

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2016-B-007 Atezolizumab

Stand: März 2016

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

Atezolizumab

in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen dreifach-negativen Brustkrebs

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i> Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel zur endokrinen Therapie, auch wenn die jeweilige Zulassung nicht explizit auf den Hormonrezeptor-Status abstellt.</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p><i>nicht angezeigt</i></p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Gemcitabin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 05.05.2015): Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) <u>nicht</u> ordnungsfähig sind: Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau – Richtlinie zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) zuletzt geändert am 20. November 2014: DMP Brustkrebs – Beschluss vom 28. Mai 2009: Protonentherapie beim Mammakarzinom
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Atezolizumab L01XC32 Tecentriq®	<u>Zu prüfendes Anwendungsgebiet:</u> Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC – triple-negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 1 % aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben.
Chemotherapien	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan® ist in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] - adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie - palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.
Methotrexat L01BA01 Methotrexat-GRY TEVA®	Mammakarzinome: In Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium
5-Fluorouracil L01BC02 5-FU medac®	- fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom
Gemcitabin L01BC05 Gemzar®	Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat TEVA®	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] - soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom [...]
Vindesin	Eindeutiges Ansprechen wurde auch bei folgenden Erkrankungen erzielt, jedoch liegen hierfür erst geringere Erfahrungen vor: [...]

L01CA03 Eldisine®	- Mammakarzinom
Vinorelbin L01CA04 Navelbine®	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.
Paclitaxel L01CD01 Paclitaxel Stragen®	Paclitaxel Stragen ist indiziert zur Erstbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, bei denen eine Anthracyclin-Therapie in Betracht kommt, oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen, die den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine anthracyclinhaltige Therapie nicht in Betracht kommt. Als Monotherapie ist Paclitaxel zur Behandlung von metastasierendem Mammakarzinom bei Patientinnen indiziert, bei denen eine Standard-Anthracyclin-Therapie erfolglos war oder nicht angezeigt ist.
Docetaxel L01CD02 Taxotere®	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 Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. 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 Adrimedac®	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: - Mammakarzinom [...] Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Epirubicin L01DB03 Bendaepi®	Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich: - Mammakarzinom [...]
Mitoxantron L01DB07 Onkotrone®	- fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom [...]
Mitomycin L01DC03 Mito-medac®	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] - fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom
Eribulin L01XX41	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.

Halaven®	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.
Antikörper	
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. 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.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2016-B-007 Atezolizumab

Datum: 25.02.2016

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche:	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	2
Systematische Recherche:	2
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	4
Cochrane Reviews	6
Systematische Reviews	6
Leitlinien	14
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	26
Primärstudien	26
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	27
Anhang:	29
Literatur:	35

Indikation für die Recherche:

Zur Behandlung von Patienten mit vorher unbehandeltem metastasierten oder nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen dreifach-negativen Brustkrebs

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Siehe Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Brustkrebs“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.02.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken

bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP, WHO. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCCN, NCI. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1926 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screeningverfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 12 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2014 [8]. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs; Abschlussbericht; Auftrag V12-02</p>	<p>Versorgungsaspekt „Therapie bei metastasierten Erkrankungen“ (1.6.2.1 der DMP-Richtlinie) <u>Chemotherapie</u> Eine Leitlinie gibt mit hoher GoR-Kategorie eine Empfehlung zur regelmäßigen Toxizitätsbeurteilung. Es handelt sich dabei im Vergleich zur DMP-Richtlinie um eine zusätzliche Empfehlung. Ein potenzieller Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf kann diskutiert werden. Mehrere Leitlinien geben mit überwiegend hoher GoR- / LoE-Kategorie Empfehlungen für die Durchführung einer Chemotherapie bei metastasierter Erkrankung. Die Empfehlungen stimmen im Wesentlichen mit der DMP-Richtlinie überein, sind aber ausführlicher. Es ergibt sich kein Aktualisierungs- bzw. Ergänzungsbedarf.</p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015 [5]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (neues Anwendungsgebiet) vom 22. Januar 2015</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 27. Juni 2014: 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. <i>[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.]</i> 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie <u>a) Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. <u>b) Patientinnen, die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Behandlung infrage kommen</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell bestimmte Chemotherapie mit einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxan-haltigen Therapie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer erneuten Anthrazyklin- oder Taxanhaltigen Therapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>c) Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, für die eine Anti-HER2-Therapie angezeigt ist</u></p>

	<p>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:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lapatinib in Kombination mit Capecitabin oder Lapatinib in Kombination mit Trastuzumab:</p> <p>Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.</p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012 [4]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin</p> <p>vom 19. April 2012</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet</p> <p>Das Arzneimittel Halaven® mit dem Wirkstoff Eribulin ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist, zugelassen. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.</p> <p>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>a) für Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe als Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Monotherapie mit Capecitabin, Vinorelbin:</p> <p>Es liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.</p>
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010 [6]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI – Off-Label-Use: Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau</p> <p>vom 20. Mai 2010</p>	<p>Die Anlage VI* wird im Teil B wie folgt ergänzt:</p> <p>„IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau“</p> <p>* Anlage VI Off-Label-Use, Teil A und B (§35c Abs. 1 SGB V)</p>

Cochrane Reviews

Zur Fragestellung wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

Systematische Reviews

Guan X. et al., 2015 [7]. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials	1. Fragestellung Here, we present a meta-analysis evaluating the benefits of the addition of platinum agents for the treatment of Triple-negative breast cancer (TNBC) on the basis of randomized-controlled clinical trials.
	2. Methodik Population: TNBC Intervention: platinum-based chemotherapy Komparator: non-platinum-based chemotherapy Endpunkt: ORR, pCR (absence of viable invasive tumor in breast and axillary nodes), OS, safety, toxicity Suchzeitraum: bis November 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8/1 142 Qualitätsbewertung der Studien: sample size, generation and concealment of sequence of randomization, allocation concealment, blinding, ITT analysis, multi- or one-center study Heterogenität: chi-Quadrat, I^2 Statistik, „fixed-effect model“ bei statistisch signifikanter Heterogenität Publikationsbias: funnel plot test
	3. Ergebnisdarstellung <u>OS</u>

Addition of platinum agents and OS

In addition, some other endpoints were reported in these studies. OS was reported in three randomized trials [13, 26,27]. As shown in the trial by Fan *et al.* [13], the median OS was statistically longer in the platinum-based arm than in the non-platinum-based arm [32.8 vs. 21.5 months, respectively, hazard ratio 0.41 (0.18–0.92), $P=0.027$]. In the study by Carey *et al.* [26], the median OS was 7.5 months (95% CI, 5.0–11.6) for the non-platinum-based arm and 10.4 months (95% CI, 7.7–13.1) for the platinum-based arm. In the trial by Bhattacharyya *et al.* [27], the median OS was 16 months in the platinum-based arm versus 12 months in the non-platinum-based arm.

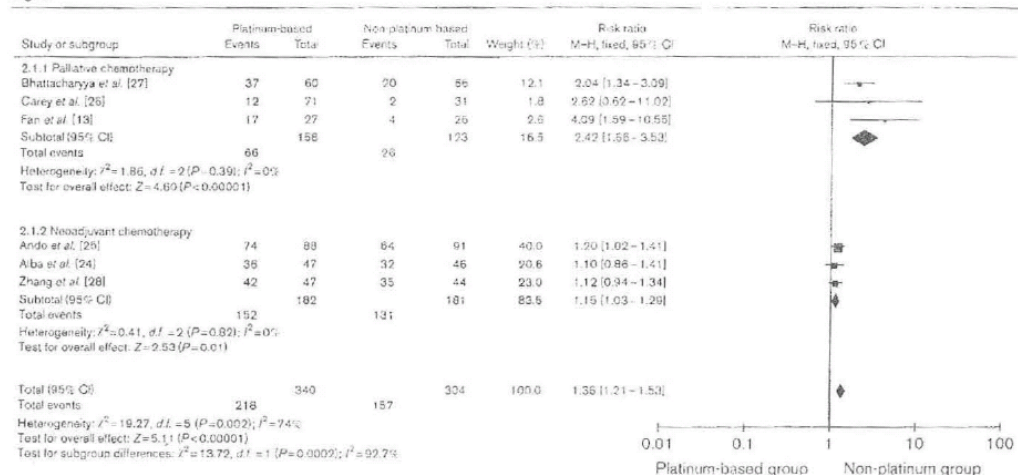
ORR (overall study)

- RR = 1,36 (p < 0,00001)

ORR (Subgruppen neoadjuvant und palliativ)

- Palliative: RR = 2,42 (p < 0,00001)
- Neoadjuvant: RR = 1,15 (p = 0,01)

Fig. 2



Meta-analysis of included studies analyzing objective response rates of platinum-based chemotherapy and non-platinum-based chemotherapy for participants with triple-negative breast cancer (fixed-effect model). Subgroups were divided to ensure homogeneity according to whether the setting of treatment was palliative chemotherapy for metastatic setting or neoadjuvant chemotherapy. CI, confidence interval.

