

**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: 2022-B-254 Trastuzumab-Deruxtecan

Stand: Dezember 2022

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

Trastuzumab-Deruxtecan

[zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-niedrigen Brustkrebses]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

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

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

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

Strahlentherapie

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

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

- Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015
- Olaparib: Beschluss vom 16. Januar 2020
- Sacituzumab Govitecan: Beschluss vom 19. Mai 2022
- Talazoparib: Beschluss vom 20. November 2020

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

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

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

- Protonentherapie bei Hirnmetastasen
- Protonentherapie beim Mammakarzinom

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trastuzumab Deruxtecan L01FD04 Enhertu®	Anwendungsgebiet laut Fachinformation: Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist
Zytostatika	
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Capecitabin L01BC06 generisch	<ul style="list-style-type: none"> in Kombination mit Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1) zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	<p>Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:</p> <p>Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms <p>Endoxan überzogene Tabletten:</p> <ul style="list-style-type: none"> Palliative Therapie des metastasierten Mammakarzinoms <p>[...]</p>
Docetaxel L01CD02	<i>Brustkrebs</i> – [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

TAXOTERE®	<ul style="list-style-type: none"> – Die Docetaxel-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben. – Docetaxel ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. – [...]
Doxorubicin L01DB01 generisch	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mammakarzinom – [...] <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Caelyx®	<p>Caelyx ist indiziert: Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko.</p>
Epirubicin L01DB03 generisch	<p>Epirubicin wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mammakarzinom,
Eribulin L01XX41 Halaven®	<p>Halaven ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die 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.</p>
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	<p>Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.</p>

Methotrexat L01BA01 generisch	Mammakarzinome: – 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 Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: – fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom
Mitoxantron L01DB07 generisch	– ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms
Paclitaxel L01CD01 generisch	Als Monotherapie ist Paclitaxel indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei Patientinnen, bei denen eine Standardtherapie mit Anthracyclinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthracyclin nicht angezeigt ist.
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat TEVA®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: – rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)
Vincristin L01CA02 Vincristin-TEVA®	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: – soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom [...].
Vinorelbin L01CA04 Navelbine®	Behandlung – als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.

PARP-Inhibitoren	
Olaparib L01XX46 Lynparza®	<i>Mammakarzinom</i> Lynparza wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein. [...]
Talazoparib L01XX60 Talzenna®	Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.
Antikörper	
Sacituzumab govitecan L01FX17 Trodelvy®	Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (metastatic Triple-Negative Breast Cancer, mTNBC) indiziert, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-254 (Trastuzumab Deruxtecan)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. November 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	8
3.3 Leitlinien.....	17
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	32
Referenzen	35

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAP	capecitabine
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ERI	eribulin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Gemcitabine and carboplatin
GEM	gemcitabine
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IXA	ixabepilone
KI	Konfidenzintervall
LABC	locally advanced breast cancer
LoE	Level of Evidence
MBC	metastatic breast cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PC	Paclitaxel
PCT	Physician's choice of chemotherapy
PFS	Progression-free survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNBC	triple-negative breast cancer
TPC	treatment by physician's choice
TRIP	Turn Research into Practice Database
UTI	utidelone
VIN	vinorelbine
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Als Monotherapie angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.10.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 3159 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen 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 15 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Taylor AM et al., 2021 [12].

PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer.

Fragestellung

To assess the effects of PARP inhibitors for patients with locally advanced or metastatic breast cancer.

Methodik

Population:

- Patients with locally advanced or metastatic breast cancer.

Intervention/Komparator:

- The intervention was the use of PARP inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer treatment. The comparator involved treatment with chemotherapy without PARP inhibitors.
 - chemotherapy in combination with PARP inhibitors, compared to the same chemotherapy without PARP inhibitors;
 - treatment with PARP inhibitors, compared to treatment with other chemotherapy

Endpunkte:

- Primary outcomes: overall survival (OS), defined as the length of time from randomisation to death from any cause.
- Secondary outcomes: Progression-free survival (PFS), Disease progression, Quality of life (QoL), Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- 08/2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's 'Risk of bias' tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 49 articles for qualitative synthesis,
- 5 RCTs for the quantitative synthesis (meta-analysis)

Charakteristika der Population:

Qualität der Studien:

- Risk of bias was predominately low to unclear across all studies except in regards to performance bias (3/5 high risk) and detection bias for the outcomes of quality of life (2/2 high risk) and reporting of adverse events (3/5 high risk).

Studienergebnisse:

- Overall survival
 - there may be a small advantage in overall survival (HR 0.87, 95% CI 0.76 to 1.00; 4 studies; 1435 patients; high-certainty evidence)
- PFS
 - PARP inhibitors offer an improvement in PFS in locally advanced/metastatic HER2-negative, BRCA germline mutated breast cancer patients (HR 0.63, 95% CI 0.56 to 0.71; 5 studies; 1474 patients; high-certainty evidence).
 - There was no statistical heterogeneity for these outcomes.
 - Subgroup analyses for PFS outcomes based on trial level data were performed for triple-negative breast cancer, hormonepositive and/or HER2-positive breast cancer, BRCA1 and BRCA2 germline mutations, and patients who had received prior chemotherapy for advanced breast cancer or not.
 - The subgroup analyses showed a persistent PFS benefit regardless of the subgroup chosen.
- Quality of life
 - Two studies (EMBRACA and OLYMPIAD) reported quality of life outcomes so this was not amenable to meta-analysis.
- Adverse events
 - All five trials reported on adverse events (BROCADE 2; BROCADE 3; EMBRACA; Kummar 2016; OLYMPIAD).
 - Pooled analysis of a sample size of 1443 patients showed likely little to no difference in rates of grade 3 or higher adverse events (59.4% for PARPi arm vs 64.5% for non-PARPi arm, RR 0.98, 95% CI 0.91 to 1.04, P = 0.47; moderate-certainty evidence).
 - significant statistical heterogeneity was present ($I^2 = 73\%$, P = 0.005).

Summary of findings 1. PARPI-containing regimen compared to non-PARPI regimen for locally advanced or metastatic breast cancer

PARPI-containing regimen compared to non-PARPI regimen for locally advanced or metastatic breast cancer

Patient or population: locally advanced or metastatic breast cancer

Setting:

Intervention: PARPI-containing regimen

Comparison: non-PARPI regimen

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with non-PARPI regimen	Risk with PARPI-containing regimen				
Overall Survival** follow up: 24 months	Study population		HR 0.84 (0.76 to 1.00)	1435 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH 1 2 3 4	
	550 per 1,000	497 per 1,000 (446 to 550)				
Progression Free Survival** follow up: 12 months	Study population		HR 0.63 (0.56 to 0.71)	1474 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH 1 3 5 6	
	625 per 1,000	461 per 1,000 (423 to 502)				
Response Rate	Study population		RR 1.39 (1.24 to 1.54)	1185 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ LOW 1 3 6 7	
	489 per 1,000	695 per 1,000 (636 to 749)				
Grade ≥3 AEs	Study population		RR 0.98 (0.91 to 1.04)	1443 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE 1 3 8 9	
	645 per 1,000	620 per 1,000 (555 to 684)				

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

** Given i) overall survival and progression-free survival are continuous endpoints in clinical practice but ii) that continuous measures are not easily quantifiable (even if the HR is available), we opted to estimate the percentage of patients with this outcome (e.g. death) at a predefined time interval to practically estimate the size of treatment benefit for readers. We extrapolated this information from Kaplan-Meier curves from the included studies. We started with the OS at 2 years, then subtracted this from 1 to arrive at incidence of death at 2 years and similarly for PFS at 1 year (BROCADE 2; BROCADE 3; EMBRACA; Kummer 2016; OLYMPIAD).

CI: Confidence interval; HR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹ All studies mostly graded as low to unclear risk of bias. This is based on the scores from each domain including 3/5 studies which had high risk of bias in terms of performance bias due to being open-label. Also, detection bias for adverse events (3/5 studies) were judged as having high risk of bias. Overall, judged as unclear but not serious risk of bias.

² I²=0%, indicating low heterogeneity.

³ No indirectness present.

⁴ 95% CI did not extend past HR of 1.0 and the total number of patients exceeded 400.

⁵ I²=2%, indicating low heterogeneity.

⁶ 95% CI excluded a HR of 1.0 and the total number of events exceeded 400.

⁷ Significant heterogeneity (I²=90%) without an obvious clinical explanation arising from differences in included trials.

⁸ Significant heterogeneity (I²=73%).

⁹ 95% CI crosses both 1 (the point of no effect) and 0.75 (the point of significantly reduced toxicity)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In people with locally advanced or metastatic HER2-negative, BRCA germline mutated breast cancer, PARP inhibitors offer an improvement in progression-free survival, and likely improve overall survival and tumour response rates. This systematic review provides evidence supporting the use of PARP inhibitors as part of the therapeutic strategy for breast cancer patients in this subgroup. The toxicity profile for PARP inhibitors is probably no worse than chemotherapy but more information is required regarding quality of life outcomes, highlighting the importance of collecting such data in future studies. Future studies should also be powered to detect clinically important differences in overall survival and could focus on the role of PARP inhibitors in other relevant breast cancer populations, including HER2-positive, BRCA-negative/homologous recombination repair-deficient and Programmed Death-Ligand 1 (PDL1) positive.

3.2 Systematische Reviews

Yan F et al., 2021 [14].

PARP inhibitor treatment of advanced breast cancer beyond the BRCA-mutated type: a meta-analysis.

