zulassungsstudie EMILIA hatten 39% der eingeschlossenen Patienten >1 Chemotherapie und 84% der eingeschlossenen Patienten Trastuzumab im frühen Krankheitsstadium, im metastasierten Stadium oder in beiden Situationen erhalten [10].

Tucatinib

Seit Januar 2021 ist Tucatinib beim HER2+, fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom nach ≥2 Vortherapien zugelassen. In der randomisierten Phase III Studie HER2CLIMB mit 612 Patientinnen führte Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabin gegenüber Trastuzumab + Capecitabin zu einer Steigerung der Remissionsrate (40,6 vs 22,8%), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (7,8 vs 5,6 Monate; HR 0,54; p<0,001) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (21,9 vs 17,4 Monate; HR 0,66; p=0,005). Tucatinib hat eine hohe Wirksamkeit auch bei ZNS-Metastasen [31].

Trastuzumab Dexuctecan

Ein weiteres, seit Januar 2021 für die EU zugelassenes Antikörper-Konjugat ist Trastuzumab Deruxtecan. Hier wurde ein Topoisomerase-I-Inhibitor an den Anti-HER2-Antikörper gekoppelt. Basis der Zulassung war ein Arm der DESTINY-Studie. In die Studie Phase II Studie wurden Patientinnen mit HER2+ metastasiertem Mammakarzinom nach Vortherapie mit Trastuzumab Emtansin aufgenommen. Eine Remission wurde bei 112 der 184 Patientinnen erzielt (60%) [32]. Die Remissionen waren nachhaltig. Nach längerer Nachbeobachtungszeit lag die mediane Remissionsdauer bei 20,8 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben bei 19,4 Monaten und die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 24,6 Monaten [33].

Wirksame Substanzen und Kombinationen aus der Erstlinientherapie

Weitere wirksame Kombinationen wurden in Studien zur Erstlinientherapie des HER2+, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms etabliert, aber auch in späteren Therapielinien

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

eingesetzt. Dazu gehören die Kombination von Trastuzumab mit Carboplatin [22], mit Taxanen [23] und mit Vinorelbin [24].

Auch die duale Rezeptorblockade mit Trastuzumab + Pertuzumab ist eine Option, die in Leitlinien aufgeführt wird. In der CLEOPATRA-Studie an 808 Patienten zur Erstlinientherapie des HER2-positivem, metastasiertem Mammakarzinoms führte die Hinzunahme von Pertuzumab zu Trastuzumab und Docetaxel zur Steigerung der Remissionsrate (80,2 vs 69,3%), zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (18,7 vs 12,4 Monate; HR 0,68; p<0,001) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (56,5 vs 40,8 Monate; HR 0,68; p<0,001) [8, 25].

Weitere, für die Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms zugelassene Zytostatika wie (liposomale) Anthrazykline [26] und Eribulin [27, 28] werden in der individuellen Behandlungssituation allein oder in Kombination mit Trastuzumab eingesetzt.

Bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-positivem Mammakarzinom ist Trastuzumab in Kombination mit einer endokrinen Therapie zugelassen. In der TAnDEM Studie wurde die Wirksamkeit von Trastuzumab + Aromataseinhibitor untersucht, je 104 Patienten in jedem Arm. Trastuzumab + Anastrozol führte gegenüber Anastrozol Monotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des medianen PFS um 2,4 Monate (Hazard Ratio 0,63; 95%-KI: 0,47-0,84) [29].

Diese Vielfalt der Optionen spiegelt sich in Registerdaten der deutschen Versorgungslandschaft wider [30].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „*Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben*“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja.

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

Weitere Faktoren als Grundlage der Behandlungsentscheidung sind die biologische Heterogenität, z. B. in Bezug auf den Hormonrezeptor (HR)-Status, die bereits bestehende und weiter zunehmende Heterogenität der Vorbehandlungen, relevante Komorbidität, Unverträglichkeiten vorheriger Therapien, das Toxizitätsprofil und Patientenpräferenz berücksichtigt. Die unterschiedlichen Behandlungsentscheidungen sind im Vorschlag einer Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes abgebildet.

