



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2021-B-134 Sacituzumab govitecan

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

Sacituzumab govitecan zur Behandlung des vorbehandelten, metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms

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

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

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

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

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

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

- Protonentherapie bei Hirnmetastasen
- Protonentherapie beim Mammakarzinom

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

Sacituzumab govitecan zur Behandlung des vorbehandelten, metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Sacituzumab govitecan TRODELVY® | <u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> TRODELVY ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien |
| Zytostatika | |
| 5-Fluorouracil L01BC02 generisch | <ul style="list-style-type: none"> • 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. |

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

Sacituzumab govitecan

zur Behandlung des vorbehandelten, metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

| | |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 TAXOTERE® | <p><i>Brustkrebs</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.• Die Docetaxel-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben.• Docetaxel ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. <p>[...]</p> |
| Doxorubicin L01DB01 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 | <p>Caelyx ist indiziert:</p> |

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

Sacituzumab govitecan zur Behandlung des vorbehandelten, metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

| | |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (liposomal) L01DB01 Caelyx® | <ul style="list-style-type: none"> Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko. |
| Epirubicin L01DB03 generisch | <p>Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich:</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 (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>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><i>Mammakarzinom</i></p> <p>Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.</p> <p>[...]</p> |
| Methotrexat L01BA01 generisch | <p><i>Mammakarzinome</i></p> <p>In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.</p> <p>[...]</p> |
| Mitomycin L01DC03 generisch | <p>Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt.</p> <p>Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom |

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

Sacituzumab govitecan

zur Behandlung des vorbehandelten, metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

| | |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> • [...] |
| Mitoxantron L01DB07 generisch | <ul style="list-style-type: none"> • ist indiziert zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms • [...] |
| nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane® | Abraxane-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4). |
| Paclitaxel L01CD01 generisch | <i>Mammakarzinom</i> Als Monotherapie ist Paclitaxel angezeigt zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür in Frage kommen. [...] |
| Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva® | Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> • soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom. • [...] |
| Vinorelbin L01CA04 generisch | Behandlung <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist. |

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

Sacituzumab govitecan zur Behandlung des vorbehandelten, metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

- [...]

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. |

PI3K-Inhibitoren

| | |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alpelisib L01XX65 Piqray® ¹ | Piqray wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt Abschnitt 5.1). |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

¹ Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-134 (Sacituzumab govitecan)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. Mai 2021

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--------------------------------------------------------|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 3 |
| 1 Indikation..... | 4 |
| 2 Systematische Recherche..... | 4 |
| 3 Ergebnisse..... | 5 |
| 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte..... | 5 |
| 3.2 Cochrane Reviews..... | 8 |
| 3.3 Systematische Reviews..... | 8 |
| 3.4 Leitlinien..... | 8 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie..... | 21 |
| Referenzen..... | 23 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------|
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| CAP | Capecitabin |
| CHE | Chemotherapy |
| DOC | Docetexal |
| DOX | Doxorubicin |
| ER | Estrogen receptpr |
| ERCI | ECRI Guidelines Trust |
| FAC | Cyclophosphamide |
| 5'-FU | 5'-Fluorouracil (5'-FU) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GDG | Guideline Development Group |
| GEM | Gemcitabin |
| GIN | Guidelines International Network |
| GoR | Grade of Recommendations |
| HER2 | Human epidermal growth factor receptor 2 |
| HR | Hormone receptor |
| HR | Hazard Ratio |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| LoE | Level of Evidence |
| LR | Locally Recurrent |
| MBC | Metastatic breast cancer |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| OR | Odds Ratio |
| ORR | Objective Response Rate |
| OS | Overall Survival |
| PAC | Paclitaxel |
| PFS | Progression-Free Survival |
| PR | Progesteron receptor |
| RR | Relatives Risiko |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| TRA | Trastuzumab |
| WHO | World Health Organization |

1 Indikation

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.01.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 2790 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 7 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2010 [1] .

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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

G-BA, 2015 [5] .