Fragestellung

We conducted this meta-analysis to compare the efficacy and safety of PARP inhibitors with or without chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced breast cancer

Methodik

Population:

- Patients with advanced breast cancer

Intervention:

- PARP inhibitor, either as monotherapy or in combination with chemotherapy

Komparator:

- chemotherapy

Endpunkte:

- overall response (complete response and partial response), PFS, OS and toxicities

Recherche/Suchzeitraum:

- The PubMed, Embase and Web of Science databases were comprehensively searched for eligible studies from database inception to 13 November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- The methodological quality of each study was estimated using a 12-item scale addressing the following: adequate randomization, allocation concealment, patient blinded, care provider blinded, outcome assessor blinded, acceptable drop-out rate, intention-to-treat analysis, avoidance of selective reporting, similarity of baseline, similar or avoided cofactor, patient compliance and similarity of timing

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of the studies included in the meta-analysis.							
Study	Year	Interval time	Trial phase	Patient characteristics	Previous lines of cytotoxic chemotherapy	Regimen	Patients (n)
Diéras	2020	2014.07–2018.01	III	Metastatic or locally advanced, unresectable breast cancer; HER2-negative; germline <i>BRCA1/2</i> mutation; ECOG PS score 0–2	≤2	Veliparib + PC	337
						Placebo + PC	172
Litton	2018	2013.10–2017.04	III	Locally advanced or metastatic breast cancer; HER2-negative; germline <i>BRCA1/2</i> mutation; ECOG PS score 0–2	≤3	Talazoparib	287
						PCT	144
Han	2018	2012.01–2015.04	II	Locally recurrent or metastatic breast cancer; germline <i>BRCA1/2</i> mutation; ECOG PS score 0–2	≤2	Veliparib + PC	97
						Placebo + PC	99
Robson	2017	2014.08–2015.11	III	Metastatic breast cancer; HER2-negative; germline <i>BRCA1/2</i> mutation; ECOG PS score 0–1	≤2	Olaparib	205
						PCT	97
O'Shaughnessy	2014	2009.07–2010.03	III	Metastatic or locally recurrent; triple negative; ECOG PS score 0–1	≤2	Iniparib + GC	261
						GC	258
O'Shaughnessy	2011	2007.10–2009.03	II	Metastatic; triple negative; ECOG PS score 0–1	≤2	Iniparib + GC	61
						GC	62

Qualität der Studien:

Table 2. Methodological quality of the included studies based on the 12-item scoring system.													
Author	Randomized adequately ¹	Allocation concealed	Patient blinded	Care provider blinded	Outcome assessor blinded	Acceptable drop-out rate ²	ITT analysis ³	Avoided selective reporting	Similar baseline	Similar or avoided cofactor	Patient compliance ⁴	Similar timing	Quality ⁵
Diéras V	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Litton JK	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Han HS	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
Robson M	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
O'Shaughnessy J (2014)	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High
O'Shaughnessy J (2011)	Yes	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	High

¹ Only if the method of sequence made was explicitly introduced could get a 'yes'; sequences generated by 'dates of admission' or 'patients number' received a 'no'.
² Drop-out rate <20% could get a 'yes', otherwise 'no'.
³ Only a 'yes' if all randomized participants were analyzed in the group they were allocated to.
⁴ If >75% patients wore respective devices for at least 3 weeks, 'yes'; otherwise 'no'.
⁵ >7 'yes' items means 'high'; 5–7 means 'moderate'; ≤4 means 'low'.
 ITT: Intention to treat.

Studienergebnisse:

- ORR of PARP inhibitor contained regimens versus chemotherapy alone

- All included studies reported the difference in ORR between the experimental and control groups. There was significant heterogeneity ($I^2 = 82\%$; $p < 0.0001$), and the random effects model was used for statistical analysis. The pooled analysis showed that the experimental group had a significantly higher ORR than the control group (OR: 2.14; 95% CI: 1.27–3.61; $p = 0.004$)

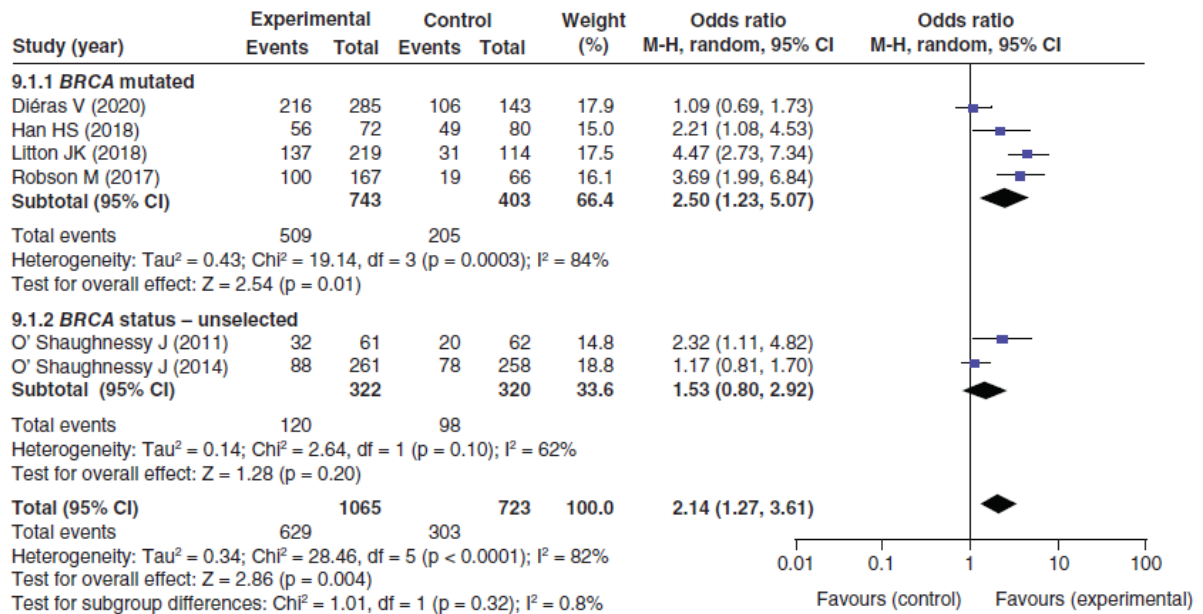


Figure 2. Forest plot of objective response rate comparison between the two groups.

- PFS of PARP inhibitor-containing regimens versus chemotherapy alone
 - All six studies reported the information of HR for PFS. Heterogeneity among the studies was not statistically significant ($I^2 = 28\%$; $p = 0.23$), and the fixed effects model was used for statistical analysis. PFS was significantly longer for patients in the experimental group than in the control group (HR: 0.68; 95% CI: 0.61–0.76; $p < 0.00001$)

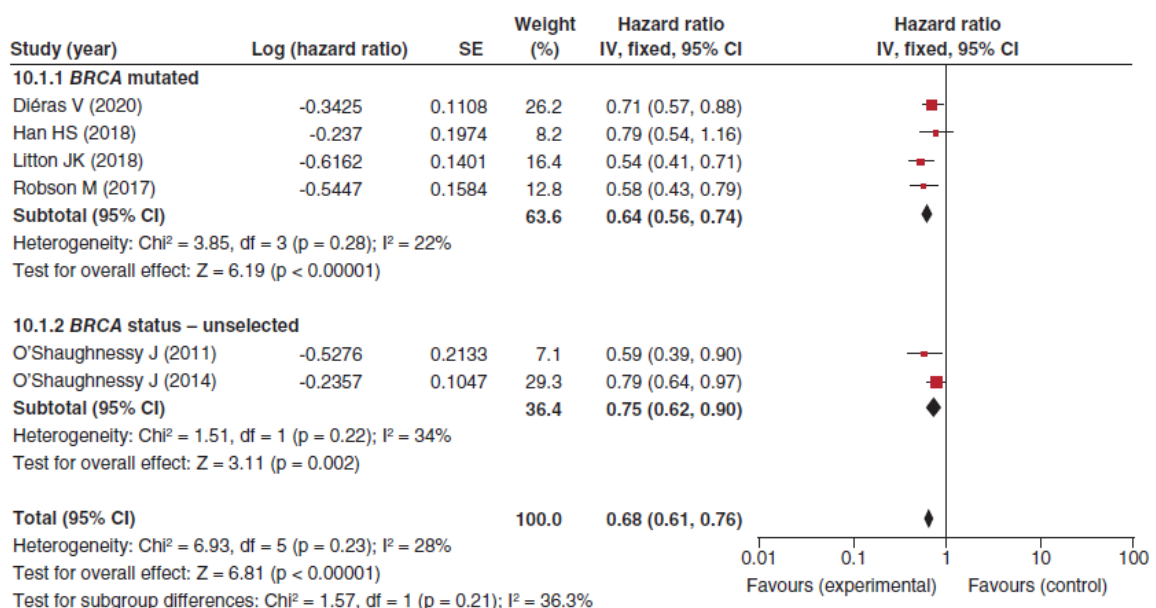


Figure 3. Forest plot of progression-free survival comparison between the two groups.

