



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: 2025-B-007 Datopotamab deruxtecan

Stand: August 2026

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

Datopotamab deruxtecan

[zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms; für eine PD-(L)1-basierte Therapie ungeeignet]

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 und HR-positive Mammakarzinom.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	• Nicht angezeigt
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: • Sacituzumab govitecan: 19.05.2022 (nur bezüglich AWG B einschlägig) • Olaparib: Beschluss vom 16.01.2020 • Talazoparib: Beschluss vom 20.11.2020 • Eribulin: 22.01.2015 (nur bezüglich AWG B einschlägig) 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
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:	
Datopotamab deruxtecan N.N. Datroway	<u>Anwendungsgebiet laut positive Opinion:</u> Datroway as monotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) who are not candidates for PD-1/PD-L1 inhibitor therapy.
Antikörper	
Bevacizumab L01XC07 z.B. Avastin	Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Zu weiteren Informationen wie auch zum humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)- Status siehe Abschnitt 5.1. Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden. Zu weiteren Informationen wie auch zum HER2-Status siehe Abschnitt 5.1.
PARP-Inhibitoren	
Olaparib L01XK01 Lynparza	Mammakarzinom Lynparza wird angewendet als: • Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, 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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Talazoparib L01XK04 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.
Zytostatika	
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Capecitabin L01BC06 generisch	– in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. – als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Endoxan Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms
Docetaxel L01CD02 generisch	Brustkrebs – TAXOTERE ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. – Die TAXOTERE-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. – TAXOTERE 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	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: – Mammakarzinom – [...] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Doxorubicin (liposomal) L01DB01 Caelyx Myocet liposomal	Caelyx ist indiziert: Als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko. Myocet liposomal in Kombination mit Cyclophosphamid wird angewendet bei der First-line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen.
Epirubicin L01DB03 generisch	Epirubicin wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt: – Mammakarzinom
Gemcitabin L01BC05 Generisch	Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.
Ifosfamid L01AA06 generisch	Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.
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	- Paclitaxel ist angezeigt zur First-line-Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms entweder in Kombination mit Anthrazyklin bei Patientinnen, für die eine Anthrazyklin-Therapie geeignet ist oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen mit Überexpression des HER-2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2) (3+ mittels immunhistochemischer Untersuchung) und für die eine Therapie mit Anthrazyklin nicht geeignet ist.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	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 generisch	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 cellcristin	cellcristin [®] wird bei folgenden Indikationen in der Regel in der Kombinationschemotherapie angewendet: • metastasierendes Mammakarzinom (Palliativtherapie bei ansonsten therapieresistenten Fällen) • [...]
Vinorelbin L01CA04 generisch	Vinorelbin ist bei erwachsenen Patienten angezeigt zur Behandlung von: fortgeschrittenem Brustkrebs als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-007 (Beratung nach § 35a SGB V)

Datopotamab deruxtecan

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 20. Februar 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	10
3.3 Leitlinien	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	18
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
HR	Hormone Receptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MBC	Metastatic Breast Cancer
mTNBC	Metastatic triple negative breast cancer
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PARP	Poly (ADP-ribose) Polymerase
PD	Progressive Disease
PFS	Progression-free survival
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNBC	Triple negative breast cancer
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom, die nicht für eine Behandlung mit PD-(L)1-Inhibitoren in Frage kommen.

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 03.01.2025 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 3786 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 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Taylor AM et al., 2021 [3].

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:

- PARP inhibitors

Komparator:

- 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:

- Alle:
 - Overall Survival
 - Progression-free survival (PFS)
 - Disease progression (RECIST criteria)
 - Quality of Life
 - Adverse events
- Subgruppe TNBC:
 - PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- 18 June 2020 in: Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE via OvidSP, Embase via OvidSP, WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), ClinicalTrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's 'Risk of bias' tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCT (n = 1.474)
 - Subgruppe TNBC: 4 RCT (n = 664)

Charakteristika der Population/Studien:

BROCADE 2

Study characteristics

Methods	Phase 2 partially blinded, multicentre, randomised controlled trial
Participants	290 patients aged ≥ 18 years with advanced or metastatic breast cancer with germline BRCA mutation 2 or fewer lines of previous therapy HER2-positive patients must have had prior HER2 treatment.
Interventions	Arm 1 (blinded): Veliparib 120 mg BD D1-7 Q3 weekly + carboplatin AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m ² D3 Q3 weekly Arm 2 (blinded): Placebo D1-7 Q3 weekly + carboplatin AUC 6 + paclitaxel 175 mg/m ² D3 Q3 weekly Arm 3 (open-label): Veliparib 40 mg BD D1-7 Q4 weekly + temozolomide 150 mg QID Q4 weekly (not included in analysis due to not having a corresponding control arm)
Outcomes	Primary: Progression-free survival Secondary: Overall survival, objective response rate, clinical benefit rate, safety
Notes	Funding considerations: AbbVie Inc. provided financial support for this study (no grant number applies) and participated in the design, study conduct, analysis, and interpretation of the data, as well as the writing, review, and approval of this manuscript.