- no significant publication bias

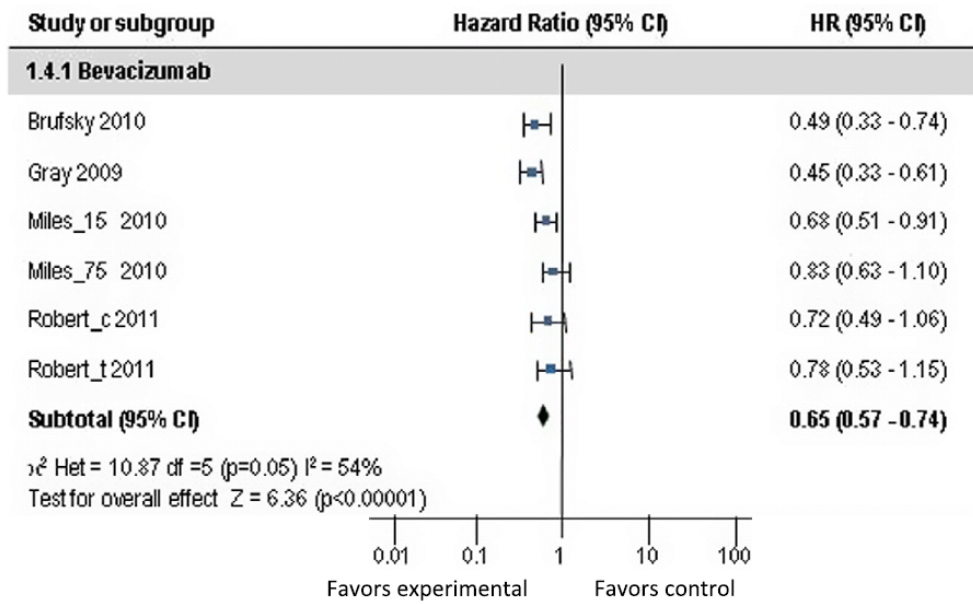
4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The results seemed to yield a better response rate and pathological complete response rate for platinum-based therapy in triple-negative breast cancer. However, because of the heterogeneous nature of primary trial outcomes, caution should be exercised in coming to this conclusion and further research is necessary to support these findings.

5. Hinweise durch FB Med

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Qualität der Studien nicht diskutiert, viele offene Studien</i> • <i>aus öffentlichen Mitteln (China) finanziert</i> • <i>Autoren geben an, keine Interessenkonflikt zu haben</i> 																																												
<p>Bramati A. et al., 2014 [2].</p> <p>Efficacy of biological agents in metastatic triple-negative breast cancer</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of the present study was to perform a systematic review and meta-analysis of the studies available to date in the literature, in order to improve treatment strategies in this subgroup of patients.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with metastatic breast cancer as first or subsequent lines of therapy (population of patients with TNBC or with the chance of extrapolating data to the subgroup of patients with TNBC)</p> <p>Intervention: chemotherapy combined with a biological agent (BA)</p> <p>Komparator: chemotherapy alone</p> <p>Endpunkt:</p> <p>(1) progression-free survival (PFS), defined as the time from randomization until disease progression or death without disease progression or the date of the last follow-up for patients who were still alive without disease progression</p> <p>(2) overall survival (OS), defined as the time from randomization until death from any cause or the date of the last follow-up for patients who were still alive</p> <p>Suchzeitraum: January 2006 to February 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12/1 546 mit TNBC</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane “risk of bias table.”</p> <p>Heterogenität: chi-Quadrat, I² Statistik</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Table 1 Description of the studies.</p> <table border="1" data-bbox="391 1585 1348 1982"> <thead> <tr> <th>Author (type)</th> <th>Year</th> <th>Journal/congress</th> <th>Biological agent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Robert FP</td> <td>2011</td> <td>JCO (29)</td> <td>Bevacizumab</td> </tr> <tr> <td>Miles FP</td> <td>2010</td> <td>JCO (28)</td> <td>Bevacizumab</td> </tr> <tr> <td>Gray/Miller FP</td> <td>2009</td> <td>JCO (24–26)</td> <td>Bevacizumab</td> </tr> <tr> <td>Brufsky FP</td> <td>2011</td> <td>JCO (30)</td> <td>Bevacizumab</td> </tr> <tr> <td>Finn/Di Leo FP</td> <td>2009</td> <td>JCO (27–25)</td> <td>Lapatinib</td> </tr> <tr> <td>O’Shaughnessy FP</td> <td>2011</td> <td>NEJM (31)</td> <td>Iniparib</td> </tr> <tr> <td>Baselga FP</td> <td>2013</td> <td>JCO (34)</td> <td>Cetuximab</td> </tr> <tr> <td>Baselga FP</td> <td>2012</td> <td>JCO (33)</td> <td>Sorafenib</td> </tr> <tr> <td>Curigliano AB/FP</td> <td>2010 2013</td> <td>SABCS (35) Breast (36)</td> <td>Sunitinib</td> </tr> <tr> <td>Bergh J. FP</td> <td>2012</td> <td>JCO (32)</td> <td>Sunitinib</td> </tr> </tbody> </table> <p>FP full paper, AB abstract included in the metanalysis.</p>	Author (type)	Year	Journal/congress	Biological agent	Robert FP	2011	JCO (29)	Bevacizumab	Miles FP	2010	JCO (28)	Bevacizumab	Gray/Miller FP	2009	JCO (24–26)	Bevacizumab	Brufsky FP	2011	JCO (30)	Bevacizumab	Finn/Di Leo FP	2009	JCO (27–25)	Lapatinib	O’Shaughnessy FP	2011	NEJM (31)	Iniparib	Baselga FP	2013	JCO (34)	Cetuximab	Baselga FP	2012	JCO (33)	Sorafenib	Curigliano AB/FP	2010 2013	SABCS (35) Breast (36)	Sunitinib	Bergh J. FP	2012	JCO (32)	Sunitinib
Author (type)	Year	Journal/congress	Biological agent																																										
Robert FP	2011	JCO (29)	Bevacizumab																																										
Miles FP	2010	JCO (28)	Bevacizumab																																										
Gray/Miller FP	2009	JCO (24–26)	Bevacizumab																																										
Brufsky FP	2011	JCO (30)	Bevacizumab																																										
Finn/Di Leo FP	2009	JCO (27–25)	Lapatinib																																										
O’Shaughnessy FP	2011	NEJM (31)	Iniparib																																										
Baselga FP	2013	JCO (34)	Cetuximab																																										
Baselga FP	2012	JCO (33)	Sorafenib																																										
Curigliano AB/FP	2010 2013	SABCS (35) Breast (36)	Sunitinib																																										
Bergh J. FP	2012	JCO (32)	Sunitinib																																										

Progression-free survival and overall survival in the bevacizumab studies



Miles_15 extracted from Miles et al. 2010 arm with bevacizumab 15 mg/kg.

Miles_75 extracted from Miles et al. 2010 arm with bevacizumab 7.5 mg/kg.

Robert_c 2011 extracted from Robert et al. 2011 arm with capecitabine ±bevacizumab.

Robert_t 2011 extracted from Robert et al. 2011 arm with taxanes/anthracyclines±bevacizumab.

Fig. 4. Progression-free survival for patients with triple-negative breast cancer.