- OS of PARP inhibitor-containing regimens versus chemotherapy alone
 - All six studies reported the information of HR for OS. Heterogeneity among the studies was not statistically significant ($I^2 = 0\%$; $p = 0.003$), and the fixed effects model was used for statistical analysis. OS was significantly longer for patients in the experimental group than in the control group (HR: 0.83; 95% CI: 0.74–0.94; $p < 0.00001$)

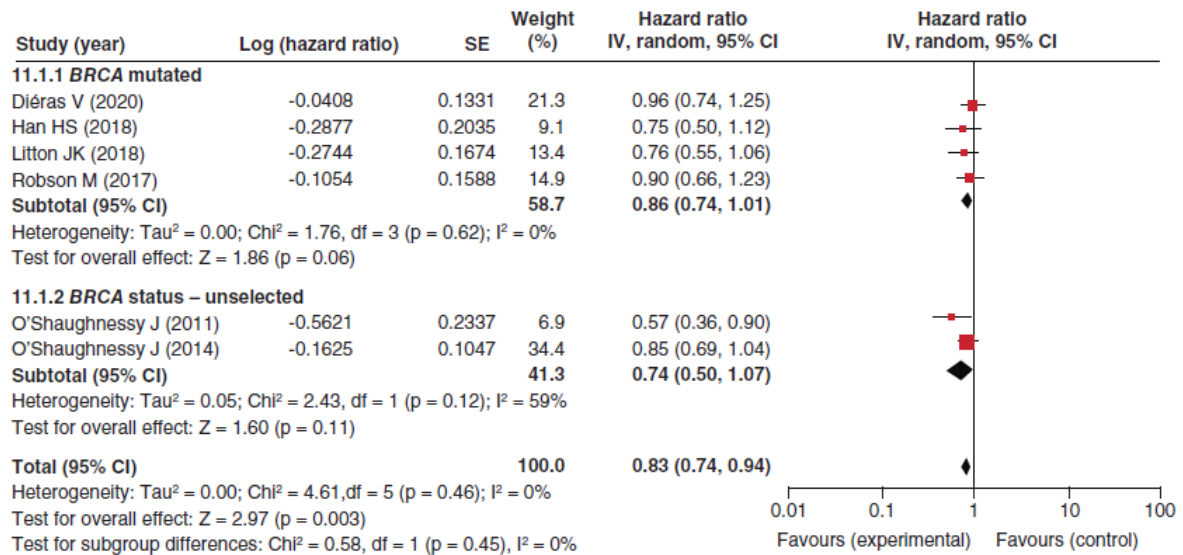


Figure 4. Forest plot of overall survival comparison between the two groups.

Adverse events	Events in experimental group (n)/total patients	Events in control group (n)/total patients	Heterogeneity I^2 (%)	Effects model	Odds ratio (95% CI)	p-value
Anemia	364/1232	157/787	88	Random	1.95 (0.92–4.11)	0.08
Neutropenia	598/1232	430/787	80	Random	0.78 (0.48–1.25)	0.30
Thrombocytopenia	300/1027	149/696	53	Fixed	1.67 (1.32–2.11)	<0.0001
Leukopenia	187/1232	121/787	23	Random	0.97 (0.71–1.33)	0.86

Adverse events	Events in experimental group/total patients	Events in control group/total patients	Heterogeneity I^2 (%)	Effects model	Odds ratio (95% CI)	p-value
Fatigue	65/1232	42/787	49	Fixed	1.15 (0.76–1.73)	0.50
Nausea	28/1232	21/787	0	Fixed	0.84 (0.47–1.50)	0.56
Headache	20/1175	10/728	0	Fixed	1.29 (0.61–2.73)	0.50
Vomiting	29/1232	11/787	0	Fixed	1.62 (0.81–3.24)	0.17
Diarrhea	30/1232	22/787	51	Random	0.85 (0.32–2.24)	0.74
Decreased appetite	6/715	2/393	0	Fixed	1.49 (0.31–7.04)	0.62
Back pain	16/715	6/393	0	Fixed	1.46 (0.55–3.84)	0.45
Dyspnea	29/1027	19/696	0	Fixed	1.20 (0.66–2.15)	0.50
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	16/827	13/388	52	Random	0.37 (0.07–1.77)	0.21

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of our meta-analysis show that PARP inhibitors, either combined with chemotherapy or as a single agent, are effective for advanced breast cancer with BRCA mutations. Advanced TNBC with BRCA status unselected can also benefit from regimens containing PARP inhibitors. Attention should be focused on the grade ≥ 3 hematologic

events of anemia and thrombocytopenia during treatment with regimens containing PARP inhibitors.

Kommentare zum Review

Zugelassen sind nur Olaparib und Talazoparib, die in den Studien von Litton und Robson untersucht wurden. Die Einzelstudien von Litton und Robson zeigten statistisch signifikante positive Effekte zugunsten der von Olaparib bzw. Talazoparib im Hinblick auf PFS und ORR, jedoch nur für BRCA positive Patientinnen (für BRCA negative Patientinnen liegen keine Ergebnisse vor). Für OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Einzelstudien.

Reviews mit vergleichbarer Fragestellung und Methodik und vergleichbaren Ergebnissen:

- Desnoyers A et al., 2022 [3]. Associations with response to Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) inhibitors in patients with metastatic breast cancer.
- Chang XF et al., 2021 [1]. Evaluation of efficacy and safety of PARP inhibitors in breast cancer: A systematic review and meta-analysis.
- Liu X et al., 2021 [7]. Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.
- Shao F et al., 2021 [10]. PARP inhibitors in breast and ovarian cancer with BRCA mutations: a meta-analysis of survival.
- Sun X et al., 2021 [11]. Efficacy and safety of PARP inhibitors in patients with BRCA-mutated advanced breast cancer: A meta-analysis and systematic review.
- Chen Z et al., 2021 [2]. Deep exploration of PARP inhibitors in breast cancer: monotherapy and combination therapy.
- Wang J et al., 2020 [13]. Comparative efficacy, safety, and acceptability of single-agent poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in BRCA-mutated HER2-negative metastatic or advanced breast cancer: a network meta-analysis.
 - In dieser Studie wurden nur Olaparib und Talazoparib untersucht und auch in Form einer Netzwerkmetaanalyse (NMA) verglichen. Es ist unklar, ob die Studien tatsächlich die Anforderungen der Ähnlichkeitsannahme für eine NMA erfüllen, da nicht genügend Informationen zu den Patientencharakteristika vorliegen und die Kontrollmedikation in den beiden Studien offenbar nicht gleich war. In der NMA zeigte sich kein Unterschied zwischen Olaparib und Talazoparib in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit.

Zhao Q et al., 2021 [15].

Network meta-analysis of eribulin versus other chemotherapies used as second- or later-line treatment in locally advanced or metastatic breast cancer

Fragestellung

A systematic literature review (SLR) was conducted to identify and synthesize available randomized controlled trial (RCT) evidence on the efficacy and safety of ChTs used in patients who have received one or more previous systemic therapies in the LABC/MBC setting. Bayesian network meta-analysis (NMA) was then used to compare the relative efficacy and safety of ERI as a 2 L+ treatment for LABC/MBC versus other ChTs in the overall population and in subgroups of triple negative breast cancer (TNBC) and HR-positive/HER2-negative populations.

Methodik

Population:

- Patients with LABC or MBC who had received at least one prior therapy
 - LABC or MBC defined as stage IV, any T, and N, M1a
 - Target populations were HER2-negative or TNBC, but HER2-positive populations were also included

Intervention:

- Eribulin mesylate (Halaven®) (ERI)

Komparator:

- BSC, placebo, or all therapies listed as monotherapy or in combination with other treatments
- Carboplatin (Paraplatin®)
- Cisplatin (Platinol®; Platinol®-AQ)
- Cyclophosphamide (Cytoxan®; Neosar®)
- Doxorubicin (Adriamycin®; Rubex®)
- Doxorubicin liposomal (Doxil®)
- Epirubicin (Ellence®)
- Capecitabine (Xeloda®) (CAP)
- Fluorouracil (Acrucil®)
- Gemcitabine (Gemzar®) (GEM)
- Methotrexate (amethopterin)
- Docetaxel (Taxotere®)
- Ixabepilone (Ixempra®) (IXA)
- Paclitaxel (Taxol®; Onxal™)
- Protein-bound paclitaxel (Abraxane®)
- Vinorelbine (Navelbine®) (VIN)
- TPC: use of TPC involved administration of any single-agent chemotherapy, hormonal, or biological treatment approved for the treatment of cancer administered according to local practice, radiotherapy, or as symptomatic treatment alone.

Endpunkte:

- Efficacy: OS, PFS, response (including ORR, CR, PR, SD, PD)
- Safety: AEs, SAEs, discontinuation, and death

Recherche/Suchzeitraum:

- peer-reviewed RCTs published from 1 January 2007 to 22 March 2019 in Embase, MEDLINE (via PubMed), and the Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of RCTs was assessed using the Centre for Reviews and Dissemination tool according to the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guide to the Methods of Technology Appraisal

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 4494 patients were included in the seven trials. All patients had LABC or MBC and had received prior treatment with anthracyclines and taxanes.

Charakteristika der Population:

- Two trials enrolled metastatic patients only [19, 25] and the remainder enrolled a mix of metastatic and locally advanced patients.
- The frequency of treatments evaluated as monotherapy or combination therapy in the seven RCTs included in the NMA were CAP (five studies), ERI (three studies), **IXA (three studies)**, **GEM (one study)**, **UTI (one study)**, VIN (one study), and TPC (one study).