BROCADE 3

Study characteristics

Methods	Phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial
Participants	513 patients with advanced or metastatic HER2-negative breast cancer with germline BRCA mutation

BROCADE 3 (Continued)

	2 or fewer lines of previous therapy
Interventions	Arm 1: Veliparib 120 mg BD D 2-5, Q 21 days + carboplatin AUC 6 D1 + paclitaxel 80 mg/m ² D 1, 8, 15 Q 21 days Arm 2: Placebo BD D 2-5, Q 21 days + carboplatin AUC 6 D1 + paclitaxel 80 mg/m ² D 1, 8, 15 Q 21 days
Outcomes	Primary: Progression-free survival Secondary: Overall survival, clinical benefit rate, objective response rate, and progression on subsequent therapy (PFS2)
Notes	Funding considerations: Funded by AbbVie Inc.

EMBRACA

Study characteristics

Methods	Phase 3 open-label, multicentre, randomised controlled trial
Participants	431 patients with HER2-negative advanced or metastatic breast cancer with germline BRCA mutation Three or fewer prior lines of therapy
Interventions	Arm 1: 1 mg talazoparib daily Arm 2: Physician's choice of chemotherapy (capecitabine or eribulin or gemcitabine or vinorelbine)
Outcomes	Primary: Progression-free survival Secondary: Overall survival, objective response rate, clinical benefit rate, safety
Notes	Funding considerations: Funded by Medivation [Pfizer]

OLYMPIAD

Study characteristics

Methods	Phase 3 open-label, multicentre, randomised controlled trial
Participants	302 patients with HER2-negative metastatic breast cancer with germline BRCA mutation Two or fewer lines of prior systemic therapy
Interventions	Arm 1: 300 mg olaparib BD Arm 2: Physician's choice of chemotherapy (capecitabine or eribulin or vinorelbine)
Outcomes	Primary: Progression-free survival Secondary: Overall survival, safety, time to second progression, death after first progression, objective response rate, health-related quality of life
Notes	Funding considerations: Funded by AstraZeneca

Qualität der Studien:

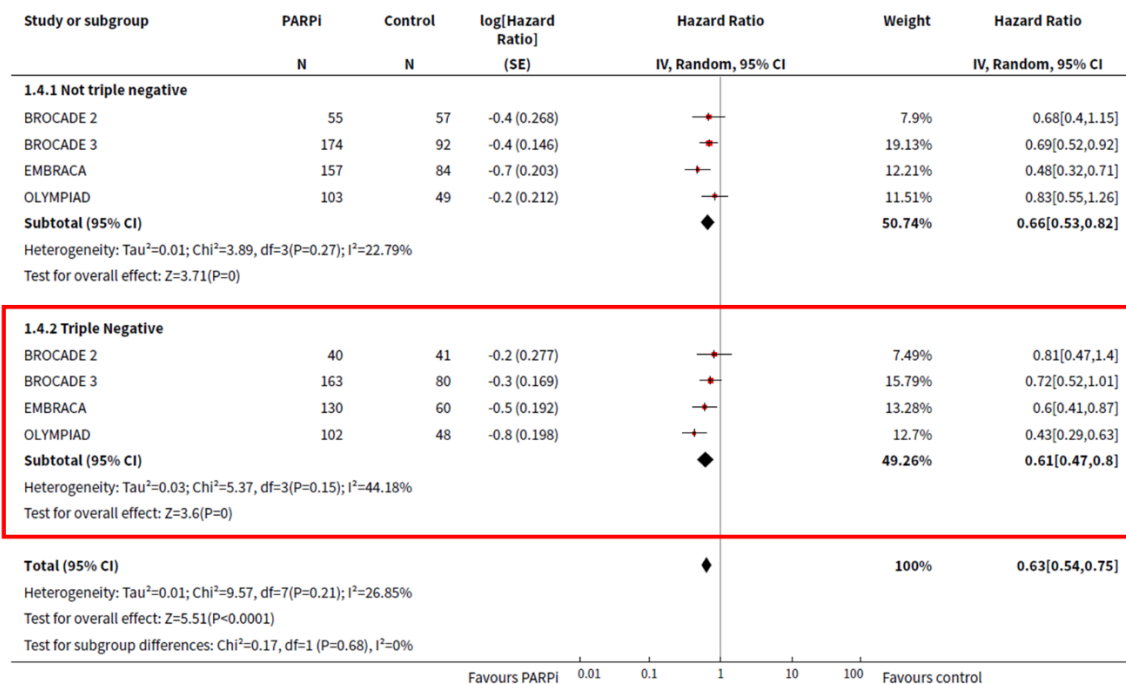
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias) Overall survival	Blinding of outcome assessment (detection bias) Progression-free survival & overall response rates	Blinding of outcome assessment (detection bias) Quality of life	Blinding of outcome assessment (detection bias) Adverse events	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
BRAVO	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
BROCADE 2	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
BROCADE 3	?	?	+	+	+	?	+	?	+	+
EMBRACA	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kummer 2016	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+
OLYMPIAD	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

For patients with triple-negative breast cancer (N = 664, 4 RCTs), there was evidence of PFS benefit on pooling of studies (HR 0.61, 95% CI 0.47 to 0.80; P = 0.0003), with moderate heterogeneity (I² = 44%, P = 0.15).