	<p>1.2.1 Bevacizumab</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>OR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Miles_15 2010</td> <td>1.03 (0.75 - 1.42)</td> </tr> <tr> <td>Miles_75 2010</td> <td>1.05 (0.81 - 1.36)</td> </tr> <tr> <td>Miller 2007</td> <td>0.88 (0.74 - 1.05)</td> </tr> <tr> <td>Robert_c 2011</td> <td>0.85 (0.63 - 1.14)</td> </tr> <tr> <td>Robert_t 2011</td> <td>1.03 (0.77 - 1.38)</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td>0.94 (0.84 - 1.06)</td> </tr> </tbody> </table> <p>I^2 Het = 2.35 df = 4 (p=0.67) I^2 = 0% Test for overall effect Z = 0.99 (p=0.32)</p> <p>0.01 0.1 1 10 100 Favors experimental Favors control</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Miles_15 extracted from Miles et al. 2010 arm with bevacizumab 15 mg/kg. Miles_75 extracted from Miles et al. 2010 arm with bevacizumab 7.5 mg/kg. Robert_c 2011 extracted from Robert et al. 2011 arm with capecitabine ±bevacizumab. Robert_t 2011 extracted from Robert et al. 2011 arm with taxanes/anthracyclines±bevacizumab.</p> </div> <p style="text-align: center;">Fig. 6. Overall survival for the general population.</p>	Study	OR (95% CI)	Miles_15 2010	1.03 (0.75 - 1.42)	Miles_75 2010	1.05 (0.81 - 1.36)	Miller 2007	0.88 (0.74 - 1.05)	Robert_c 2011	0.85 (0.63 - 1.14)	Robert_t 2011	1.03 (0.77 - 1.38)	Subtotal (95% CI)	0.94 (0.84 - 1.06)
Study	OR (95% CI)														
Miles_15 2010	1.03 (0.75 - 1.42)														
Miles_75 2010	1.05 (0.81 - 1.36)														
Miller 2007	0.88 (0.74 - 1.05)														
Robert_c 2011	0.85 (0.63 - 1.14)														
Robert_t 2011	1.03 (0.77 - 1.38)														
Subtotal (95% CI)	0.94 (0.84 - 1.06)														
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>No improvement of OS was detected in patients treated with biological agents plus chemotherapy, while a significant PFS improvement was observed only for bevacizumab and cetuximab. The overall impact of these agents on patient survival was not as great as expected, probably because the molecular basis of this illness needs to be better understood so that treatment can be more appropriately tailored.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • nur Bevacizumab zugelassen • All authors have no financial or personal conflicts of interest to declare. • keine Infos zur Finanzierung der Arbeit 														
<p>Clark O. et al., 2014 [3].</p> <p>Targeted therapy in triple-negative</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To perform a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials that compared the efficacy of targeted therapy to conventional chemotherapy (CT) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC).</p> <p>2. Methodik</p>														

<p>metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>Population: metastatic TNBC</p> <p>Intervention: targeted therapy plus CT</p> <p>Komparator: conventional chemotherapy (CT)</p> <p>Endpunkt: progression-free survival (PFS)</p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 trials comprising 2 054 patients with TNBC</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: the generation and concealment of the sequence of randomization; blinding; application of intention-to-treat analysis; sample size predefinition; adverse-event reports; if the trial was multicentric or unicentric; and the sponsorship</p> <p>Heterogenität: chi-Quadrat, I² Statistik</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Chemotherapy with bevacizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 studies evaluated Bev plus CT vs. CT alone: 3 in first-line (16,17,38–40) • 15 mg/kg every 3 weeks results used to perform meta-analysis • Bev combined with many different CT regimens (<u>paclitaxel</u>, docetaxel, <u>capecitabine</u>, anthracyclines, gemcitabine, and vinorelbine) <p>16. Miles D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. J Clin Oncol. 2008;26(15S):LBA1011.</p> <p>17. Miller K, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2007;357(26):2666–2676.</p> <p>38. O'Shaughnessy J, Dieras V, Glaspy J, et al. Comparison of subgroup analyses of PFS from three phase III studies of bevacizumab in combination with chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (MBC). Cancer Res. 2009;69(24 Suppl 3):207.</p> <p>39. Robert NJ. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol. 2009;27(Suppl 15):1005.</p> <p>40. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2011;29(10):1252–1260.</p> <p><u>PFS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • superior with Bev plus CT compared to CT alone in previously untreated TNBC (fixed effect, HR =0.62; 95% CI 0.51–0.75; P,0.00001; NNT =2) with no significant heterogeneity ($\chi^2=4.01$, degrees of freedom (df)=3; P=0.26; I²=25%) (Figure 2) • studies did not report response-rate data or OS for (triple-negative) TN subgroup <p><u>Safety</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • proportion of hematologic toxicities similar between Bev plus CT compared to CT alone • some non-hematologic toxicities more frequent in patients who received Bev plus CT:

- o proteinuria (fixed effect, RR =11.87, 95% CI 3.41–41.32; P=0.0001),
- o hypertension (fixed effect, RR =13.72, 95% CI 6.93–27.15; P,0.00001),
- o neuropathy (fixed effect, RR =1.40, 95% CI 1.09–1.79; P=0.008),
- o bleeding events (fixed effect, RR =5.81, 95% CI 1.87–18.01; P=0.002).
- other non-hematologic toxicities similar between groups

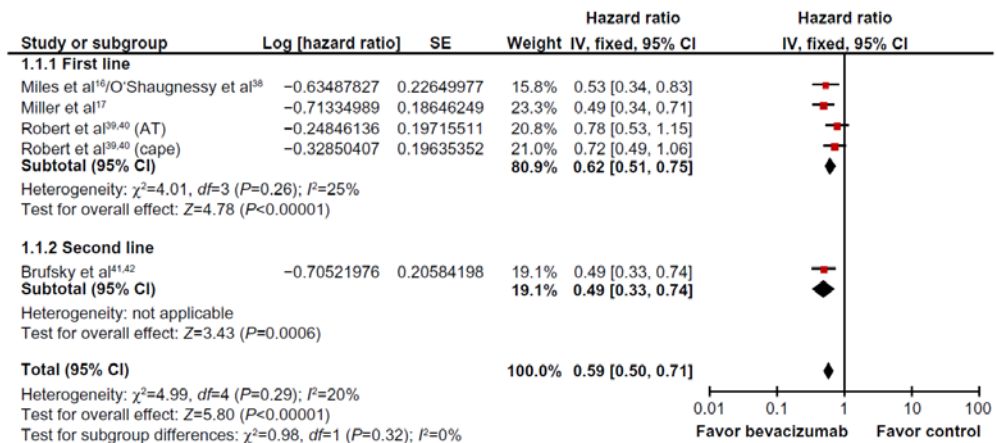


Figure 2 Comparative effect on progression-free survival of chemotherapy plus bevacizumab versus chemotherapy alone (fixed-effect model analysis).
Abbreviations: SE, standard error; IV, inverse variance; cape, capecitabine; CI, confidence interval; AT, anthracycline and taxane; df, degrees of freedom.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Targeted therapy, when associated with conventional CT, demonstrated gain in PFS in patients with TNBC. The results concerning OS are still uncertain.

5. Hinweise durch FB Med

- nur Bevacizumab zugelassen (Erstlinie in Kombi mit Paclitaxel oder Capecitabin)
- The authors report no conflicts of interest in this work.
- Finanzierung der Arbeit unklar (Roche do Brasil?)

Liu M. et al., 2013 [10].

Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: A meta-analysis

1. Fragestellung

Here, we present a meta-analysis evaluating the benefits of the addition of platinum agents for the treatment of Triple-negative breast cancer (TNBC) on the basis of randomized-controlled clinical trials.

2. Methodik

Population: TNBC

Intervention: platinum-based chemotherapy (cisplatin, platinum, carboplatin, paraplatin, oxalipatin, lobaplatin)

Komparator: k.A.