Table 2 Overview of Study Characteristics of Trials Included in the NMA

Trial	Brief Patient Description	RCT Design	Treatments	N Randomized	Objectives
Study 301 NCT00337103 Kaufman 2015 [12] Twelves 2016 [13] Cortes 2015 [14] Pivot 2018 [15]	Women with MBC who had received prior anthracycline- and taxane-based therapy	Phase III Open-label	1) ERI 2) CAP	1102	To compare ERI with CAP in patients with LABC or MBC.
EMBRACE NCT00388726 Cortes 2011 [16] Twelves 2015 [17] Cardoso 2011 [18]	Women with heavily pre-treated (third line to fifth line) locally recurrent or MBC	Phase III Open-label	1) ERI 2) TPC: 25% VIN, 19% GEM, 18% CAP, 15% taxanes, 10% anthracyclines, 10% other chemo, 4% hormonal therapy	1102	To compare OS of women with heavily pre-treated MBC receiving ERI or real-life treatment choices.
Pallis, 2012 [19] NCT00431106	Women with MBC, pre-treated and/or resistant to anthracyclines and taxanes	Phase III Blinding NR	1) CAP 2) VIN + GEM	172	To demonstrate superiority of combination treatment in terms of PFS.
Vahdat, 2013 [20] NCT00879086	Women with locally recurrent or MBC who had received prior taxane therapy, at least one prior cytotoxic chemotherapy for advanced disease, and progressed during last anti-cancer treatment	Phase II Open-label	1) ERI 2) IXA	104	To assess the incidence of neuropathy.
CA163-046 NCT00803071 Thomas, 2007 [21] Hortobagyi, 2010 [22] Rugo 2018 [23]	Women with LABC or MBC, pre-treated with or resistant to anthracyclines and taxanes	Phase III Open-label	1) IXA + CAP 2) CAP	752	To describe the results of OS from the CA163-046 phase III study.
CA163-048 NCT0082433 Sparano 2010 [24] Rugo 2018 [23]	Women previously treated with an anthracycline- and taxane-containing regimen	Phase III Open-label	1) IXA + CAP 2) CAP	1221	To assess whether the combination improved survival compared with CAP monotherapy.
Zhang 2017 [25] NCT02253459	Female patients with MBC refractory to anthracycline and taxane	Phase III Open-label	1) UTI + CAP 2) CAP	405	To compare the efficacy and safety of UTI + CAP vs. CAP alone in patients with MBC.

Abbreviations: CAP CApecitabine, ERI Eribulin, GEM Gemcitabine, HER2 Human epidermal growth factor receptor 2, IXA Ixabepilone, LABC Locally advanced breast cancer, MBC Metastatic breast cancer, NR Not reported, OS Overall survival, PFS Progression-free survival, RCT Randomized controlled trial, TPC Treatment by physician's choice, UTI Utidelone, VIN Vinorelbine

Qualität der Studien:

- Most RCTs were assessed as having a low risk of bias

Supplementary Figure S1. Risk of Bias Assessment Results (Centre for Reviews and Dissemination Tool)

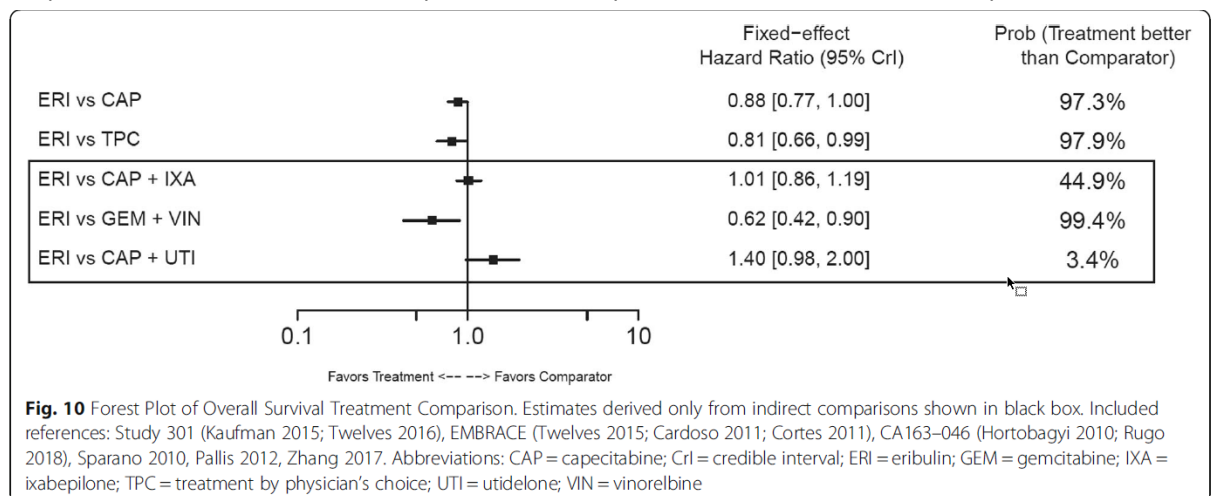
Trial	Was randomisation carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate?	Were appropriate methods used to account for missing data?	Overall Bias
Study 301/NCT00337103	+	?	+	●	+	+	+	?	+
EMBRACE/NCT00388726	+	●	+	+	+	+	+	?	+
Pallis 2012/NCT00431106	+	?	+	?	+	+	+	?	+
Vahdat 2013/NCT00879086	+	●	+	?	+	+	+	?	+
CA163-046/NCT00080301	?	●	+	+	+	+	+	?	+
CA163-048/NCT00082433	?	●	●	●	+	+	+	?	?
Zhang 2017/NCT02253459	+	?	+	●	+	+	+	?	+

+ Low risk
? Some concerns
● High risk

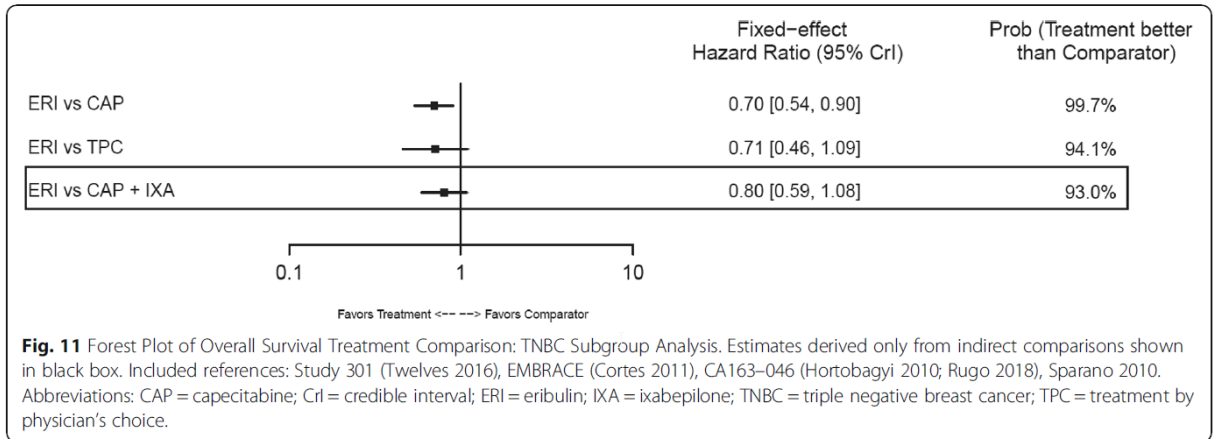
NOTE: Overall risk of bias assessment scores were graded as 'low risk' if seven or more of the domains were scored as 'low' or 'some concerns', as 'some concerns' if five or six of the domains were scored as 'low' or 'some concerns', and as 'high risk' if four or less of the domains were scored as 'low' or 'some concerns'.

Studienergebnisse:

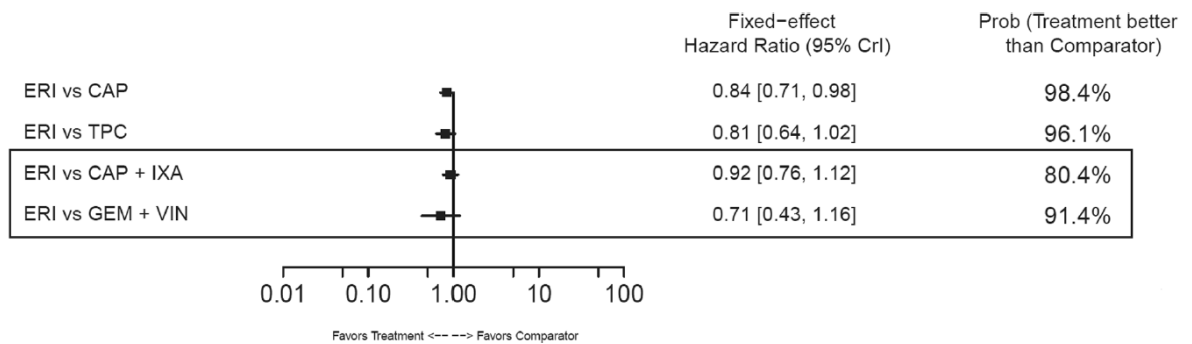
- Direct head-to-head efficacy and safety comparisons versus ERI were available for CAP and TPC, and other comparators were compared indirectly.
- Studies reporting treatment with VIN monotherapy, docetaxel (DOC) monotherapy, GEM+DOC, and CAP+DOC were identified by the SLR, but did not connect to the networks.
- Overall survival:
 - ERI-treated patients had statistically longer OS compared with those treated with TPC (HR: 0.81; 95% CrI: 0.66–0.99) or GEM+VIN (HR: 0.62; 95% CrI: 0.42–0.90)



- In the TNBC subgroup, ERI had statistically longer OS compared with CAP (HR: 0.70; 95% CrI: 0.54–0.90)



- In the HR-positive/HER2-negative subgroup, ERI treated patients also had statistically longer OS than those treated with CAP (HR: 0.84; 95% CrI: 0.71– 0.98)



- Progression-free survival

- ERI was associated with a significantly longer PFS compared with TPC (HR: 0.76; 95% CrI: 0.64–0.90) and a significantly shorter PFS versus CAP+IXA (HR: 1.40; 95% CrI: 1.17–1.67) and CAP+UTI (HR:1.61; 95% CrI: 1.23–2.12).
- No statistical differences for ERI versus comparators were observed in the TNBC subgroup, whose network had only two comparisons. In the
- HR-positive/HER2-negative subgroup, which comprised three treatment comparisons, patients treated with CAP+IXA had statistically longer PFS than those treated with ERI (HR: 1.29; 95% CrI:1.05–1.58).