Examination of the relevant studies revealed no particular explanation for this statistical heterogeneity, and thus no relevant subgroups of this subgroup analysis were further analysed.

Analysis 1.4. Comparison 1: PARPi-containing regimen vs non-PARPi regimen, Outcome 4: Progression-free survival: receptor status



Anmerkung/Fazit der Autoren

These positive overall findings are supported by the subgroup analyses all showing consistent findings of a persistent PFS benefit. We showed that PARP inhibitors confer a PFS benefit in advanced HER2-negative, BRCA germline mutated breast cancer regardless of whether the patient carries a BRCA 1 or 2 mutation, whether the tumour is triple-negative or not and regardless of whether chemotherapy was previously given in the metastatic setting.

Kommentare zum Review

- Therapielinie wurde nicht berücksichtigt
- Nur ein Endpunkt (PFS) für die Subgruppe TNBC analysiert

3.2 Systematische Reviews

Afzal F et al., 2023 [1].

Efficacy and safety of antibody-drug conjugates in triple-negative and HER-2 positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials

Fragestellung

This review aims to sum up the efficacy and safety of different antibody-drug-conjugates in patients with triple-negative and HER-2 positive breast cancer.

Methodik

Population:

- Patients with triple-negative and HER-2 positive breast cancer

Intervention:

- Antibody-drug-conjugates

Komparator:

- Keine Einschränkungen

Endpunkte:

- Efficacy: Overall response (OR), Complete response (CR), Progression-free survival (PFS), Overall survival (OS)
- Safety: Toxicity ($\geq$ grade 3 adverse effects)

Recherche/Suchzeitraum:

- EMBASE, PubMed (Medline) Web of Science, Cochrane, clinicaltrials.gov
- Until 04/2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB2

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Population TNBC: N=1 RCT

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1
Baseline characteristics of patients included in clinical trials

Author	Year	Population	Phase of trial	Treatment	Number of patients	Median age (range)	ECOG score n (%)	Metastasis locations	Previous chemotherapy n (%)	Median follow up
Randomized clinical trials										
Bardia et al.	2021	Metastatic pretreated triple-negative breast cancer	Phase 3	sacituzumab govitecan (10 mg/kg)	235	54 (29–82)	0 = 108 (46) 1 = 127 (54)	Lung 108 (46%) Liver 98 (42%) Lymph nodes 57 (24%) Bone = 48 (20%)	Taxanes 235 (100) Anthracyclines 191 (81) Cyclophosphamide 192 (82) Carboplatin 147 (63) Capecitabine 147 (63)	17.7 months
				chemotherapy of physician's choice	233	53 (27–81)	0 = 98 (42) 1 = 135 (58)	Lung 97 (42) Liver 101 (43) Lymph nodes 73 (31) Bone 55 (24)	Taxanes 233 (100) Anthracyclines 193 (83) Cyclophosphamide 192 (82) Carboplatin 160 (69) Capecitabine 159 (68)	17.7 months

Qualität der Studien:

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Bardia et al. 2021						

Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

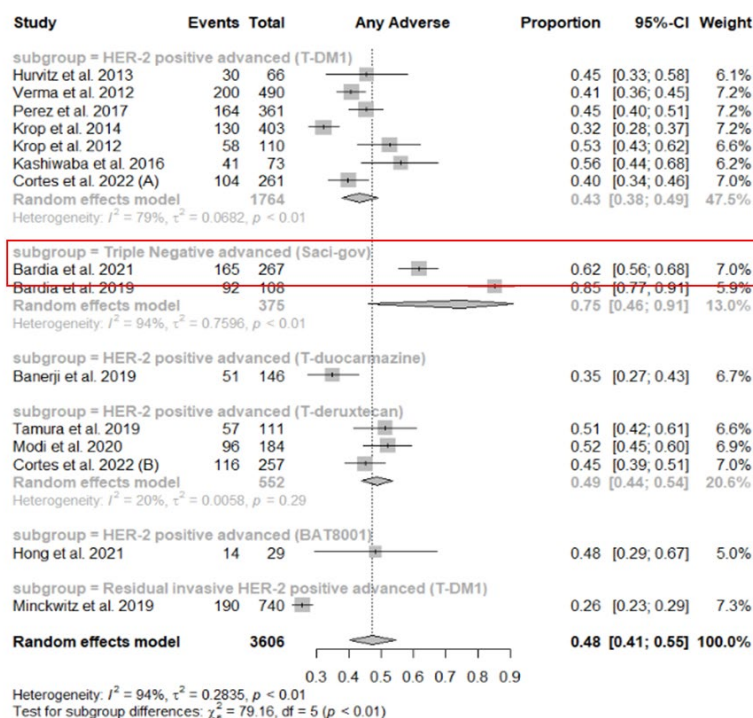
Judgement

 High
 Some concerns
 Low

Studienergebnisse:

- Efficacy: In RCT on triple negative breast cancer (N = 468), HR of PFS and OS were 0.55 (95% CI = 0.51–0.61) and 0.59 (95% CI = 0.54–0.66), respectively, in favor of saci-gov (ADC) as compared to chemotherapy.
- Safety:

Supplementary fig 9. Pooled incidence of any $\geq$ grade 3 adverse event.