Endpunkt: complete response (CR), PR, pCR, clinical benefit, DFS, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) rates, adverse

	<p>effects of treatment/toxicity (including withdrawals and discontinuations)</p> <p>Suchzeitraum: until December 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7/717 (davon 225, 31 % mit TNBC)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: assessed in accordance with the QUOROM statement randomized sequence generation, allocation concealment, blinding of outcome assessors, intention-to-treat analysis, Trials were considered to be of low quality if they reported none of the items, medium quality if they reported on <3 and of high quality if they reported on 3 or 4.</p> <p>Heterogenität: chi-Quadrat, I² Statistik</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 442 had advanced/metastatic breast cancers • all seven studies were retrospective cohorts • only cisplatin and carboplatin used <p><u>cCR, partial response (PR), disease control rates</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • not significantly different for TNBC compared with non-TNBC <p><u>PFS, OS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rates not significantly different between the groups in patients with advanced/metastatic breast cancer <p><u>safety</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht berichtet
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In conclusion, platinum-based chemotherapy in the breast cancer patients with TNBC showed an improved short-term efficacy compared with the non-TNBC group during neo-adjuvant chemotherapy, but has not yet been demonstrated to have an improved effect in advanced breast cancer.</p> <p>5. <i>Hinweise durch FB Med</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Angaben zur Finanzierung und Interessenkonflikten fehlen</i> • <i>keine kontrollierten Studien eingeschlossen</i>

Leitlinien

<p>NCCN, 2016 [11]. National Comprehensive Cancer Network</p> <p>Breast Cancer Version 1.2016</p>	<p>Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht spezifiziert
	<p>Methodik:</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - Repräsentativität der Gremien unklar - ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar - Diskussion der Literatur und Empfehlungen im Expertenpanel - eigenes Graduierungssystem (siehe unten) - industriefinanziert - Angaben zu Col in zugehörigen Publikationen des JNCCN zu finden</p> <p>Literatursuche (Update): in PubMed zwischen 06/2013 und 06/2014</p> <p>GoR, LoE: Alle Empfehlungen entsprechen der Kategorie 2A, sofern nicht explizit anders spezifiziert.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus</p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p> </div> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>„discussion update in progress„</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Inoperable locally advanced Breast Cancer</p>

	<p>(Clinical stage IIIA [except for T3, N1, M0], clinical stage IIIB, or clinical stage IIIC)</p> <p>For patients with inoperable, non-inflammatory, locally advanced disease at presentation, the initial use of anthracycline-based preoperative systemic therapy with or without a taxane is standard therapy.³⁸⁷ Patients with locally advanced breast cancer that is HER2-positive should receive an initial chemotherapy program that incorporates preoperative trastuzumab and possibly pertuzumab. Local therapy following a clinical response to preoperative systemic therapy usually consists of: 1) total mastectomy with level I/II ALN dissection, with or without delayed breast reconstruction; or 2) lumpectomy and level I/II axillary dissection.</p> <p>Both local treatment groups are considered to have sufficient risk of local recurrence to warrant the use of chest wall (or breast) and supraclavicular node irradiation. If internal mammary lymph nodes are involved, they should also be irradiated. Without detected internal mammary node involvement, consideration may be given to include the internal mammary lymph nodes in the radiation field (category 2B). Adjuvant therapy may involve completion of planned chemotherapy regimen course if not completed preoperatively, followed by endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive disease. Up to one year of total trastuzumab therapy should be completed if the tumor is HER2-positive (category 1). Endocrine therapy and trastuzumab can be administered concurrently with radiation therapy if indicated.</p> <p>387. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally advanced breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Diseases of the Breast. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.</p> <p>Treatment of stage IV disease (siehe Anhang)</p>
<p>NICE, 2014 [12].</p> <p>Advanced breast cancer (update) Diagnosis and treatment</p> <p>Issued: February 2009 last modified: July 2014. NICE (CG81)</p>	<p>Fragestellung</p> <p>What is the choice of 1st line treatment for patients with metastatic breast cancer, endocrine therapy or chemotherapy?</p> <p>Combination vs (i) sequential or (ii) single chemotherapy regimes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder</p>

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

Suchzeitraum der Literaturrecherche: Aktualisierung ab 30.06.2008

Sonstige methodische Hinweise:

Die Empfehlungen der LL (vorherige Version aus 2009) wurden auf ihre Aktualität überprüft und als weiterhin gültig angesehen. Die nächste Überarbeitung ist für 2015 geplant. Daher werden die Empfehlungen aus der LL 2009 hier mit aufgeführt.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Systemic disease-modifying therapy (Algorithmus im Anhang)

4.2 Recommendations

1.3.8	On disease progression, offer systemic sequential therapy to the majority of patients with advanced breast cancer who have decided to be treated with chemotherapy [2009].
-------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

1.3.9	Consider using combination chemotherapy to treat patients with advanced breast cancer for whom a greater probability of response is important and who understand and are likely to tolerate the additional toxicity [2009].
-------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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.

	<p><i>Combined versus single chemotherapy regimens</i></p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Although considerable data were published within systematic reviews about comparison of adverse events and quality of life between combined and single agent regimens the findings were equivocal across studies.</p>	
<p>Alberta Provincial Breast Tumour Team, 2013 [1].</p> <p>Optimal use of taxanes in metastatic breast cancer (MBC)</p> <p>Clinical Practice Guideline BR-001 Version 3</p>	<p>Fragestellung</p> <p>What taxanes regimens can be offered to the following types of women with MBC?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anthracycline-naïve, tumours do not overexpress human epidermal growth factor receptor (HER)2 • ... <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Repräsentatives Gremium, konsentiert klinische Fragestellungen, nach systematischer Literatursuche, -bewertung und –aufbereitung in Evidenztabelle von „Knowledge Management Specialists“, informale Konsensusprozesse, kein Graduierungssystem (Formulierungen im Text)</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise: This guideline was originally developed in December, 2007 using the ADAPTE process and some aspects of the Practice Guidelines Development Cycle.5 The Comprehensive Meta-analysis Package Version 2 was used for data pooling where deemed appropriate. Random effects models were used to obtain odds ratios (OR) or rate ratios. This guideline was revised in December, 2009 and September, 2013.</i></p> <p>4. ADAPTE. The ADAPTE Manual. Version 1.0. 2007; Available at: http://www.g-i-n.net/document-</p>	

<store/working-groups-documents/adaptation/adapte-manual-for-guideline.pdf>. Accessed 05/08, 2013.

5. Browman GP, Levine MN, Mohide EA, Hayward RS, Pritchard KI, Gafni A, et al. The practice guidelines development cycle: a conceptual tool for practice guidelines development and implementation. *J Clin Oncol* 1995 Feb;13(2):502-512 PubMed ID 7844612.

Suchzeitraum: 2009 to May 8, 2013

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

RECOMMENDATIONS

The following taxanes regimens are recommend for women with 1. Anthracycline naïve, tumours do not overexpress HER2:

If single-agent chemotherapy is preferred, sequential anthracycline followed by taxane at the time of disease progression, or vice versa, are acceptable alternatives. A survival benefit has not been shown for starting with a taxane.

- An every 3 week (q3w) regimen of docetaxel 100 mg/m² is recommended
- The following weekly taxane regimens are reasonable options if reduced risk of toxicities is desired:
 - Docetaxel 35 - 40 mg/m² weekly, x3 q4w or weekly, x6 q8w
 - Paclitaxel 80 - 90 mg/m² weekly

If combination chemotherapy is preferred, non-taxane/anthracycline and taxane/anthracycline regimens are acceptable alternatives.

Taxane/anthracycline combinations are superior with respect to overall response and progression free survival (PFS), but have not been shown to improve overall survival (OS). Additionally, an OS benefit for using a taxane/anthracycline combination over planned sequential single-agent anthracycline followed by single-agent taxane (before disease progression), or at the time of disease progression has not been shown.

Regarding possible taxane/anthracycline regimens, doublet docetaxel or paclitaxel plus doxorubicin or epirubicin, and triplet docetaxel + doxorubicin + cyclophosphamide have been studied.

DISCUSSION

For women with MBC, if single-agent chemotherapy is preferred, what taxane regimens can be offered if she is anthracycline-naïve and her tumour does not overexpress HER2?

Guidelines: The now archived Cancer Care Ontario (CCO) guideline about the role of taxanes in the management of MBC states that in anthracycline-naïve patients who would ordinarily be offered treatment with a single-agent anthracycline (doxorubicin or epirubicin) or an anthracycline in a standard combination, treatment with single-agent docetaxel 100 mg/m² over one hour q3w is a reasonable option.⁶ The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline lists paclitaxel (175 mg/m² [intravenous] IV day 1, q21d or 80 mg/m² IV day 1

weekly) as the preferred single agent taxane for MBC, albeit not specifically stated for women who are anthracycline-naive.⁷

6. Members of the Breast Cancer Disease Site Group. The role of taxanes in the management of metastatic breast cancer. 2010; Available at: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34140>. Accessed 05/10, 2013.

7. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. Version 3.2013. 2013; Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed 05/10, 2013.