- Safety

In safety outcome analyses, there was a trend toward ERI reducing treatment discontinuation due to AEs across all comparators, with statistical advantages compared with CAP+IXA (HR: 0.25; 95% CrI: 0.13-0.47), CAP+UTI (HR: 0.33; 95% CrI: 0.11–0.87), and IXA (HR: 0.27; 95% CrI: 0.09–0.75). No statistical differences between the other comparisons were observed. No statistical differences were found between ERI and any comparator for SAEs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This NMA of available RCTs suggests that ERI may provide a favorable OS benefit in overall LABC/MBC populations and TNBC subgroups compared to standard treatments. Specifically, the NMA suggests that ERI provides a statistically significant OS benefit compared with TPC and GEM+VIN in 2 L+ treatment of patients with LABC/MBC and

compared with CAP in TNBC and HR positive/ HER2-negative subgroups. ERI shows significantly lower rates of discontinuation due to AEs than CAP+IXA, CAP+UTI, and IXA. These NMA findings further support the clinical value of treatment with ERI in LABC/MBC.

Kommentare zum Review

- Einige der Vergleichssubstanzen sind im AWG nicht verordnungsfähig (siehe **Markierung**)
- Unklar, welche Therapien unter TPC subsumiert wurden.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), 2021 [5,6].

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4.

Fragestellung

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Die Systematische Primärliteraturrecherche wurde im Zeitraum vom 06. April – 2. November 2016 durchgeführt.
- Es wurden folgende Datenbanken verwendet: MEDLINE (via Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (via Cochrane Library) und Database of Abstracts of Reviews of Effects (via PubMed Health/via Cochrane Library)
- Für das Amendment zu den CDK-4/6-Inhibitoren wurde eine systematische Literaturrecherche in Medline (via Pubmed) am 17.06.2020 durchgeführt.

LoE

- Evidenzgraduierung nach Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009)

GoR:

Tabelle 9: verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

- Empfehlungen, welche nicht durch Leitlinienadaptation oder durch Recherche generiert wurden, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Der Empfehlungsgrad ergibt sich lediglich anhand der Ausdrucksweise (soll/sollte/kann) und wird nicht explizit mit A/B/0 gekennzeichnet.

Festlegung des Empfehlungsgrades

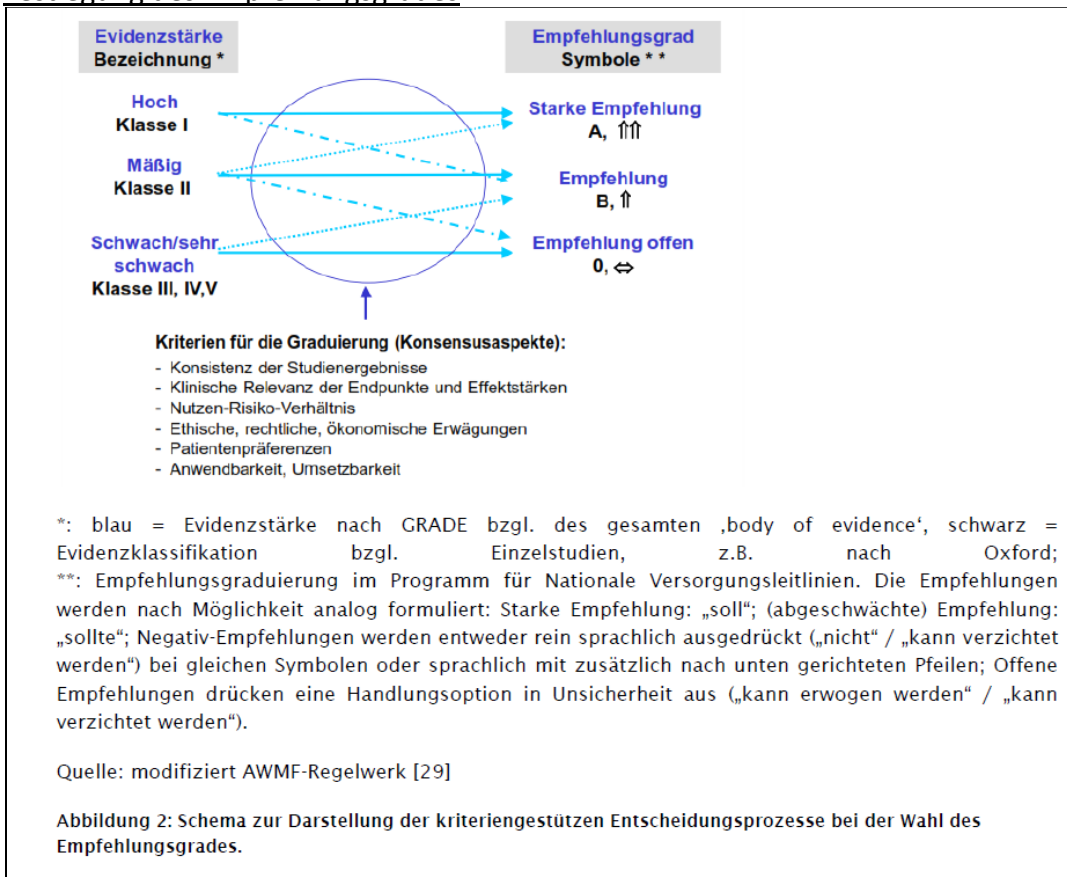


Tabelle 10: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	≤50% der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Version 4.4 (Mai 2021) in Form eines Amendments: Es erfolgte eine Überarbeitung der Kapitel:
 - 5.4.1. Systemische Therapie bei prä- und perimenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status
 - 5.4.2. Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status
 Die Aktualisierung im Rahmen eines Amendments erfolgte aufgrund der Zulassung mehrerer CDK4/6-Inhibitoren.

Empfehlungen

5.4.2. Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status

5.32.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad A	Bei postmenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie angeboten werden. 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: [985-991]	
	S	

5.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.	
Level of Evidence 1a	Quelle: [992, 993]	
	Starker Konsens	

5.4.3. Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

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

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

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

9. Mammakarzinom des Mannes

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

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

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

9.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Operation hat die vollständige Tumorentfernung zum Ziel und sollte als Mastektomie durchgeführt werden. Bei günstigem Größenverhältnis zwischen Tumor und Brust sollte die Brusterhaltung erwogen werden.
	Starker Konsens

9.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei klinisch unauffälliger Axilla (cN0) soll eine Sentinel-Lymphknotenentfernung nach den gleichen Regeln wie bei der Frau vorgenommen werden.
	Starker Konsens

9.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei größeren Tumoren ($\geq 2\text{cm}$), bei axillärem Lymphknotenbefall und bei negativem Hormonrezeptor soll eine adjuvante Radiotherapie der Brustwand und ggf. der Lymphabflusswege (Indikation wie bei der Frau) unabhängig vom Operationsverfahren erfolgen.
	Starker Konsens

9.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die adjuvante Chemotherapie sowie die Antikörpertherapie (Anti-HER2) soll nach den gleichen Regeln wie bei der Frau indiziert und durchgeführt werden.
	Konsens

9.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom sollen eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen in der Regel über 5 Jahre erhalten. Für eine Behandlung über 5 Jahre hinaus liegen keine Daten vor. Analog zum weiblichen Mammakarzinom kann diese in Einzelfällen erwogen werden.
	Starker Konsens

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

Giodano SH et al., 2022 [4].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Systemic therapy for advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO Guideline Update.

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, zutreffend

Recherche/Suchzeitraum:

- updated recommendations were developed by using a systematic review of MEDLINE from August 2016 to April 2021 (to update searches for 2018 update)

LoE/GoR

- AMSTAR-2, GRADE

Recommendations

Second-line

- Recommendation 2.1. If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after first-line HER2targeted therapy (and the patient has not received trastuzumab deruxtecan [T-Dxd]), clinicians should recommend T-Dxd as a second-line treatment (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong). New/changed.

Third-line or greater

- Recommendation 3.1. If a patient's HER2-positive advanced breast cancer has progressed during or after second-line or greater HER2-targeted treatment and the patient has already received pertuzumab and T-Dxd (if a patient has not received pertuzumab, clinicians may offer pertuzumab), clinicians should recommend third-line or greater HER2-targeted therapybased treatment.

- Overall, there is a lack of head-to-head trials; therefore, there is insufficient evidence to recommend one regimen over another. The patient and the clinician should discuss differences in treatment schedules, routes, and toxicities during the decision-making process.

Options include:

- If a patient has not received trastuzumab emtansine (T-DM1) in second-line, should offer a T-DM1 regimen (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong). New.
- May offer tucatinib combined with trastuzumab and capecitabine (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong). New.
- May offer T-Dxd (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong). New.