Anmerkung/Fazit der Autoren

Saci[tuzumab]-gov[itecan] was significantly more effective than single agent chemotherapy in patients with refractory mTNBC.

3.3 Leitlinien

Moy B et al., 2021 [2].

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

- The purpose of this guideline update is to gather and examine the evidence published since the 2014 guideline by Partridge et al² and offer a series of updated recommendations for advanced human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)–negative breast cancer, if warranted. Because of advances in treatment since 2014, the research questions were re-examined and revised by the reconvened panel:
 - (1) Is there an optimal sequence of chemotherapy and/or targeted therapy (first-line, second-line, or greater) for patients with triple-negative metastatic breast cancer (with or without BRCA1 or BRCA2 germline mutations)? [...]
- Target Population:
 - **Women or men** with HER2-negative MBC that is HR-positive but endocrine-pretreated or triple negative.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formeller Konsensusprozess nur bei dünner Evidenz; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Überprüfung der Aktualität nach Bedarf oder alle 3 Jahre; keine Gültigkeit angegeben.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, RCT und Meta-Analysen / January 1, 2014-February 29, 2020; updated with a targeted search in April 2021

LoE / GoR

- For systematic reviews, quality was assessed using the A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews²⁰ (AMSTAR-2), tool and for clinical practice guidelines, the Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation²¹ (AGREE 2) tool was used. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) was used to assess the risk of bias for all the included randomized trials

TABLE A2. Recommendation Rating Definitions

Term	Definitions
Quality of evidence	
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate	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	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect
Strength of recommendation	
Strong	In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention
Weak	In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not

Sonstige methodische Hinweise

- ASCO uses a signals approach to facilitate guideline updating. This approach identifies new, potentially practice-changing data—signals—that might translate into revised practice recommendations. The approach relies on targeted literature searching and the expertise of ASCO guideline panel members to identify signals.