Evidence: Two meta-analyses have looked at the question of single-agent taxanes versus single-agent anthracyclines. The meta-analysis by Piccart et al. pooled individual patient data from three randomized trials.⁸ The hazard ratios for the taxane compared with the anthracycline were 1.01 (Confidence interval [CI] 0.97-1.26) for death and 1.19 (CI 1.04 – 1.36) for progression. Response rates were similar: 38% for the single-agent taxane and 33% for the single-agent anthracycline. The authors point highlight that there was significant heterogeneity with respect to the finding of improved PFS for the anthracycline compared with the taxane, and that this result was largely driven by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) trial⁹ that compared paclitaxel 175 mg/m² q3w with doxorubicin 75 mg/m² q3w.⁸ The meta-analysis by Gherzi et al. extracted data from published trials.¹⁰ Similar results were found in their analysis of the same three trials examined by Piccart et al.,⁸. However, Gherzi et al. looked at time to progression (TTP) and did not find a difference between the taxane and anthracycline arms.

8. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008 Apr 20;26(12):1980-1986 PubMed ID 18421049.

9. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, Klijn JG, Gamucci T, Houston S, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Study with cross-over. *J Clin Oncol* 2000 Feb;18(4):724-733 PubMed ID 10673513.

10. Gherzi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr 18;(2):CD003366 PubMed ID 15846659.

With respect to toxicities reported in the trials included in the two meta-analyses, there was more sensory peripheral neuropathy in the taxane arms, but more febrile neutropenia, mucositis, nausea/vomiting, cardiac failure and toxic deaths in the anthracycline arms.^{9,11,12} Quality of life was analyzed in all three of the trials and there was no significant difference in the treatment arms with respect to physical, social and emotional functioning, or relationship with physician.^{9,11,12} In one of the trials, the toxicities of doxorubicin were offset by better symptom control.⁹

11. Chan S, Friedrichs K, Noel D, Pinter T, Van Belle S, Vorobiof D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999 Aug;17(8):2341-2354 PubMed ID 10561296.

12. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, et al. 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* 2003 Feb 15;21(4):588-592 PubMed ID 12586793.

In the systematic reviews, the taxanes have not been compared in subgroup analyses. In the EORTC trial included in the meta-analyses, OS was inferior in the paclitaxel arm (15.6 v18.3 months).⁹ In a phase III trial in which patients with anthracycline-pre-treated MBC were randomized to receive docetaxel (100 mg/m²) or paclitaxel (175 mg/m²) q3w, OS and

	<p>TTP were significantly better for the docetaxel arm at the expense of greater hematologic and non-hematologic toxicities.¹³</p> <p>13. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005 Aug 20;23(24):5542-5551 PubMed ID 16110015.</p>																																											
<p>DKG, DGGG, 2012 [9].</p> <p>Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe</p> <p>Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms</p> <p>Langversion 3.0, Aktualisierung 2012</p> <p>AWMF-Register-Nummer: 032-045OL</p>	<p>Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> nicht spezifiziert <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Recherche nach Studien, Leitlinien und Cochrane-Reviews; anschließender Konsensus Prozess zur Formulierung der Empfehlungen (detaillierte Darstellung der Methodik im Leitlinienreport siehe http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-LL-Report.pdf, Abruf: 19.11.2015)</p> <p>Suchzeitraum der Literaturrecherche von 2006 bis August 2011 (teils Aktualisierung der Version aus 2008)</p> <p>Empfehlungsgraduierung</p> <table border="1" data-bbox="435 949 1331 1272"> <thead> <tr> <th>Empfehlungsgrad</th> <th>Beschreibung</th> <th>Syntax</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Starke Empfehlung</td> <td>soll</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Empfehlung</td> <td>sollte</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Empfehlung offen</td> <td>kann</td> </tr> <tr> <td>GCP</td> <td colspan="2">Statements/Empfehlungen, für die eine Überarbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solche ausgewiesen mit der Graduierung „GCP“.</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="435 1317 1331 1930"> <thead> <tr> <th>LoE</th> <th colspan="2">Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">1</td> <td>1a</td> <td>Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) mit geringem Risiko für Verzerrungen</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>Einzelne RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen</td> </tr> <tr> <td>1c</td> <td>„Alle oder Keiner“-Prinzip*</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">2</td> <td>2a</td> <td>SR von Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>Einzelne Kohortenstudie mit geringem Risiko für Verzerrungen</td> </tr> <tr> <td>2c</td> <td>Ergebnisforschung; ökologische Studien</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3</td> <td>3a</td> <td>SR von Fallkontrollstudien</td> </tr> <tr> <td>3b</td> <td>Einzelne Fallkontrollstudie</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td colspan="2">Fallserie</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td colspan="2">Expertenmeinung oder basierend auf pathophysiologischen Modellen oder experimenteller Grundlagenforschung oder „Grundprinzipien“</td> </tr> </tbody> </table> <p>Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Onkologischen Leitlinienprogramms gefördert.</p>	Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax	A	Starke Empfehlung	soll	B	Empfehlung	sollte	0	Empfehlung offen	kann	GCP	Statements/Empfehlungen, für die eine Überarbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solche ausgewiesen mit der Graduierung „GCP“.		LoE	Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie		1	1a	Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) mit geringem Risiko für Verzerrungen	1b	Einzelne RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen	1c	„Alle oder Keiner“-Prinzip*	2	2a	SR von Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen	2b	Einzelne Kohortenstudie mit geringem Risiko für Verzerrungen	2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien	3	3a	SR von Fallkontrollstudien	3b	Einzelne Fallkontrollstudie	4	Fallserie		5	Expertenmeinung oder basierend auf pathophysiologischen Modellen oder experimenteller Grundlagenforschung oder „Grundprinzipien“	
Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax																																										
A	Starke Empfehlung	soll																																										
B	Empfehlung	sollte																																										
0	Empfehlung offen	kann																																										
GCP	Statements/Empfehlungen, für die eine Überarbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solche ausgewiesen mit der Graduierung „GCP“.																																											
LoE	Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie																																											
1	1a	Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) mit geringem Risiko für Verzerrungen																																										
	1b	Einzelne RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen																																										
	1c	„Alle oder Keiner“-Prinzip*																																										
2	2a	SR von Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen																																										
	2b	Einzelne Kohortenstudie mit geringem Risiko für Verzerrungen																																										
	2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien																																										
3	3a	SR von Fallkontrollstudien																																										
	3b	Einzelne Fallkontrollstudie																																										
4	Fallserie																																											
5	Expertenmeinung oder basierend auf pathophysiologischen Modellen oder experimenteller Grundlagenforschung oder „Grundprinzipien“																																											

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

4.8. Management von primär lokal/lokoregional fortgeschrittenen Tumoren

...

4.8.3. Inoperable Patientinnen

Die meisten inoperablen Patientinnen sind ältere Frauen mit beträchtlicher Komorbidität oder schlechtem funktionalem Zustand. Das Ziel der Behandlung dieser Patientinnen ist die Erhaltung der bestmöglichen Lebensqualität bei lokaler Tumorkontrolle.

Bei solchen Patientinnen sollte eine systemische endokrine Therapie versucht werden.

Ein Ansprechen auf eine Therapie mit Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern kann in den meisten Fällen erwartet werden. Eine (ausschließliche) Radiotherapie stellt eine zusätzliche oder alternative Behandlungsoption dar, insbesondere bei (drohender) Exulzeration des Tumors (De Lena, M et al. 1978; De Lena, M et al. 1981; NCCN 2007; NHS 1994).

De Lena M., et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 1981; 4(3):229-236.

De Lena M., et al. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978; 1(1):53-59.

NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer - Version V.1. 2007.

NHS. NHS Breast Screening Programme. Quality assurance guidelines for radiographers. NHSBSP Publication 1994; 30.

5.4. Fernmetastasen

5.4.1. Allgemeine Prinzipien

Met-2	Kriterien für die Therapiewahl
	Die Therapiewahl erfolgt krankheitsadaptiert und individualisiert nach den Erwartungen, Wertvorstellungen und Wünschen der Patientin, dem Beschwerdebild, der Komorbidität, dem Alter und Allgemeinzustand, der Aggressivität der Erkrankung und Lokalisation der Metastasen, der Art der adjuvanten und palliativen Vorbehandlung, dem HER2-Status, dem Hormonrezeptorstatus und dem Menopausenstatus.
GCP	

Met-3	Prognostische und prädiktive Faktoren
Empfehlungsgrad A	Folgende prognostische und prädiktive Faktoren sollen vor dem Einsatz einer Therapie des metastasierten Mammakarzinoms erhoben werden: <ul style="list-style-type: none"> • der Hormonrezeptorstatus für eine Hormontherapie • der HER2-Status für eine Therapie mit Anti-HER2-Wirkstoffen • eine Knochenmetastasierung für den Einsatz von Bisphosphonaten oder ggf. einem Rankligand-Inhibitor • die vorausgegangene Wirkung einer chemo-endokrinen Therapie für weitere systemische und lokale Therapien • der Performance-Status für den Effekt und die Sinnhaftigkeit einer Chemotherapie
Level of Evidence 1a	(Andersson, M et al. 1999; Cheung, KL et al. 1997; Hortobagyi, GN et al. 1996; NICE 2009)

Literatur:

5.4.3. Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

...