- May offer neratinib combined with capecitabine (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of Recommendation: Weak). New.
- May offer lapatinib and trastuzumab (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of Recommendation: Weak).
- May offer lapatinib and capecitabine (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).
- May offer other combinations of chemotherapy and trastuzumab (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).
- May offer margetuximab plus chemotherapy (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak). New.
- May offer hormonal therapy (in patients with estrogen receptor–positive [ER+] and/or progesterone receptor–positive [PgR+] disease; Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).
- May offer abemaciclib combined with trastuzumab and fulvestrant (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak). New.
- If a patient has not received pertuzumab, clinicians may offer pertuzumab (Type: Informal consensus, benefits outweigh harms; Evidence quality: Insufficient; Strength of recommendation: Weak). No change.
- Unchanged recommendations for patients with hormone receptor–positive MBC: HER2-targeted therapy-based combinations recommended for patients with both HER2+ and hormone receptor–positive MBC.
- If a patient’s cancer is ER+ and/or PgR+ and HER2-positive, either:
 - HER2-targeted therapy plus chemotherapy or endocrine therapy plus trastuzumab or lapatinib (in selected cases) or endocrine therapy alone (in selected cases).
 - If the patient has started with a HER2-positive targeted therapy and chemotherapy combination, when chemotherapy ends and/or when the cancer progresses, clinicians may add endocrine therapy to the HER2-targeted therapy.
- Qualifying statement: Although the clinician may discuss using endocrine therapy with or without HER2-targeted and the majority of patients should still receive chemotherapy plus HER2-targeted therapy.

Moy B et al., 2021 [8].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Chemotherapy and targeted therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative: ASCO Guideline Update

Zielsetzung/Fragestellung

Updates recommendations of the ASCO guideline on chemotherapy and targeted therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer (MBC) that is either endocrine-pretreated or hormone receptor (HR)–negative.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (January 1, 2014-February 29, 2020; updated with a targeted search in April 2021)

LoE/GoR

- AMSTAR-2, GRADE

Recommendations

- Recommendation 1.3. Patients with metastatic triple-negative breast cancer who have received at least two prior therapies for metastatic disease should be offered treatment with sacituzumab govitecan (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 1.4. Patients with metastatic triple-negative breast cancer with germline BRCA1 or 2 mutations who have previously been treated with chemotherapy in the neoadjuvant, adjuvant, or metastatic disease setting may be offered an oral poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor (olaparib or talazoparib) rather than chemotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.1. Patients with metastatic HR-positive breast cancer with disease progression on a prior endocrine agent with or without targeted therapy may be offered treatment with either ET with or without targeted therapy (refer to the companion ASCO guideline on Endocrine Therapy and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer for details) or single-agent chemotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Practical information: Treatment choice should be based on individualized patient and provider assessment of preferences, risks, and benefits.

- Recommendation 3.1. Patients with metastatic HR-positive but HER2-negative breast cancer with germline BRCA1 or 2 mutations who are no longer benefiting from ET may be offered an oral PARP inhibitor in the first-through to third-line setting rather than chemotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Practical information: Small single-arm studies show that oral PARP inhibitor therapy demonstrates high response rates in MBC encoding DNA repair defects, such as germline PALB2 mutation carriers and somatic BRCA mutations. It should also be noted that the randomized PARP inhibitor trials made no direct comparison with taxanes,

anthracyclines, or platinum; comparative efficacy against these compounds is unknown.

- Recommendation 3.2. Patients with HR-positive HER2-negative MBC no longer benefiting from ET should be offered singleagent chemotherapy rather than combination therapy, although combination regimens may be offered for symptomatic or immediately life-threatening disease for which time may allow only one potential chance for therapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Practical information: Choice of chemotherapy agent should be based on individualized patient and provider assessment of preferences, risks, and benefits.

- Recommendation 4.1. No recommendation regarding at which point a patient's care should be transitioned to hospice or best supportive care only is possible at this time (Type: consensus; benefits/harms ratio unknown; Evidence quality: N/A; Strength of recommendation: strong).

Practical information: Given the heterogeneity of breast cancer and the treatment goals of patients with breast cancer, it is not possible to identify a universal optimal time to transition to hospice or best supportive care. When to transition is a decision that should be shared between the patient and clinician in the context of an ongoing conversation regarding goals of care. The conversation about integration of supportive care and eventual consideration of hospice care should start early in the management of MBC.

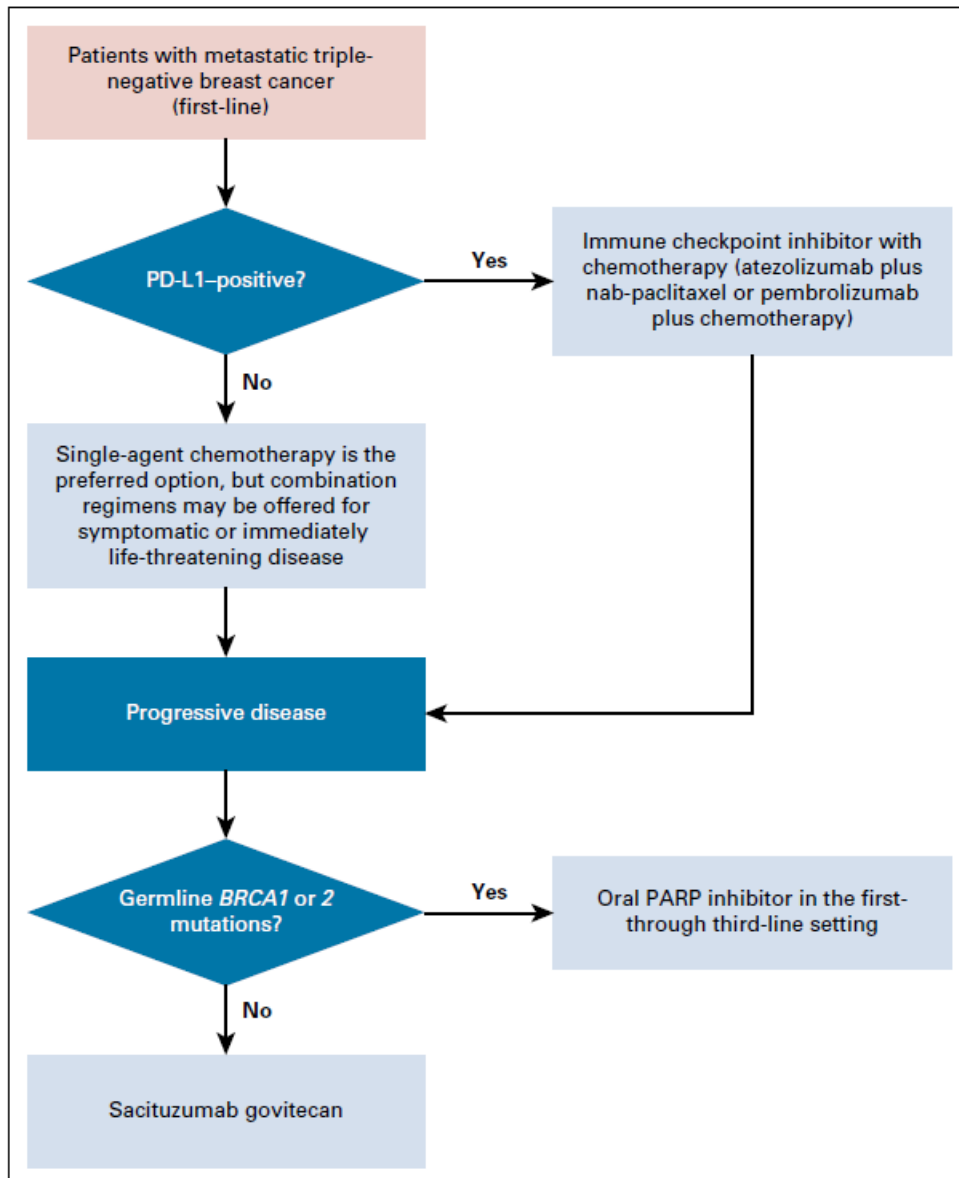


FIG 1. Treatment algorithm for first-line treatment for patients with metastatic triple-negative breast cancer. PARP, poly (ADP-ribose) polymerase.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2009 [9].

Advanced breast cancer (update) Diagnosis and treatment; Issued: February 2009, last modified: August 2017. NICE (CG81)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

What is the most effective hormone treatment for (1) women and (2) men with metastatic breast cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- systematische Evidenzaufbereitung (Formulierung von PICO-Fragen; Systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken; Datenextraktion, Qualitätsbewertung der gefundenen Literatur auf Basis der SIGN Kriterien für systematische Reviews/Metaanalysen und RCTs)
- Formulierung der Empfehlung basierend auf klinischer und ökonomischer Evidenz in Konsensusprozessen; bei schwacher Evidenz basierend auf informellen Konsens

Recherche/Suchzeitraum:

- Literaturrecherche der LL-Version 2009: bis 30.06.2008. Future guideline updates will consider evidence published after this cut-off date.

LoE

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).

GoR

- Anwendung von GRADE - GoR finden sich in den Formulierungen wieder: “To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.”

Sonstige methodische Hinweise

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität der Empfehlungen: letzter Surveillance Report vom Januar 2018: Es wurden in Bezug auf die Therapieempfehlungen keine neue Evidenz identifiziert, die zu einer Änderung dieser Empfehlungen führen würde

Aktualisierungen:

- Update 2014: review of the evidence on exercise for people with or at risk of lymphoedema and addition of 2 recommendations to section 1.5
- Update 2017: Review of the evidence and update of recommendations in section 1.1 on assessing oestrogen receptor (ER) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status on disease recurrence.