Empfehlungen

Erstlinientherapie

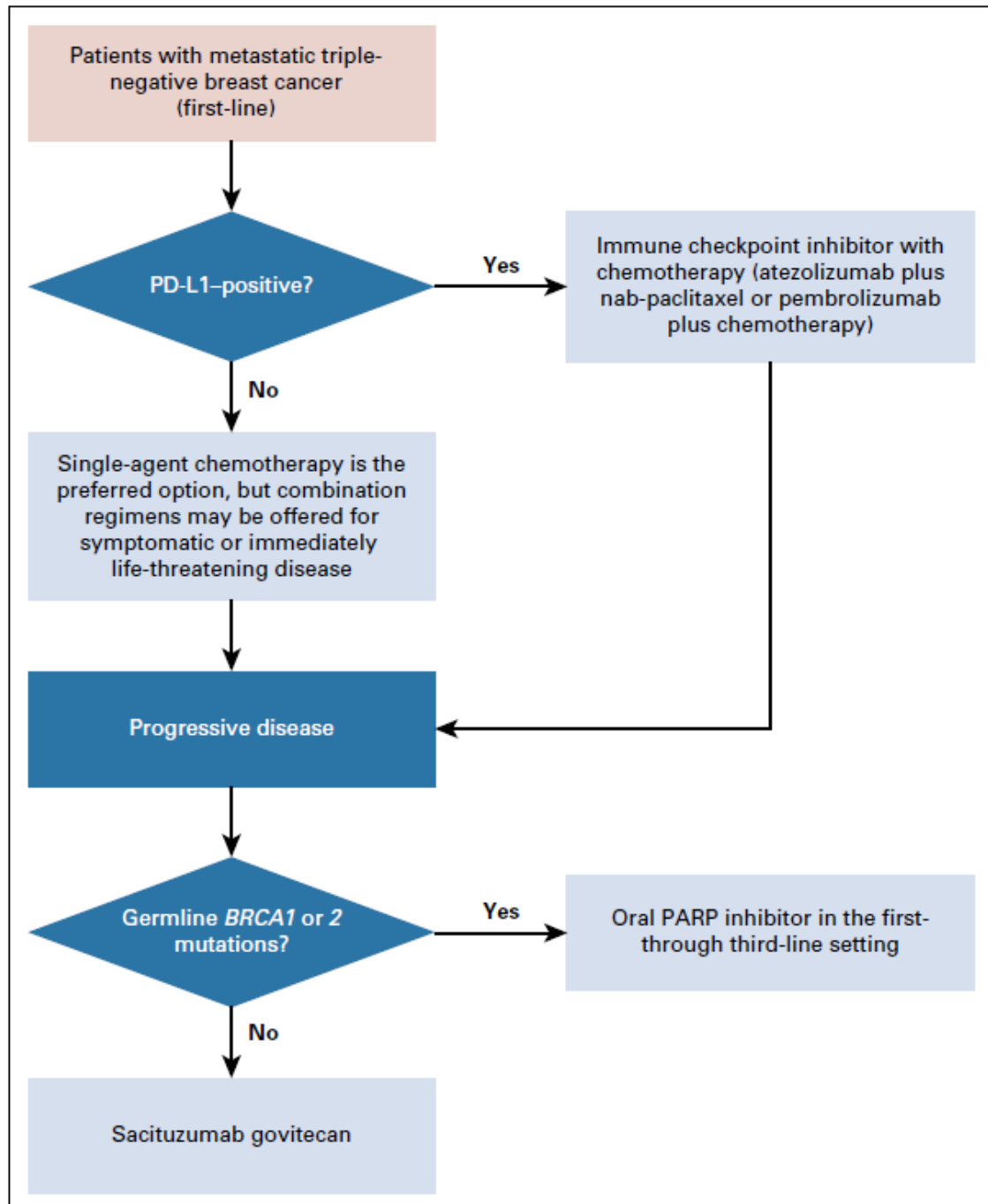


FIG 1. Treatment algorithm for first-line treatment for patients with metastatic triple-negative breast cancer. PARP, poly (ADP-ribose) polymerase.

Clinical Question 1

Is there an optimal sequence of chemotherapy and/or targeted therapy (first-line, second-line, or greater) for patients with triple-negative MBC (with or without BRCA1 or BRCA2 germline mutations)?

Recommendation 1.2. Patients with metastatic triple-negative breast cancer without expression of programmed cell death ligand-1 (PD-L1–negative) should be offered single-agent chemotherapy rather than combination chemotherapy as first-line treatment, 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).

Hintergrundinformation

Practical information.

Patients may be offered either platinum-based or nonplatinum-based regimens on the basis of individualized patient and provider assessment of preferences, risks, and benefits.

Literature update and analysis. Patients with metastatic PD-L1–negative triple-negative breast cancer.

A meta-analysis¹⁵ of 10 randomized trials comparing platinum-containing versus nonplatinum-containing regimens in 958 women with metastatic TNBC revealed that the death rate at 1 year in the platinum group was 46% versus 51% in the nonplatinum group (hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.73 to 1.00). However, grade 3 and 4 toxicities were higher among platinum recipients, including nausea or vomiting (relative risk, 4.8) and anemia (relative risk, 3.8). Although not restricted to triple-negative breast cancer, the phase III CALGB 40502/NCCTG N063H⁷ trial evaluated optimal first-line chemotherapy for patients with MBC. This trial randomly assigned 799 patients to receive paclitaxel versus nab-paclitaxel versus ixabepilone, all given with bevacizumab. The ixabepilone arm was closed at the first interim analysis for futility. The median PFS for paclitaxel was 11 months, ixabepilone was inferior to paclitaxel (PFS, 7.4 months; hazard ratio, 1.59; 95% CI, 1.31 to 1.93; $P < .001$), and nab-paclitaxel was not superior to paclitaxel (PFS, 9.3 months; hazard ratio, 1.20; 95% CI, 1.00 to 1.45; $P = .054$). Although included in the trial according to treatment convention at the time, there is no biologically plausible rationale for an interaction of bevacizumab effect with the cytotoxic drugs studied in the trial. The TNT⁶ trial randomly assigned 376 patients with metastatic triple-negative breast cancer in the first-line treatment setting to treatment with carboplatin versus docetaxel. Overall response rates were similar between carboplatin and docetaxel (ORR, 31.4% v 34.0%, respectively; $P = .66$). The trial had a crossover design, and no statistically significant OS difference was seen by arm and type of initial treatment. Febrile neutropenia, diarrhea, alopecia, arthralgias, and peripheral neuropathy were more commonly seen in the docetaxel-treated group. In 2018, NCCN issued a guideline¹⁷ update that recommends first-line chemotherapy with a taxane (paclitaxel is the preferred agent) or an anthracycline, if not previously used in the neoadjuvant or adjuvant setting. It endorses sequential single-agent chemotherapy as the preferred approach.

Clinical interpretation. There is no single optimal first-line chemotherapy. Either platinum-based or nonplatinum-based regimens are appropriate, with a choice driven by individualized patient and provider assessment of preferences, risks, and benefits.

Referenzen

6. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al: A randomised phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in BRCA1/2 mutated and pre-specified triple negative breast cancer “BRCAness” subgroups: The TNT trial. *Nat Med* 24:628, 2018
7. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, et al: Randomized phase III trial of paclitaxel once per week compared with nanoparticle albumin-bound nab-paclitaxel once per week or ixabepilone with bevacizumab as first-line chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol* 33:2361-2369, 2015
15. Egger SJ, Chan MMK, Luo Q, et al: Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD013750, 2020
17. Giordano SH, Elias AD, Gradishar WJ: NCCN guidelines updates: Breast cancer. *J Natl Compr Cancer Netw* 16:605-610, 2018

Spätere Therapielinien

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).

Hintergrundinformation

Literature update and analysis. Patients with metastatic triple-negative breast cancer who have received at least two prior therapies for metastatic disease. The systematic review identified two studies of metastatic triple-negative breast cancer in third- or greater-line chemotherapy. The ASCENT⁵ trial supports the use of sacituzumab govitecan for patients with metastatic triple-negative breast cancer who have received at least two prior therapies in the metastatic setting. Sacituzumab govitecan is an antibody drug conjugate that targets trophoblast cell-surface antigen 2 (Trop-2) with a humanized monoclonal antibody connected to SN-38, an active metabolite of the topoisomerase II inhibitor irinotecan.