Referenzen

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al.: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 235:177–182, 1987. DOI: 10.1126/science.3798106
2. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al.: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353:1659–1672, 2005. DOI: 10.1056/NEJMoa052306
3. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al.: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353:1673–1684, 2005. DOI: 10.1056/NEJMoa052122
4. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al.: Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 365:1273–1283, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa0910383
5. Minckwitz G von, Procter M, Azambuja E de et al.: Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 377:122–131, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1703643
6. Minckwitz G von, Huang C, Mano MS et al.: Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 380:617–628, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
7. Chan A, Delaloge S, Holmes FA et al.: Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind,

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 17:367–377, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00551-3

8. Baselga J, Cortes J, Kim S et al.: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 366:109–119, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1113216
9. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al.: Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). Ann Oncol 30: 766-773, 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdz061
10. Verma S, Miles D, Gianni L et al.: Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 367:1783–1791, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124
11. AWMF (2020) Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". Registernummer 032-045OL. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLl_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf. Zugegriffen: 05. März 2020
12. Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2018. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau
13. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ et al.: Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline, Bd 19, United States
14. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al.: 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol 29:1634–1657, 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdy192
15. Minckwitz G von, Du Bois A, Schmidt M et al.: Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol 27:1999–2006, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6618

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

16. Madden R, Kosari S, Peterson GM et al.: Lapatinib Plus Capecitabine in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review. Int J Clin Pharmacol Ther 56:72-80, 2018. DOI: 10.5414/CP203123
17. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al.: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 355:2733–2743, 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa064320
18. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al.: Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 28:1124–1130, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.4437
19. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al.: Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. J Clin Oncol 30:2585–2592, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6725
20. Janni W, Sarosiek T, Karaszewska B et al.: Final overall survival analysis of a phase II trial evaluating vinorelbine and lapatinib in women with ErbB2 overexpressing metastatic breast cancer. Breast 24:769–773, 2015. DOI: 10.1016/j.breast.2015.08.005
21. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B et al.: CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 33:1564–1573, 2015. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.1794
22. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L et al.: Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 24:2786–2792, 2006. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.1764
23. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K et al.: Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. J Clin Oncol 29:264–271, 2011. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.8213

24. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK et al.: 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, 2003. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.018
25. Swain SM, Baselga J, Kim S et al.: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med 372:724–734, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513
26. Baselga J, Manikhas A, Cortes J et al.: Phase III trial of nonpegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and paclitaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. Ann Oncol 25:592–598, 2014. DOI: 10.1093/annonc/mdt543
27. Lutrino ES, Orlando L, Febbraro A et al.: Eribulin plus trastuzumab in pretreated HER2-positive advanced breast cancer patients: safety and efficacy. An Italian experience. Tumori:300891619887225, 2019. DOI: 10.1177/0300891619887225
28. Sakaguchi K, Nakatsukasa K, Koyama H et al.: Phase II Clinical Trial of First-line Eribulin Plus Trastuzumab for Advanced or Recurrent HER2-positive Breast Cancer. Anticancer Res 38:4073–4081, 2018. DOI: 10.21873/anticanres.12697
29. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR et al.: Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol 27: 5529-5537, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6847
30. Lux MP, Nabieva N, Hartkopf AD et al.: Therapy Landscape in Patients With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Data From the PRAEGNANT Real-World Breast Cancer Registry. Cancers (Basel). 2018 Dec 21;11(1). pii: E10. DOI: 10.3390/cancers11010010

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

zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben

31. Murthy RK, Loi S, Okines A et al.: Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 382:597-609, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609
32. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al.: Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. N Eng J Med 382:601-621, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510
33. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al.: Updated results from DESTINY-Breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive metastatic breast cancer. Presented at: 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11; 2020; Virtual. Poster PD3-06. https://bit.ly/3m7rDoV