Recommendations

Systemic disease-modifying therapy

Recommendations

1.3.1 Offer endocrine therapy as first-line treatment for the majority of patients with ER positive advanced breast cancer. [2009]

1.3.2 Offer chemotherapy as first-line treatment for patients with ER-positive advanced breast cancer whose disease is imminently life-threatening or requires early relief of symptoms because of significant visceral organ involvement, providing they understand and are prepared to accept the toxicity. [2009]

1.3.3 For patients with ER-positive advanced breast cancer who have been treated with chemotherapy as their first line treatment, offer endocrine therapy following the completion of chemotherapy. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on one systematic review and GDG consensus

Clinical Evidence: Only one paper was appraised for this topic. A high quality systematic review (Wilcken et al. 2006) examined ten RCTs of chemotherapy vs endocrine therapy, the most recent of which was published in 1995 (even though Cochrane databases were searched as recently as October 2006).

Neither chemotherapy nor endocrine therapy demonstrated an advantage in overall survival and tumour response was variable between studies. No data were presented for quality of life (QOL) or adverse events but, in narrative form, the reviewers stated that in the majority of studies chemotherapy had resulted in higher levels of toxicity (predominantly nausea, vomiting and alopecia) but that it was not clear in which direction QOL had been affected as the results were conflicting.

Endocrine Therapy

Recommendation

1.3.4 Offer an aromatase inhibitor (either non-steroidal or steroidal) to:

- postmenopausal women with ER-positive breast cancer and no prior history of endocrine therapy
- postmenopausal women with ER-positive breast cancer previously treated with tamoxifen. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on high quality evidence of clinical and cost effectiveness. There is no evidence directly comparing these agents so it is not possible to recommend any particular aromatase inhibitor. All aromatase inhibitors appear to be equally effective in terms of primary outcome (overall survival).

1.3.5 Offer tamoxifen and ovarian suppression as first-line treatment to premenopausal and perimenopausal women with ER-positive advanced breast cancer not previously treated with tamoxifen. [2009]

1.3.6 Offer ovarian suppression to premenopausal and perimenopausal women who have previously been treated with tamoxifen and then experience disease progression. [2009]

Qualifying statement: These recommendations are based on 1 moderate quality RCT report showing a survival benefit for combination therapy over single agents in pre-menopausal patients. There is also evidence of clinical effectiveness from one high-quality systematic review of randomised trials in premenopausal women. There was GDG consensus that perimenopausal women should be treated in the same manner. The GDG has made no recommendation on the optimal endocrine management of patients with ER-positive disease who relapse whilst on adjuvant tamoxifen as there is no data in this area. Current UK practice varies, with the use of either ovarian suppression or ovarian suppression in combination with aromatase inhibitors being used.

Clinical Evidence: The evidence base for this topic comprises one guideline (Eisen et al. 2004), five systematic reviews (Mauri et al. 2006; Gibson et al. 2007; Ferretti et al. 2006; Klijn et al. 2001 and Crump et al. 1997), five RCTs (Chia et al. 2008; Mouridsen et al. 2007; Taylor et al. 1998; Klijn et al. 2000 and Goss et al. 2007) a pooled analysis of RCT data (Howell et al. 2005) and a small, low quality comparative study (Catania et al. 2007a). The number of study participants exceeded 30,500 women, the majority of whom

were post-menopausal with metastatic breast cancer. Most of the papers were of moderate to high quality, although the guideline did review non-published abstracts.

Mauri D, et al. (2006) Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 98(18): 1285–1291.

Chia S, et al. (2008) Double-blind, Randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptorpositive, advanced breast cancer: Results from EFACT. *J Clin Oncol* 26: 1664–1670.

Mouridsen HT (2007) Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. *Breast Cancer Res Treat* 105(1): 19–29.

Catania C, et al. (2007a) Fulvestrant in heavily pre-treated patients with advanced breast cancer: results from a single compassionate use programme centre. *Breast Cancer Res Treat* 106: 97–103.

Pre-menopausal women with metastatic breast cancer experienced no significant difference in tumour response or survival between ovarian ablation and tamoxifen as first-line therapy. Atamestane and toremifene as first-line combination therapy resulted in similar tumour response and survival compared with letrozole alone.

Fulvestrant and exemestane showed equal clinical benefit for women that had previously received non-steroidal AIs for the treatment of advanced breast cancer. Limited evidence also suggested that fulvestrant conferred short term benefit to heavily pre-treated women with metastatic disease by postponing the requirement for chemotherapy. An equivalence analysis of pooled data (Howell et al. 2005) from two trials showed that fulvestrant and anastrozole were not significantly different from one another in their effects on overall survival. Study participants given fulvestrant reported fewer incidences of joint pain.

Howell A, et al. (2005) Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 104: 236–239 –nicht systematisch erstellt, Dosierung von 250mg/Monat Fulvestrant nicht zulassungskonform, identisch mit Robertson, et al. 2003 (siehe oben)

Good evidence showed that there was significant clinical benefit, increased progression-free survival and ~13% reduction in the risk of death with third generation AIs compared with standard endocrine therapy (the analyses included all treatment lines). No individual AI was better than another in this regard. Very limited evidence suggested that there was no significant difference between the AIs and standard therapy in patient reported quality of life. However, more gastro-intestinal symptoms and hot flushes were associated with AI therapy compared to standard endocrine therapy but there were fewer reports of blood clots and vaginal bleeding.

A moderate quality systematic review (Klijn et al. 2001) and meta-analysis of data from four RCTs (one unpublished) concluded that combination therapy with LHRH agonists, buserelin or goserelin, combined with tamoxifen produced significant improvements in tumour response, reduction in the risk of death (~22%) and disease progression (~30%) than LHRH agonist monotherapy. Lack of methodological detail suggests caution in the interpretation of these results.

One RCT (Klijn et al. 2000) compared buserelin alone versus tamoxifen alone versus the two agents combined. Tumour response was not significantly different between combined and monotherapies unless data from patients with stable disease for > 6 months was included. The re-analysis showed a superior response for the combined therapy compared with tamoxifen but not LHRH. Combined therapy significantly improved actuarial survival at 5 and 7 years, together with overall survival and progression-free survival compared with monotherapy with either buserelin or tamoxifen.

A second RCT (Taylor et al. 1998) compared goserelin with surgical ovarian ablation (ovariectomy). The authors found that the outcomes for tumour response, overall survival and failure free survival were not significantly different between treatments and concluded that either treatment could reasonably be offered to patients and their physicians. The study was terminated prematurely due to poor accrual, believed to be because of the unwillingness of patients to be randomised to the surgical arm.

1.3.7 Offer tamoxifen as first-line treatment to men with ER-positive advanced breast cancer. [2009]

Chemotherapy

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

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

- 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.

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

- 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)
- 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.

:

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, Oct 2022) am 12.10.2022

#	Suchfrage
1	[mh ^"Breast Neoplasms"]
2	(breast*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR malignan*):ti,ab,kw
4	((local* NEXT 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 Oct 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 13.10.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH[majr]
2	breast[tiab]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malignan*[tiab]
	ohne lesion* - da das nur für Frühformen gilt nicht für metast.
4	advance*[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR relaps*[tiab] OR progression*[tiab] OR progressive*[tiab] OR disseminat*[tiab] OR non-operable[tiab] OR inoperable[tiab] OR non-resectable[tiab] OR not-resectable[tiab] OR unresectable[tiab] OR neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH
5	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 chemotherapy[tiab] OR chemotherapies[tiab] OR immunotherapy[tiab] OR immunotherapies[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab] OR Combined Modality Therapy/TH
6	#2 AND #3 AND #4 AND #5
7	#1 AND #4
8	#6 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

#	Suchfrage
	<p>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]))))))))))))))))</p>
10	((#9) AND ("2017/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 13.10.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]

#	Suchfrage
2	(breast[ti]) AND (cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti])
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
5	((#4) AND ("2017/10/01"[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]))
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.10.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Chang XF, Ren XL, Yang JQ, Shi JJ, Bai JH, Cui MS, et al.** Evaluation of efficacy and safety of PARP inhibitors in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2021;59:44-50.
2. **Chen Z, Wang X, Li X, Zhou Y, Chen K.** Deep exploration of PARP inhibitors in breast cancer: monotherapy and combination therapy. *J Int Med Res* 2021;49(2):300060521991019.
3. **Desnoyers A, Nadler M, Wilson BE, Stajer S, Amir E.** Associations with response to Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) inhibitors in patients with metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2022;8(1):43.
4. **Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, Anders CK, Chandarlapaty S, Crews JR, et al.** Systemic therapy for advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2022;40(23):2612-2635.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 17.10.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Leitlinienreport 4.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 17.10.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLm_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.
7. **Liu X, Wu K, Zheng D, Luo C, Fan Y, Zhong X, et al.** Efficacy and safety of PARP Inhibitors in advanced or metastatic triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:742139.
8. **Moy B, Rumble RB, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, Gralow JR, et al.** Chemotherapy and targeted therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39(35):3938-3958.
9. **National Institute for Health Care Excellence (NICE).** Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 07.2018. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 17.10.2022]. (NICE guideline; Band 101). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>.