The ASCENT⁵ trial allocated 529 patients with metastatic TNBC who had received at least two prior lines of therapy to sacituzumab or single-agent chemotherapy of physician's choice (eribulin, capecitabine, gemcitabine, or vinorelbine). Among the 468 without brain metastases (the primary end point), sacituzumab govitecan improved PFS compared with standard therapy (median PFS 5.6 months v 1.7 months; hazard ratio, 0.41; $P < .0001$). Sacituzumab govitecan also improved OS compared with standard therapy (median OS 12.1 months v 6.7 months; hazard ratio, 0.48; $P < .0001$). The most common severe toxicities were neutropenia (51% v 33%), diarrhea (10% v 1%), leukopenia (10% v 5%), anemia (8% v 5%), and febrile neutropenia (6% v 2%). Treatment discontinuation rate because of adverse events on sacituzumab govitecan was low (5%). On the basis of the results of this trial, the FDA approved the use of sacituzumab govitecan for treatment of metastatic TNBC who received two or more previous systemic therapies, with at least one therapy in the metastatic setting. Although not restricted to triple-negative breast cancer, the phase III EMBRACE trial randomly assigned 1,102 patients with MBC who had received prior anthracycline and taxane to receive eribulin versus capecitabine. Approximately one quarter had triple-negative disease. The median OS for eribulin and capecitabine was 15.9 and 14.5 months, respectively (hazard ratio, 0.88; 95% CI, 0.77 to 1.00; $P = .056$). Median PFS times for eribulin and capecitabine were 4.1 and 4.2 months, respectively (hazard ratio, 1.08; 95% CI, 0.93 to 1.25; $P = .30$). In the triple-negative subset, a prespecified secondary analysis suggested greater efficacy of eribulin (OS 14.4 v 9.4 months, hazard ratio 0.70, 95% CI, 0.54 to 0.91; PFS 2.9 v 2.3 months, hazard ratio 0.80, 95% CI, 0.61 to 1.05).²⁴ Global health status and overall quality-of-life scores over time were similar in the treatment arms.

Clinical interpretation. The PFS and OS advantage in heavily pretreated patients with reasonable toxicity profile **makes the use of sacituzumab govitecan appropriate in the third- or later-line setting. The choice among other chemotherapy options in later-line settings should be driven by individualized patient and provider assessment of preferences, risks, and benefits.**

Referenzen

5. Bardia A, Hurvitz SA, Tolane SM, et al: Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 384:1529-1541, 2021

24. Twelves C, Awada A, Cortes J, et al: Subgroup analyses from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in pretreated patients with advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 10:77-84, 2016

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 PARP inhibitor (olaparib or talazoparib) rather than chemotherapy (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Hintergrundinformationen

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.

Literature update and analysis. Patients with metastatic triple-negative breast cancer with BRCA germline mutation. The systematic review identified two studies that support the use of oral PARP inhibitors for patients with metastatic triple-negative breast cancer with BRCA1 or 2 germline mutation and one study that analyzed the optimal chemotherapy choice for patients with metastatic triple-negative breast cancer with BRCA1 or 2 germline mutation. The OlympiAD¹¹ trial randomly assigned, in a 2:1 ratio, 302 patients with metastatic HR1 or triple-negative breast cancer to receive olaparib versus standard therapy with single-agent chemotherapy of the physician's choice (capecitabine, eribulin, or vinorelbine). Among the 302 total patients, 102 patients had metastatic triple-negative disease. In the overall study population, median PFS was significantly longer in the olaparib group than in the standard therapy group (7.0 months vs 4.2 months; hazard ratio, 0.58; 95% CI, 0.43 to 0.80; $P < .001$). The rate of grade 3 or higher adverse events was 36.6% in the olaparib group and 50.5% in the standard therapy group, and the rate of treatment discontinuation because of toxic effects was 4.9% and 7.7%, respectively. The PFS benefit of olaparib compared with standard therapy was more pronounced in the subset of 102 BRCA mutation carriers with metastatic triple-negative disease (PFS hazard ratio, 0.39; 95% CI, 0.2 to 0.57).

Similarly, the EMBRACA¹² trial randomly assigned, in a 2:1 ratio, 431 patients with metastatic HR1 or triple-negative breast cancer to receive talazoparib versus standard therapy with single-agent chemotherapy of the physician's choice (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine). In the overall study population, median PFS was significantly longer in the talazoparib group than in the standard-therapy group (8.6 months vs 5.6 months; hazard ratio, 0.54; 95% CI, 0.41 to 0.71; $P < .001$). Hematologic grade 3-4 adverse events (primarily anemia) occurred in 55% of the patients who received talazoparib and in 38% of the patients who received standard therapy. Patient-reported outcomes favored talazoparib. In the 190 patients with triple-negative disease in the EMBRACA trial, talazoparib improved PFS relative to standard therapy (hazard ratio, 0.60; 95% CI, 0.41 to 0.87). As described previously, the TNT⁶ trial randomly assigned 376 patients with metastatic triple-negative breast cancer in the first-line treatment setting to treatment with carboplatin versus docetaxel. Overall response rates were similar between carboplatin and docetaxel (ORR, 31.4% vs 34.0%, respectively; $P = .66$). However, among the 43 women with a known germline BRCA1 or 2 mutation, carboplatin resulted in a higher response rate (68% vs 33%; 95% CI, 6.3 to 63.1) and PFS (6.8 vs 4.4 months; absolute difference 2.6 months, 95% CI, 0.11 to 5.12). However, the trial had a crossover design and no statistically significant OS difference was seen.