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

Anwendungsgebiet

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

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

Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem

Anwendungsgebiet, die Behandlungsoption einer Anti-HER2-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist. Sofern angezeigt:

Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können
Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

G-BA, 2020 [3].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Januar 2020 - Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-negativ).

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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

G-BA, 2020 [4].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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

G-BA, 2021 [2].

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466) vom 17.06.2006, zuletzt geändert am 20.11.2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 19.02.2021 B6), in Kraft getreten am 20.02.2021

§ 4 Ausgeschlossene Methoden

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

3 Protonentherapie

3.1 Protonentherapie bei Hirnmetastasen

3.5 Protonentherapie beim Mammakarzinom

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2017 [6].

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

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Aktualisierung der LL-Version von 2017
- Repräsentatives Gremium: Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt. Es wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt.
- Recherche/Suchzeitraum:
- Recherche nach Leitlinien, die nach Nov. 2013 veröffentlicht wurden, in Datenbanken von G-I-N, NGC, NICE, Library NHS, SIGN u.a. im Juni 2015 und Oktober 2015 (inkl. Abgleich mit LL-Bericht des IQWiG),
- AGREE-II-Bewertung der identifizierten LL; Einschlusskriterium: Erfüllen von $\geq 50\%$ der Domäne 3 (Rigour of Development) des AGREE II (Bewertung durch 2 Begutachter)
- Recherche nach Primärliteratur und systematischen Reviews in Medline, CDSR, CENTRAL, DARE; Zeitraum: 06. April – 2. November 2016
- Methodische Bewertung der Literatur: SIGN-Checklisten für SR, RCT, Observational Studies (jeweils Version 2004) sowie Studies of Diagnostic Accuracy (Version 2006)

LoE/GoR

- Schema der Evidenzgraduierung (in Anlehnung an das Schema des Oxford Centre of Evidences-based Medicine)
- In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Schema der Empfehlungsgraduierung

| Empfehlungsgrad | Beschreibung | Syntax |
|-----------------|-------------------|--------|
| A | Starke Empfehlung | soll |
| B | Empfehlung | sollte |
| 0 | Empfehlung offen | kann |

Konsensusstärke:

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

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

Empfehlungen

Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Kriterien vor einer Chemotherapie

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

Toxizitätsbeurteilung

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

Modifikation der Chemotherapie

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

Polychemotherapie/Kombinationstherapie

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

| 5.38. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Die Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bevacizumab kann in der Erstlinientherapie das progressionsfreie Überleben verbessern, allerdings mit erhöhter Nebenwirkungsrate und ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben. |
| Level of Evidence 1a | Quellen: [1034-1039] |
| | Starker Konsens |

| 5.39. | Evidenzbasierte Empfehlung |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, kann eine Polychemotherapie oder eine Chemotherapie + Bevacizumab durchgeführt werden. |
| Level of Evidence 1a | Quellen: [1003], [1032] |
| | Starker Konsens |

| 5.40. | 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 |

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

| | |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 |

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

National Institute for Health and Care Excellence, 2009 [7].

NICE

Advanced breast cancer: diagnosis and treatment.

Fragestellung

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

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

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

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- The following databases were included in the literature search: The Cochrane Library, Medline and Premedline 1950 onwards, Excerpta Medica (Embase) 1980 onwards, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Cinahl) 1982 onwards, Allied & Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards, British Nursing Index (BNI) 1994 onwards, Psycinfo 1806 onwards, Web of Science 1970 onwards. [specifically Science Citation Index Expanded, (SCI-EXPANDED) and Social Sciences Citation Index (SSCI)], System for Information on Grey Literature In Europe (SIGLE) 1980–2005, Biomed Central 1997 onwards, National Research Register (NRR), Current Controlled Trials
- Aktualisierung ab 30.06.2008

LoE/GoR

- SIGN criteria for systematic reviews/meta-analyses and randomised control trials (Table A).

| Level | Source of evidence |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1++ | High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias |
| 1+ | Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias |
| 1– | Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias |
| 2++ | High-quality systematic reviews of case–control or cohort studies; high-quality case–control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal |
| 2+ | Well-conducted case–control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal |
| 2– | Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal |
| 3 | Non-analytical studies (for example case reports, case series) |
| 4 | Expert opinion, formal consensus |

Table A Levels of evidence for intervention studies. Data source: ‘NICE guidelines manual’ (NICE 2007).