5.4.4. Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Met-11	Kriterien vor einer Chemotherapie
	Vor Durchführung einer Chemotherapie sollen der Allgemeinzustand und die Komorbidität der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.
GCP	

Met-12	Toxizitätsbeurteilung
	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, Leitmetastase) vor Therapiebeginn soll eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 6-12 Wochen entsprechend der klinischen Erfordernisse/Studien erfolgen. Eine zytostatische Erhaltungstherapie verbessert nicht das Überleben, erhöht aber die Toxizität. Daher wird nur bei Progression (Zunahme der Symptomatik und/oder Progression des Tumorgeschehens) eine zytostatische Therapie empfohlen.
GCP	

Met-13	Beendigung der Chemotherapie
	Eine sofortige Beendigung der Therapie sollte bei Progression oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen.
GCP	

Met-14	Polychemotherapie
	a. Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch häufig mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden.
Level of Evidence 1a	(Cochrane: Carrick, S et al. 2005; Cochrane: Carrick, S et al. 2009; Fossati, R et al. 1998)

Empfehlungsgrad B	b. Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine Monochemotherapie sinnvoll. Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, sollte eine Polychemotherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence 1a	(Cochrane: Carrick, S et al. 2005; Fossati, R et al. 1998)

Met-15	Monotherapie
	Als Monotherapie können z. B. folgende Substanzen zum Einsatz kommen: Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Alkylanzien, Anthrachinone, Taxane, Vinorelbin, Fluorpyrimidine, Platinkomplexe und Halichondrin. Bei einer Polychemotherapie können diese Zytostatika untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht. Es sollte geprüft werden, ob Patientinnen in Studien eingebracht werden können.
GCP	(Cochrane: Carrick, S et al. 2005; Fossati, R et al. 1998)

Met-16	Weitere Chemotherapien
Empfehlungsgrad B	Nach Ausschöpfung von Anthrazyklin- und Taxan-Therapien sollten der Patientin weitere Chemotherapien, z. B. zur Stabilisierung des Krankheitsgeschehens oder Linderung von Beschwerden, nicht vorenthalten werden.
Level of Evidence 2b	(Feher O et al. 2002; NBOCC 2010; Vogel, C et al. 1999)

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

Hat die Patientin in der adjuvanten Therapie noch keine Anthrazykline erhalten, so können diese primär eingesetzt werden, da hierunter die höchsten Ansprechraten zu erwarten sind.

Die primäre zytostatische Therapie sollte sich bei inkurabler Erkrankung

vor allem an prognostischen Parametern, der zu erwartenden Toxizität und der Lebensqualität orientieren. Empfehlenswert ist der Einsatz von subjektiv weniger belastenden Monotherapien (s. Met-15) oder Kombinationstherapien.

Vor Durchführung und während einer Chemotherapie muss der Allgemeinzustand der Patientin kontinuierlich untersucht und beurteilt werden. Während der Therapie muss regelmäßig deren Toxizität evaluiert werden. Eine Evaluation des Therapieeffektes sollte spätestens alle 12 Wochen oder in Studien alle 6-12 Wochen erfolgen. Bei Progress oder ausgeprägter Toxizität sollte die Therapie beendet werden. Der therapeutische Index (individueller Patientenvorteil versus therapiebedingte Nebenwirkungen) sollte in der Gesamtbeurteilung der Therapie positiv ausfallen.

Die Dosierung sowie die angestrebten Zeitintervalle der Therapie sollten allgemeinen Richtlinien der Therapie, d.h. anerkannten publizierten Protokollen, angepasst sein. Dosisintensivierte und Hochdosistherapien haben bisher zu keiner Effektivitätsverbesserung geführt. Ihr Einsatz ist nur im Rahmen von Studien akzeptabel (Cochrane: Farquhar, C et al. 2005).

Met-17	Dosisintensivierte und Hochdosistherapien
Empfehlungsgrad A	Dosisintensivierte und Hochdosistherapien zeigen keine Verbesserung des Überlebens und sollen daher nicht zum Einsatz kommen.
Level of Evidence 1b	(Cochrane: Farquhar, C et al. 2005; Stadtmauer, EA et al. 2000)

5.4.5.2. Antiangiogenese: VEGF-Inhibitoren (Bevacizumab)

Met-21	Einsatz von Bevacizumab
	Bei Einsatz von Paclitaxel oder Capecitabine als zytostatische Erstlinientherapie bei metastasiertem Mammakarzinom kann zur Verbesserung des Therapieerfolges zusätzlich Bevacizumab eingesetzt werden.
GCP	(NBOCC 2010; Robert, NJ et al. 2011)

Der primäre Einsatz von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel/Docetaxel oder Capecitabine verbessert beim metastasierten Mammakarzinom im Vergleich zur alleinigen Paclitaxel- oder alleinigen Capecitabine-Therapie das therapeutische Ansprechen (Response-Raten) und verlängert die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Bei späterem Einsatz ist der Therapieerfolg derzeit nicht belegt. Unter einer Bevacizumab-Therapie müssen insbesondere Blutdruck und Nierenfunktion überwacht werden.

Literatur:

Andersson M., et al. Doxorubicin versus methotrexate both combined with cyclophosphamide, 5-

fluorouracil and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer--a randomised study with more than 10 years follow-up from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Eur J Cancer 1999; 35(1):39-46.

Cheung K. L., et al. Predictors of response to second-line endocrine therapy for breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1997; 45(3):219-224.

Hortobagyi G. N., Piccart-Gebhart M. J. Current management of advanced breast cancer. Semin Oncol 1996; 23(5 Suppl 11):1-5.

NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009.

Cochrane: Carrick S., et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD003372.

Cochrane: Carrick S., et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD003372.

Fossati et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. J Clin Oncol 1998; 16(10):3439-3460.

Feher O, et al. Randomized phase III study of epirubicin (E) versus gemcitabine (G) chemotherapy in elderly females with metastatic breast cancer (MBC). Jk 3 2002; EBCC, Barcelona. [AGO]

NBOCC. National Breast and Ovarian Cancer Center: Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer, NBOCC, Surry Hills. 2010.

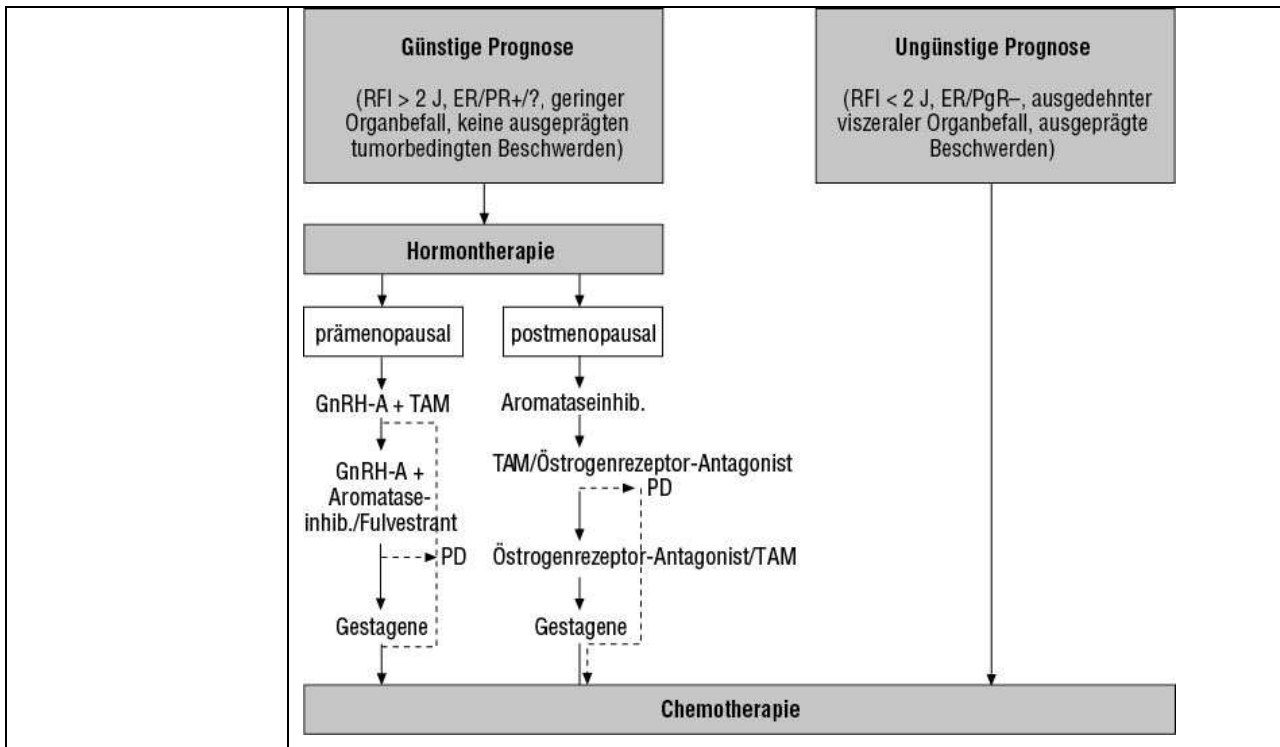
Vogel C., et al. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. Ann Oncol 1999; 10(4):397-402.