10. **Shao F, Duan Y, Zhao Y, Li Y, Liu J, Zhang C, et al.** PARP inhibitors in breast and ovarian cancer with BRCA mutations: a meta-analysis of survival. *Aging (Albany NY)* 2021;13(6):8975-8988.
11. **Sun X, Wang X, Zhang J, Zhao Z, Feng X, Liu L, et al.** Efficacy and safety of PARP inhibitors in patients with BRCA-mutated advanced breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Breast* 2021;60:26-34.
12. **Taylor AM, Chan DH, Tio M, Patil SM, Traina TA, Robson ME, et al.** PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(4):Cd011395. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011395.pub2>.
13. **Wang J, Zhang Y, Yuan L, Ren L, Zhang Y, Qi X.** Comparative efficacy, safety, and acceptability of single-agent poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in BRCA-mutated HER2-negative metastatic or advanced breast cancer: a network meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2020;13(1):450-459.
14. **Yan F, Jiang Q, He M, Shen P.** PARP inhibitor treatment of advanced breast cancer beyond the BRCA-mutated type: a meta-analysis. *Future Oncol* 2021;17(18):2381-2393.
15. **Zhao Q, Hughes R, Neupane B, Mickle K, Su Y, Chabot I, et al.** Network meta-analysis of eribulin versus other chemotherapies used as second- or later-line treatment in locally advanced or metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2021;21(1):758.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-254

Kontaktdaten

Fachgesellschaften

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, die zuvor eine Chemotherapie im metastasierten Setting erhalten haben oder bei denen es nach einer adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten zu einem Rezidiv kam

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Progress nach Chemotherapie eines metastasierten Mammakarzinoms oder mit Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie haben eine schlechte Prognose. Standard ist eine

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Vortherapien, Komorbidität, Metastasierungsart und -lokalisierung
 - Hormonrezeptor (HR)-Status: ggf. Wechsel der antihormonellen Therapie
 - BRCA1/2 Mutationsstatus: ggf. Einsatz von PARP-Inhibitoren
 - PIK3CA-Status, Therapie mit Alpelisib bei Nachweis einer sPIK3CA-Mutation
 - PD-L1-Expression: ggf. Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren
 - Zytostatika
 - Sacituzumab Govitecan (nach zwei oder mehr systemischen Therapien)

Fragestellung

Die niedrige Expression von HER2 (HER2-low) ist bisher nicht prädiktiv für die Einleitung einer spezifischen Therapie. Entsprechend orientiert sich der bisherige Standard an anderen biologischen und klinischen Parametern.

Stand des Wissens

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaften</i> 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)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, die zuvor eine Chemotherapie im metastasierten Setting erhalten haben oder bei denen es nach einer adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten zu einem Rezidiv kam</p>
<p>Die Gruppe der Pat. mit frühem Rezidiv nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie oder mit Progress nach Chemotherapie ist heterogen. Sie hat in ihrer Gesamtheit eine ungünstige Prognose. Das therapeutische Vorgehen orientiert sich an biologischen und klinischen Parametern. Die verschiedenen Optionen können folgendermaßen zusammengefasst werden [1-3]:</p> <ul style="list-style-type: none">• HR-Status und ggf. Wechsel der antihormonellen Therapie• Ein Wechsel der antihormonellen Therapie ist eine Option für die in der Fragestellung aufgenommene Gruppe von Pat. mit HR+ Mammakarzinom, die innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten Therapie rezidivieren. Wir gehen davon aus, dass das Rezidiv bei diesen HR+ Pat. unter fortgesetzter endokriner Therapie auftritt. Abhängig von der bisherigen Therapie ist ein Wechsel auf Tamoxifen, Aromatase-Hemmer oder Fulvestrant möglich [1-3].• BRCA1/2 Mutationsstatus und ggf. Einsatz von PARP-Inhibitoren<ul style="list-style-type: none">• Talazoparib ist zugelassen für Pat. mit HER2 negativem, Keimbahn-<i>BRCA(gBRCA)</i>-mutiertem Mammakarzinom nach Vortherapie mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan in der (neo-)adjuvanten oder metastasierten Situation. Talazoparib führte in der Zulassungsstudie gegenüber Chemotherapie nach Wahl des Arztes (TPC) zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Steigerung der Lebensqualität. Die Überlebenszeit wurde nicht verlängert [4, 5].• Olaparib ist ebenfalls zugelassen für Pat. mit HER2 negativem, Keimbahn-<i>BRCA</i> mutiertem Mammakarzinom nach Vortherapie mit einem Anthrazyklin und einem Taxan in der (neo-)adjuvanten oder metastasierten Situation. Olaparib führt zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Reduktion belastender Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Monochemotherapie nach Wahl des Arztes (TPC). Die Überlebenszeit wurde in der Gesamtstudienpopulation nicht verlängert. In einer exploratorischen Analyse war sie jedoch besser, wenn Olaparib frühzeitig als Erstlinientherapie in der metastasierten Situation gegeben wurde [6, 7].• PIK3CA-Mutationsstatus<ul style="list-style-type: none">• Der PIK3CA-Inhibitor Alpelisib ist in Europa in Kombination mit Fulvestrant für Pat. mit HR+ HER2 negativem, sPIK3CA-mutiertem Mammakarzinom zugelassen und über die internationale Apotheke erhältlich. Alpelisib führt zur Verlängerung des progressionsfreien

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaften</i> 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)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, die zuvor eine Chemotherapie im metastasierten Setting erhalten haben oder bei denen es nach einer adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten zu einem Rezidiv kam</p>
<p>Überlebens im Vergleich zu einer Monochemotherapie Fulvestrant. Die Überlebenszeit wurde in der Gesamtstudienpopulation nicht verlängert [Andre F, et al. NEJM].</p> <ul style="list-style-type: none">• PD-L1-Expression und ggf. Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren<ul style="list-style-type: none">• Der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren ist eine Option bei Pat., deren Mammakarzinom früher als triple negativ bezeichnet wurde (HR-, keine hohe Expression von HER2). Allerdings ist der Einsatz beschränkt auf die Erstlinientherapie, also entsprechend der Fragestellung in diesem Verfahren auf Pat. mit frühem Rezidiv nach einer (neo)adjuvanten Chemotherapie, frühestens aber 6-12 Monate nach Abschluss der (neo-)adjuvanten Chemotherapie, die sich also in der Erstlinientherapie der metastasierten Situation befinden. Dafür stehen folgende Immuncheckpoint-Inhibitoren als Monotherapie bzw. als Kombinationstherapie zur Verfügung:<ul style="list-style-type: none">• PD-L1 IC $\geq 1\%$ (gemessen mit Ventana SP142 Testkit): Atezolizumab + <i>naab</i>-Paclitaxel: Atezolizumab führte in der Population der Pat. mit einer PD-L1-Expression der Tumorf infiltrierenden Immunzellen, die $\geq 1\%$ der Tumorfläche ausmachen (PD-L1+), zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit [8].• PD-L1 CPS ≥ 10 (gemessen mit DAKO 22C3 Testkit): Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie führte in der Gesamtstudienpopulation zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. In der Gruppe von Patientinnen mit einer höheren PD-L1-Expression (CPS ≥ 10) führte Pembrolizumab zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Steigerung der Überlebensrate nach 3-4 Jahren. Diese Unterschiede zeigten sich in der Gesamtstudie und auch im AMNOG Verfahren in einer Subgruppe von Pat. mit Taxan-Monotherapie [9, 10].• Zytostatika<ul style="list-style-type: none">• Die aktuelle S3 Leitlinie enthält diese Empfehlung [1]:

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaften</i> 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)</p>	
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, die zuvor eine Chemotherapie im metastasierten Setting erhalten haben oder bei denen es nach einer adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten zu einem Rezidiv kam</p>	
5.45.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Alkylanzien, Anthrachinone, Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Eribulin, Fluorpyrimidine, Platinkomplexe, Taxane und Vinorelbin. Bei einer Polychemotherapie können diese Substanzen untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Es sollten allerdings nur in Studien überprüfte Kombinationen eingesetzt werden.</p>
	Starker Konsens
<ul style="list-style-type: none"> • Sacituzumab Govitecan <ul style="list-style-type: none"> • Sacituzumab Govitecan ist zugelassen zur Monotherapie des nicht resezierbarem oder metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom bei Pat., die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung. Sacituzumab Govitecan führte zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Gesamtüberlebenszeit [11, 12]. 	
<p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, die zuvor eine Chemotherapie im metastasierten Setting erhalten haben oder bei denen es nach einer adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten zu einem Rezidiv kam“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p>	
<p>Ja, diese sind in einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe eingeschlossen.</p>	
<p><u>Referenzen</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status Juni 2021. http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html 2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter 	

Kontaktdaten

Fachgesellschaften

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs, die zuvor eine Chemotherapie im metastasierten Setting erhalten haben oder bei denen es nach einer adjuvanten Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten zu einem Rezidiv kam

Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. Status März 2022. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_26_Therapiealgorithmen.pdf

3. Cardoso F, Paluch-Shimon F, Senkus E et al.: 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 31:1623-1649, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.09.010](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010)
4. Robson M, Im SA, Senkus E et al.: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA mutation. N Engl J Med 377:523-533, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1706450](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450)
5. Robson ME, Tung N, Conte P et al.: OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol 30:558-566, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz012](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012)
6. Litton JK, Rugo HS, Ettl J et al.: Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 379:753-763, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1802905](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905)
7. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA et al.: Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. Ann Oncol Aug 20, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.08.2098](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098)
8. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al.: Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 379:2108–2121, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1809615](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615)
9. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): A randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. [Lancet 396:1817-1828, 2020](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9). DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9)
10. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 387:217-226, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2202809](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202809)
11. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al.: Sacituzumab govitecan in refractory metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med 380:741-751, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1814213](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814213)
12. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM et al.: Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 384:1529-1541, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2028485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485)