Clinical interpretation. It should be noted that both the OlympiAD and EMBRACA clinical trials randomly assigned patients to receive PARP inhibitor versus standard chemotherapy of physician's choice. However, standard chemotherapy did not include anthracyclines, taxanes, or platinum in these studies and generally represented drugs used in second- or later-line. Therefore, **it is not known whether PARP inhibitors are superior to platinum, anthracycline, or taxane chemotherapy in the metastatic setting.** Since PARP inhibitors and platinum have overlapping mechanisms of action and resistance mechanisms, the results of these trials should be interpreted in the context of ongoing and previous trials, especially of platinum therapy, in MBC patients with BRCA1 or 2 germline mutations.

Referenzen

6. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al: A randomised phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in BRCA1/2 mutated and pre-specified triple negative breast cancer "BRCAness" subgroups: The TNT trial. *Nat Med* 24:628, 2018
11. Robson M, Im S-A, Senkus E, et al: Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 377:523-533, 2017
12. 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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2025)
am 03.01.2025**

#	Suchschritt
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 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 Jan 2020 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 03.01.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

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

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	breast neoplasms[majr]
2	breast[ti] OR mamma*[ti]
3	(#2) AND (cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti])
4	(#1 OR #2) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	((((#4) AND ("2020/01/01"[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]))) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	systematische Reviews
6	breast neoplasms/TH[majr] AND (local*[tiab] OR advance*[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR relaps*[tiab] OR progression[tiab] OR progressive*[tiab] OR neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH)
7	breast*[tiab] OR mamma*[tiab]

#	Suchschritt
8	(#7) AND (local*[tiab] OR advance*[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR relaps*[tiab] OR progression[tiab] OR progressive*[tiab] OR neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH)
9	(#8) 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 malignan*[tiab])
10	(#9) 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 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)
11	#6 OR #10
12	(#11) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
13	((#12) AND ("2020/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("retracted publication"[Publication Type] OR "retraction of publication"[Publication Type] OR "preprint"[Publication Type])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
14	(#13) NOT (#5)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 03.01.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- 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. **Afzal F, Aiman W, Zahoor H, Bajwa AR, Kazmi SH, Anwar A, et al.** Efficacy and safety of antibody-drug conjugates in triple-negative and HER-2 positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Breast Dis* 2023;42(1):121-136.
2. **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.
3. **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>.

-
- [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 Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-007

Verfasser	
Institution	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)
Datum	10. März 2025

Indikation
Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom, die nicht für eine Behandlung mit PD-(L)1-Inhibitoren in Frage kommen. <u>Alternativ</u> Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom, die nicht für eine Behandlung mit PD-(L)1-Inhibitoren in Frage kommen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> Der Standard der Erstlinienbehandlung des triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC) hat sich in den letzten Jahren geändert. Das Kollektiv der Patientinnen und Patienten (Pat.), die nicht für eine Behandlung mit PD-(L)1-Inhibitoren in Frage kommen, ist heterogen. Optionen sind: - PD-L1 negativ <i>oder</i> PD-L1 positiv mit einem Therapie-freien Intervall nach Ende der neo/adjuvanten Chemotherapie < 6-12 Monate, <i>gBRCA</i> Wildtyp (Germline): - Chemotherapie, ggf. in Kombination mit Bevacizumab - PD-L1 negativ, <i>gBRCA</i>mut: - Chemotherapie, ggf. in Kombination mit Bevacizumab - Carboplatin - Olaparib oder Talazoparib