- Agreeing the Recommendations: For each clinical question the GDG were presented with a summary of the clinical evidence, and where appropriate economic evidence, derived from the studies reviewed and appraised. From this information the GDG were able to derive the guideline recommendations. The link between the evidence and the view of the GDG in making each recommendation is made explicit in the accompanying qualifying statement.
- The way we have chosen to do this is by writing a ‘qualifying statement’ to accompany every recommendation and will usually cover:
 - the strength of evidence about benefits and harms for the intervention being considered
 - the degree of consensus within the Guideline Development Group (GDG)
 - the costs and cost-effectiveness (if formally assessed by the health economics team).
- Where evidence was weak or lacking the GDG agreed the final recommendations through informal consensus. To avoid giving the impression that higher-grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.

Methodische Hinweise

Die Empfehlungen der LL wurden auf ihre Aktualität überprüft und als weiterhin gültig angesehen. Daher werden die Empfehlungen aus der LL 2009 hier mit aufgeführt. (...) After considering all the evidence and views of topic experts and stakeholders, we decided that an update is not necessary for this guideline.

Empfehlungen

Recommendation:

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.

Recommendation:

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.

Clinical Evidence:

Combination versus sequential chemotherapy

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

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

Referenzen

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

Combined versus single chemotherapy regimes

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

Good evidence suggests that the relative risk of death was significantly reduced for patients given combined chemotherapy agents compared with single drugs as first- or second-line treatment. The advantage was greatest for combinations which did not include their comparator. Combined therapies containing anthracyclines or alkylating agents were significantly better at reducing the relative risk of death whereas taxanes did not improve survival as part of a combined therapy. RCT evidence from three trials showed that first-line treatment with combined therapies including an anthracycline and/or taxane compared with the same anthracycline or taxane, provided no survival advantages but were associated with higher levels of adverse events.

Quality of life outcomes were equivocal. Similarly, a small RCT compared second-line (or higher) combined therapy of vinorelbine and gemcitabine with vinorelbine alone and reported no significant difference in overall survival between arms but more adverse events with combined therapy. In contrast, a post-study analyses of long term patient outcomes from a trial of capecitabine (CAP) and docetaxel (DOC) vs DOC alone showed that either combined or sequential therapy with the two agents was significantly better in terms of survival than receiving DOC alone.

Referenzen

Carrick S, et al. (2005) Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. In: Anonymous Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 Issue 2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd. – Erst- und Folgelinien (Subgruppenanalyse mit vergleichbaren Ergebnissen)
Takeda AL, et al. (2007) The clinical effectiveness and cost-effectiveness of gemcitabine for metastatic breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 11 (19): iii-ixi. – “relapsed following treatment with anthracycline-based chemotherapy”
Eijertsen B, et al. (2004). Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). *J Clin Oncol* (12): 2313–2320. - Erstlinie
Pacilio C, et al. (2006). Is epirubicin effective in first-line chemotherapy of metastatic breast cancer (MBC) after an epirubicin-containing adjuvant treatment? A single centre phase III trial. *Br J Cancer* 94: 1233–1236.

Martin M, et al. (2007) Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 8(3): 219–225. O'Shaughnessy J, et al. (2002) Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 20(12): 2812–2823. Leonard R, et al. (2006) Detailed analysis of a randomized phase III trial: can the tolerability of capecitabine plus docetaxel be improved without compromising its survival advantage? *Ann Oncol* 17(9): 1379–1385. Miles D, et al. (2004) Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. *Clin Breast Cancer* 5(4): 273–278.

Recommendation

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).

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

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

Clinical Evidence:

Vinorelbine

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

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

Vinorelbine combined therapy:

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

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

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

Referenzen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Capecitabine:

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

Capecitabine monotherapy:

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

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

Capecitabine combined therapy:

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

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

Referenzen

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

Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Cervantes G, Mauriac L, et al. (2004) Survival benefit with capecitabine/docetaxel versus docetaxel alone: analysis of therapy in a randomized phase III trial. *Clin Breast Cancer* 5(4): 273–278.

Taxanes

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

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

One moderate RCT (Bontenbal et al. 2005) demonstrated that DOX and DOC combined therapy in first line treatment of advanced disease resulted in superior tumour response and clinical benefit, when compared with FAC. Time to event analyses also showed significant reductions in the risk of death and time to progression with AT therapy compared to FAC but there were more reports of febrile neutropenia with FAC.

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

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

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

Referenzen:

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

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

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

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

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

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

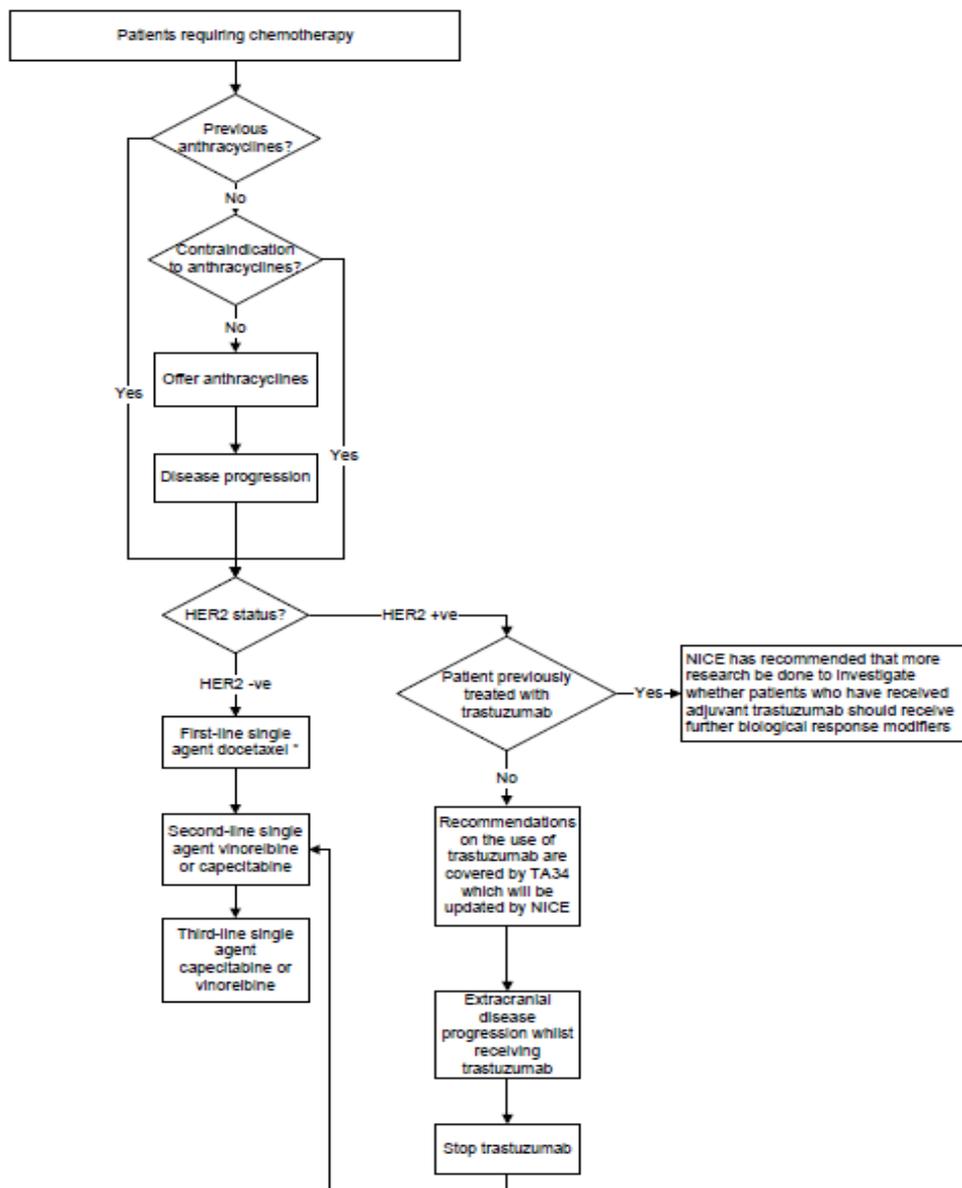
Recommendation:

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.