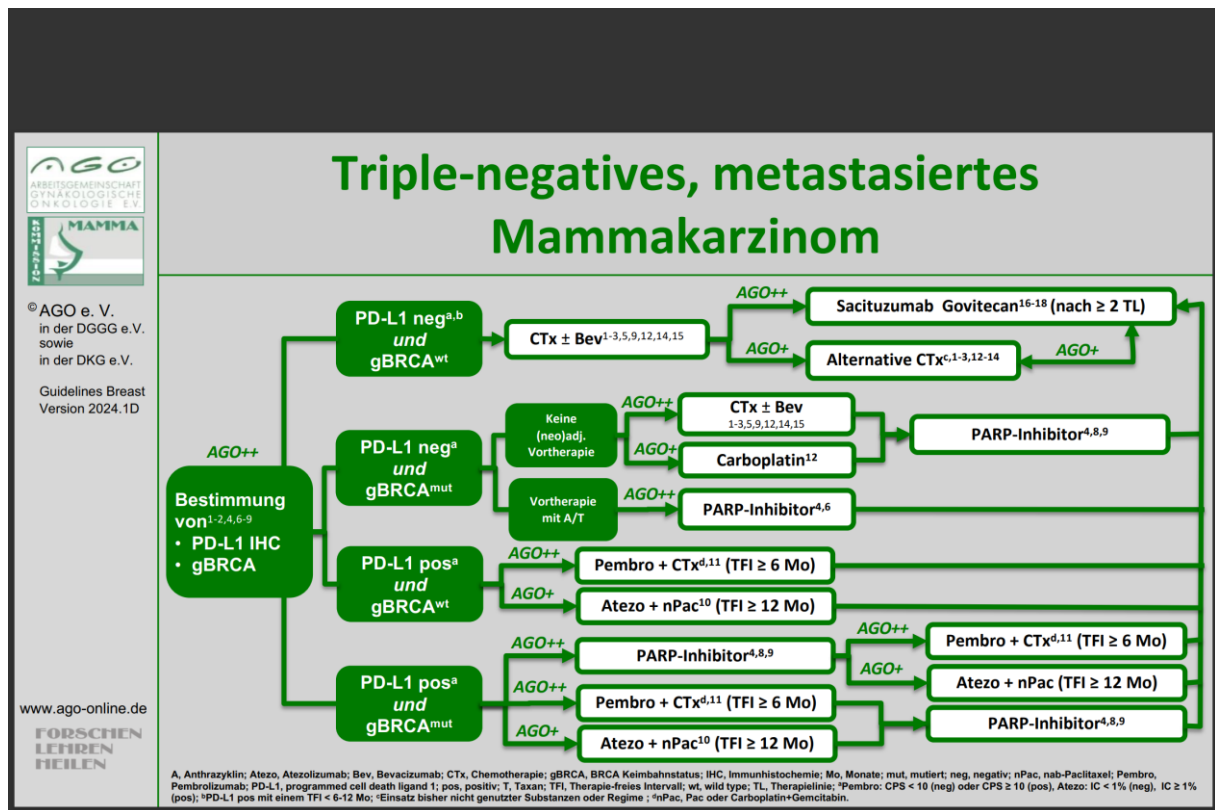
- PD-L1 positiv, Kontraindikationen gegen den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren (CPI):
 - Chemotherapie, ggf. in Kombination mit Bevacizumab

Fragestellung

Die Fragestellung ist sehr weit gefasst. Wir beschränken uns auf die Erstlinientherapie.

Stand des Wissens

Das Kollektiv der Pat., die nicht für eine Behandlung mit PD-(L)1-Inhibitoren in Frage kommen, ist heterogen [1 - 3]. Ein Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [1].



PD-L1 negativ oder PD-L1 positiv mit einem Therapie-freien Intervall nach Ende der neo/adjuvanten Chemotherapie < 6-12 Monate / gBRCA Wildtyp (Germline)

Standard ist eine Chemotherapie als Mono- oder Kombinationstherapie, ggf. in Kombination mit Bevacizumab. Eingesetzt in der Monotherapie werden vor allem Taxane, Carboplatin und Capecitabin, in der Chemotherapie-Kombination Gemcitabin + Platinderivat oder Taxan [4, 5]. Die Kombination mit Bevacizumab verlängert das progressionsfreie Überleben [6-9]. Zugelassen ist Bevacizumab nur in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin.

PD-L1 negativ / gBRCA mut

In dieser Gruppe gibt es mehrere Therapieoptionen:

- Chemotherapie, ggf. in Kombination mit Bevacizumab, s. o.
- Carboplatin hat eine besonders hohe Wirksamkeit bei diesen Pat. [10]
- Olaparib oder Talazoparib: Bei Pat. nach Vortherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen in der (neo-)adjuvanten Situation sind die beiden PARP-Inhibitoren Olaparib [11, 12] und Talazoparib [13] zugelassen.

PD-L1 positiv, Kontraindikationen gegen den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren (CPI)

Die Rate von Pat. mit Kontraindikationen gegen eine Therapie mit CPI ist in den letzten Jahren zurückgegangen. Hintergrund ist vor allem eine zunehmende Vertrautheit mit dieser neuen Substanzklassen. Auch Pat. mit der Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung können unter entsprechender, engmaschiger Überwachung mit CPI behandelt werden [14].

Bei absoluten Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie mit CPI soll eine Chemotherapie wie bei Pat. mit PD-L1 negativem TNBC durchgeführt werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. Status März 2024. [AGO_2024D_26_Therapiealgorithmen_MASTER_schwarz \(ago-online.de\)](https://www.ago-online.de/AGO_2024D_26_Therapiealgorithmen_MASTER_schwarz)
2. AWMF Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". Registernummer 032-045OL, Juli 2021. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.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. Hu XC, Zhang J, Xu BH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(4):436-46.
5. Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. Ann Oncol. 2018;29(8):1763-1770.
6. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med (2007) 357(26):2666–2676.

7. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* (2005) 23(4):792–799.
8. Miles DW, Diéras V, Cortés J, et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2773-80.
9. Zielinski C, Láng I, Inbar M, et al TURANDOT investigators. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer (TURANDOT): primary endpoint results of a randomised, open-label, noninferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1230-9.
10. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628-637
11. Robson M, Im S-A, Senkus E et al: Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017;377:523-533
12. Robson M, Tung N, Conte P. et al. Qlympia AD 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* 2019;30:558-566
13. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-763.
14. [AWMF Leitlinienregister](#)