Qualifying statement: This recommendation is from 'Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer', NICE technology appraisal guidance 116 (2007). It was formulated by the technology appraisal and not by the guideline developers. It has been incorporated into this guideline in line with NICE procedures for developing clinical guidelines, and the evidence to support the recommendation can be found at www.nice.org.uk/TA116.

Therapiealgorithmus

Chemotherapy and biological therapy



* Consider combination therapy for patients for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

| # | Suchfrage |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | [mh ^"Breast Neoplasms"] |
| 2 | (breast OR mamma*):ti,ab,kw |
| 3 | (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw |
| 4 | (advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps* OR progression*):ti,ab,kw |
| 5 | (#1 OR (#2 AND #3)) AND #4 |
| 6 | #5 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present |

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.01.2021

| # | Suchfrage |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | breast neoplasms/TH[majr] |
| 2 | ((breast[ti]) OR mamma*[ti]) AND (neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH) |
| 3 | (#1) OR #2 |
| 4 | (breast[ti]) OR mamma*[ti] |
| 5 | (#4) AND (((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]) |
| 6 | (#5) AND (((((((((advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab]) OR relaps*[tiab]) OR progression*[tiab]) OR progressive*[tiab]) OR disseminat*[tiab]) |
| 7 | (#6) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])) |
| 8 | #3 OR #7 |
| 9 | (#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR |

| | |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))))))) |
| 10 | ((#9) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) |
| 11 | (#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.01.2021

| # | Suchfrage |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | breast neoplasms[majr] |
| 2 | (breast[ti]) OR mamma*[ti] |
| 3 | cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti] |
| 4 | #2 AND #3 |
| 5 | #1 OR #4 |
| 6 | (#5) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp]))) |
| 7 | (((#6) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])) |
| 8 | (#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use; Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau vom 20. Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 05.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1129/2009-12-17-AMR6-SN-Gemcitabin_BAnz.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466) vom 17.06.2006, zuletzt geändert am 20.11.2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 19.02.2021 B6), in Kraft getreten am 20.02.2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2006. [Zugriff: 14.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2062/KHMe-RL_2019-12-19_iK-2020-03-11.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Januar 2020 - Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom; HER2-negativ) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 21.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-463/2020-01-16_Geltende-Fassung_Olaparib_D-459.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. November 2020 - Talazoparib (Mammakarzinom, BRCA1/2-Mutation, HER2-) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 21.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-554/2020-11-20_Geltende-Fassung_Talazoparib_D-545.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. Januar 2015 - Eribulin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 14.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-128/2015-01-22_Geltende-Fassung_Eribulin_nAWG-ABfr_D-125.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. 02.2020. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 14.05.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf.

7. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 14.05.2021]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993>.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-134

Kontaktdaten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien

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

Zusammenfassung

Standard in der Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter besonderer Berücksichtigung der

- Biologie der Erkrankung
- Krankheitsaktivität / Symptomatik
- Vortherapie
- Komorbidität.

Fragestellung

Die Fragestellung ist sehr allgemein formuliert. Sie entspricht nicht mehr dem Stand des Wissens vor allem bezüglich der Biologie des metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinoms. Eine jetzt geplante klinische Studie sollte diese Erkenntnisse berücksichtigen.

Kontaktdaten

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

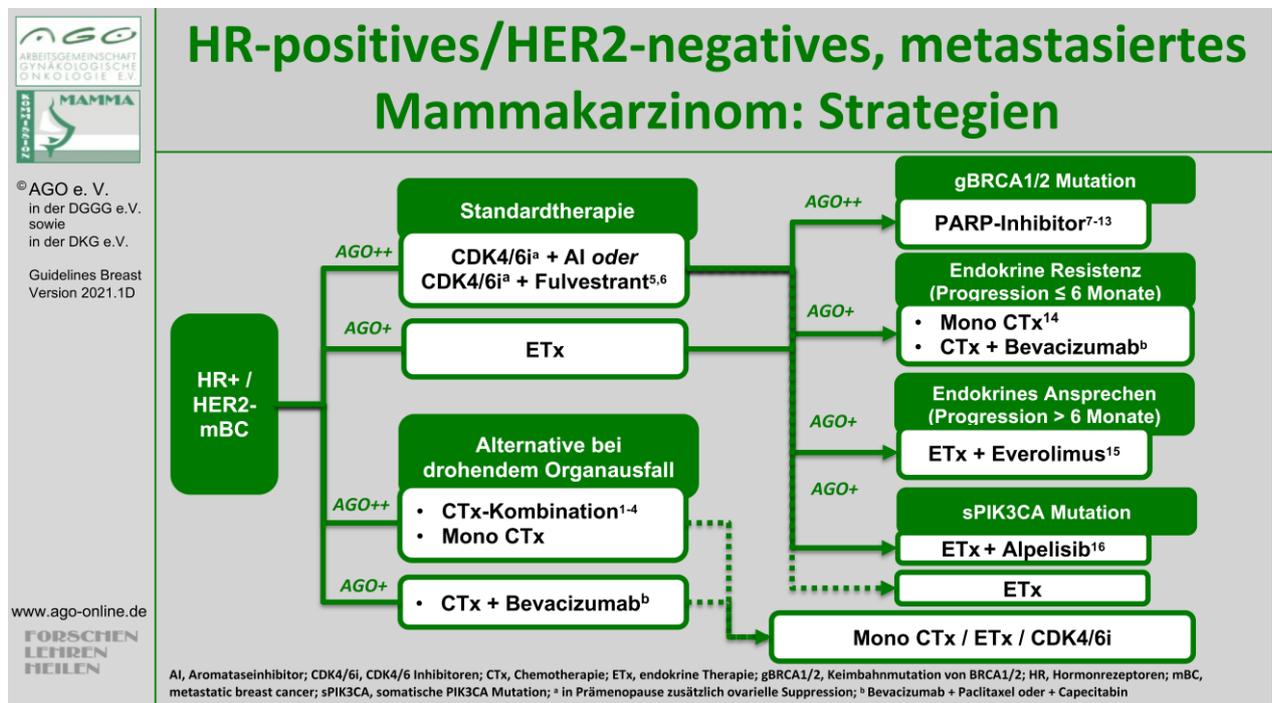
Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien

Stand des Wissens

Ein aktueller Algorithmus zu den Therapiestrategien beim HR+/HER2-, metastasierten Mammakarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapiestruktur für HR+/HER2- Mammakarzinom [1]



Innerhalb der verschiedenen Strategien stehen folgende Arzneimittel zur Verfügung:

- Endokrine Therapie: Exemestan / Everolimus

Kontaktdaten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien

- PIK3CAmut: Fulvestrant / Alpelisib
- gBRCAmut: Olaparib oder Talazoparib
- Chemotherapie: Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin, (liposomale) Anthrazykline

Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulation zu untersuchen: Patienten mit mindestens 2 vorherigen systemischen Chemotherapie-Regimes im metastasierten Stadium, welche zuvor mit einem Taxan, einer Hormontherapie und einem CDK 4/6-Inhibitor behandelt worden sind (eine (neo)adjuvante Chemotherapie wird als Chemotherapie-Regime gezählt, sofern sich eine nicht resezierbare Erkrankung innerhalb von 12 Monaten entwickelt). Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?

Nein

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom nach mindestens zwei systemischen Vortherapien“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind in einer Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der angegebenen Entscheidungsparameter enthalten.

Referenzen

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 201. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_12_Neoadjuvante_%28Primaere%29_systemische_Therapie.pdf
2. 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)