Cochrane: Farquhar C., et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD003142.

Stadtmauer E. A., et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. N Engl J Med 2000; 342(15):1069-1076.

Robert N. J., et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebocontrolled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29(10):1252-1260.

Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom.



Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Zur Fragestellung wurden keine relevanten Ergänzenden Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren identifiziert.

Primärstudien

Eine systematische Suche nach Primärliteratur wurde nicht durchgeführt.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 03.02.2016**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees
2	breast or mamma*:ti (Word variations have been searched)
3	cancer* or tumour* or tumor* or carcinom* or adenocarcinoma* or neoplas*:ti
4	#2 and #3
5	#1 or #4
6	#1 or #4 Publication Year from 2011 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments
7	treatment* or therap* or monotherap* or polytherap* or pharmacotherap* or effect* or efficacy or treating or treated or management or drug*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
8	#5 and #7
9	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT, Radiotherapy - RT, Surgery - SU, Therapy - TH]
10	#8 or #9
11	#8 or #9 Publication Year from 2011 to 2016, in Other Reviews

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 03.02.2016

#	Suchfrage
1	"breast neoplasms"[MeSH Major Topic]
2	(breast[Title]) OR mamma*[Title]
3	(((((cancer*[Title]) OR tumour*[Title]) OR tumor*[Title]) OR carcinom*[Title]) OR adenocarcinom*[Title]) OR neoplas*[Title])
4	(#2) AND #3
5	(#1) OR #4
6	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract])
7	(#5) AND #6
8	"breast neoplasms/therapy"[MeSH Major Topic]
9	(#7) OR #8
10	(neoplasm metastasis[MeSH Terms]) OR neoplasm recurrence, local[MeSH Terms]
11	((((((((((advanced[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]) OR unresectabl*[Title/Abstract]) OR second*[Title/Abstract]) OR progression*[Title/Abstract]) OR progressive*[Title/Abstract]) OR disseminat*[Title/Abstract]) OR inoperab*[Title/Abstract]) OR incur*[Title/Abstract])

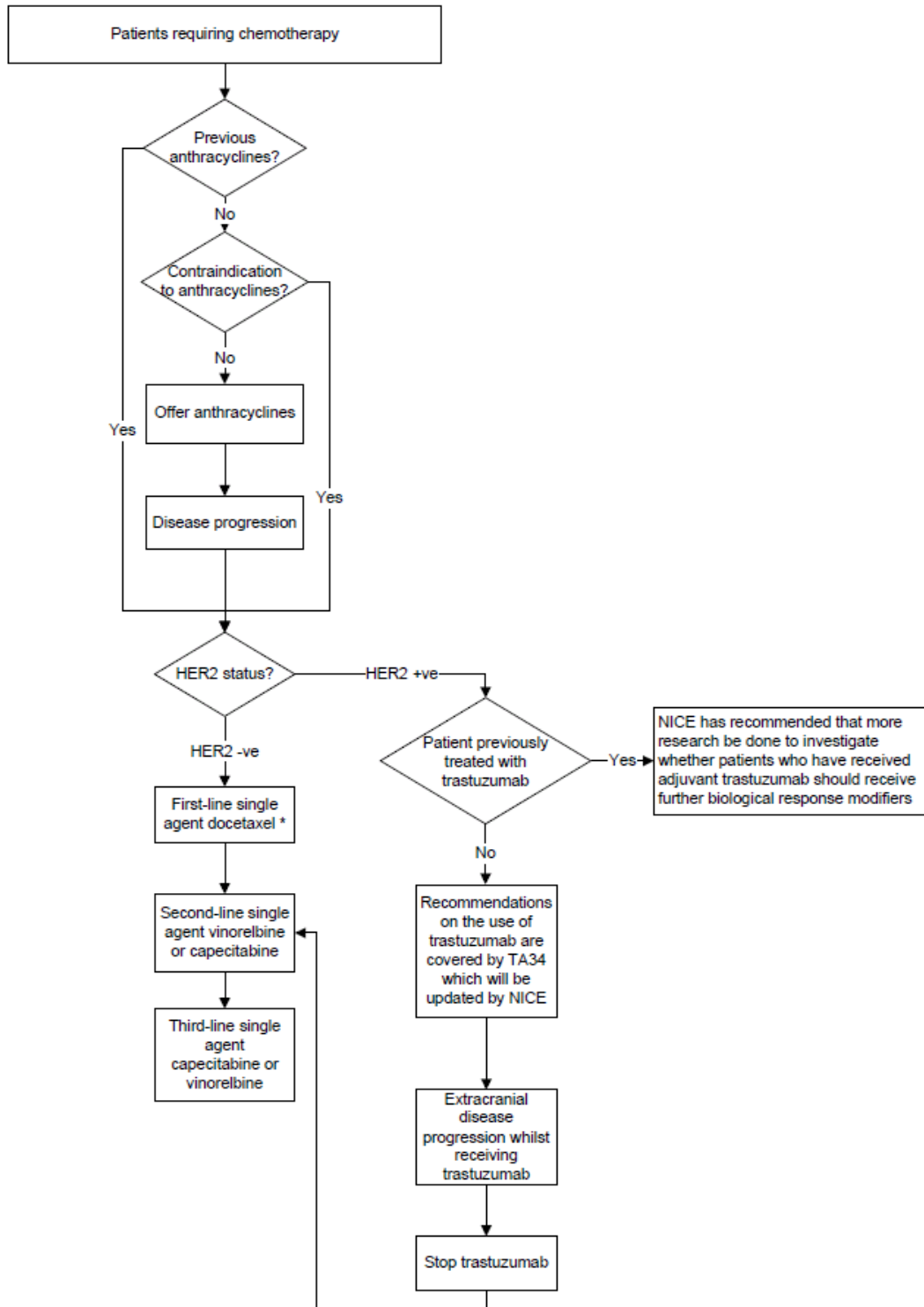
12	"breast neoplasms/secondary"[MeSH Terms]
13	((#10) OR #11) OR #12
14	(#9) AND #13
15	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
16	((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))
17	(#15) OR #16
18	(#14) AND #17
19	(#18) AND ("2011/02/01"[PDAT] : "2016/02/03"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 03.02.2016

#	Suchfrage
1	"breast neoplasms"[MeSH Major Topic]
2	(breast[Title]) OR mamma*[Title]
3	(((cancer*[Title]) OR tumour*[Title]) OR tumor*[Title]) OR carcinom*[Title]) OR adenocarcinom*[Title]) OR neoplas*[Title]
4	(#2) AND #3
5	(#1) OR #4
6	(((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]
7	(#5) AND #6
8	(#7) AND ("2011/02/01"[PDAT] : "2016/02/03"[PDAT])

Anhang:

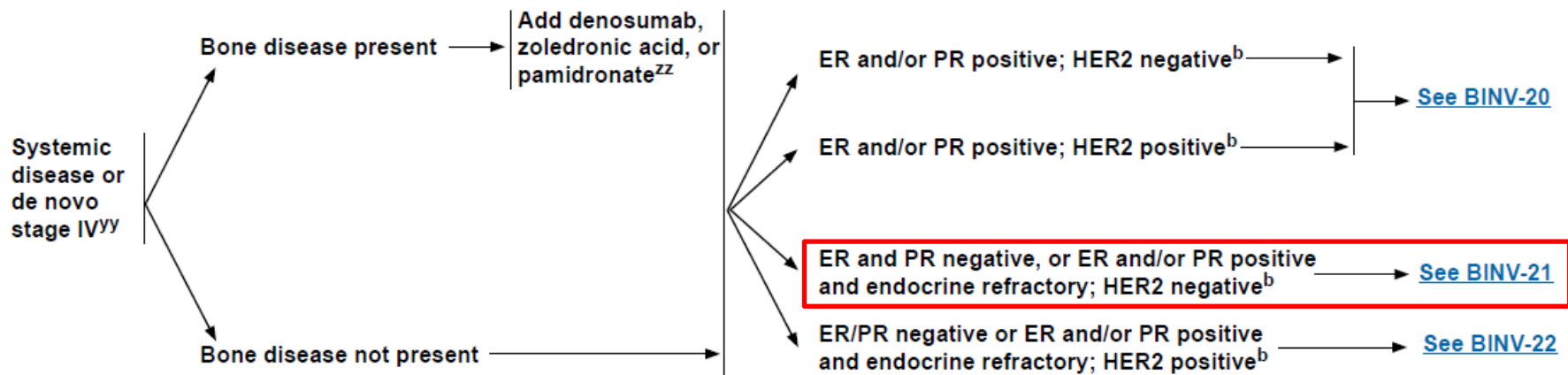
Chemotherapy and biological therapy



* 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.

Abbildung 1: aus NICE, 2014

TREATMENT OF STAGE IV DISEASE



^bSee Principles of HER2 Testing (BINV-A).

^yThe role and timing of surgical removal of the primary in patients presenting with de novo stage IV disease is the subject of ongoing investigations.

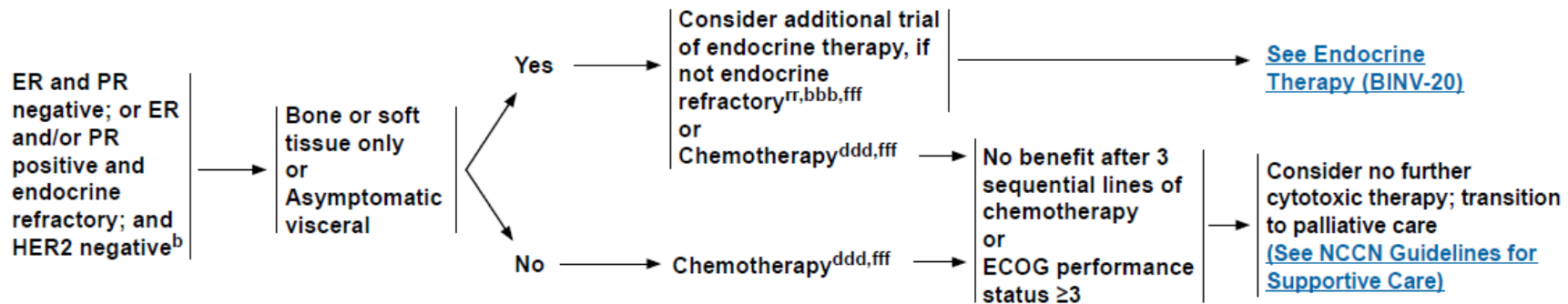
^zDenosumab, zoledronic acid, or pamidronate (all with calcium and vitamin D supplementation) should be given (category 1) in addition to chemotherapy or endocrine therapy if bone metastasis is present, expected survival is ≥ 3 months, and renal function is adequate. Patients should undergo a dental examination with preventive dentistry prior to initiation of this therapy. The optimal schedule for zoledronic acid is monthly x 12, then quarterly.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Abbildung 2: aus NCCN, 2016

SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV DISEASE
ER and PR NEGATIVE; or ER and/or PR POSITIVE and ENDOCRINE REFRACTORY; HER2 NEGATIVE



^bSee Principles of HER2 Testing (BINV-A).

^{rr}False-negative ER and/or PR determinations occur, and there may be discordance between the ER and/or PR determination between the primary and metastatic tumor(s). Therefore, endocrine therapy may be considered in patients with non-visceral or asymptomatic visceral tumors, especially in patients with clinical characteristics predicting for a hormone receptor-positive tumor (eg, long disease-free interval, limited sites of recurrence, indolent disease, older age).

^{bbb}See Endocrine Therapy for Recurrent or Stage IV Disease (BINV-N).

^{ddd}See Chemotherapy Regimens for Recurrent or Metastatic Breast Cancer (BINV-O).

^{fff}See Principles of Monitoring Metastatic Disease (BINV-P).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Abbildung 3: aus NCCN, 2016 (BINV-21)

CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR RECURRENT OR METASTATIC BREAST CANCER¹

Preferred single agents:

Anthracyclines

- Doxorubicin
- Pegylated liposomal doxorubicin

Taxanes

- Paclitaxel

Anti-metabolites

- Capecitabine
- Gemcitabine

Other microtubule inhibitors

- Vinorelbine
- Eribulin

Other single agents:

- Cyclophosphamide
- Carboplatin
- Docetaxel
- Albumin-bound paclitaxel
- Cisplatin
- Epirubicin
- Ixabepilone

Chemotherapy combinations:

- CAF/FAC (cyclophosphamide/doxorubicin/fluorouracil)
- FEC (fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide)
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
- Docetaxel/capecitabine
- GT (gemcitabine/paclitaxel)
- Gemcitabine/carboplatin
- Paclitaxel/bevacizumab²

Preferred first-line agents for HER2-positive disease:

- Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (category 1)⁵
- Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel⁵

Other agents for HER2-positive disease:

- Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)
- Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin
- Trastuzumab + docetaxel
- Trastuzumab + vinorelbine
- Trastuzumab + capecitabine

Agents for trastuzumab-exposed HER2-positive disease:

- Lapatinib + capecitabine
- Trastuzumab + capecitabine
- Trastuzumab + lapatinib (without cytotoxic therapy)
- Trastuzumab + other agents^{3,4,5}

¹There is no compelling evidence that combination regimens are superior to sequential single agents.

²Randomized clinical trials in metastatic breast cancer document that the addition of bevacizumab to some first- or second-line chemotherapy agents modestly improves time to progression and response rates but does not improve overall survival. The time-to-progression impact may vary among cytotoxic agents and appears greatest with bevacizumab in combination with weekly paclitaxel.

³Trastuzumab given in combination with an anthracycline is associated with significant cardiac toxicity. Concurrent use of trastuzumab and pertuzumab with an anthracycline should be avoided.

⁴Trastuzumab may be safely combined with all non-anthracycline containing preferred and other single agents listed above for recurrent or metastatic breast cancer.

⁵Patients previously treated with chemotherapy plus trastuzumab in the absence of pertuzumab in the metastatic setting may be considered for one line of therapy including both trastuzumab plus pertuzumab in combination with or without cytotoxic therapy (such as vinorelbine or taxane). Further research is needed to determine the ideal sequencing strategy for anti-HER2 therapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

BINV-O

REFERENCES

- ¹Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2341-2354.
- ²Gasparini G, Dal Fior S, Panizzoni GA, et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1991;14:38-44.
- ³O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440-449.
- ⁴Seidman AD, Tiersten A, Hudis C, et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2575-2581.
- ⁵Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4216-4223.
- ⁶Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005;23:2155-2161.
- ⁷Seidman AD. Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:11-14.
- ⁸Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2267-2272.
- ⁹Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-923.
- ¹⁰Licchetta A, Correale P, Migali C, et al. Oral metronomic chemo-hormonal-therapy of metastatic breast cancer with cyclophosphamide and megestrol acetate. *J Chemother* 2010;22(3):201-4.
- ¹¹Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: A multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2015 June 10;33(17):1902-9 doi:10.1200/JCO.2014.57.6660. Epub 2015 Apr 6.
- ¹²Burris HA, 3rd. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. *Semin Oncol* 1999;26:1-6.
- ¹³Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4963-70.
- ¹⁴Rivera E, Mejia JA, Arun BJ, et al. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer* 2008 Apr 1;112(7):1455-61.
- ¹⁵Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7794-7803.
- ¹⁶Gradishar W, Dimitry K, Sergey C, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3611-9.
- ¹⁷Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1145-53.
- ¹⁸Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1146-1155.
- ¹⁹Perez E, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3407-14.
- ²⁰Bull JM, Tormey DC, Li SH, et al. A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 1978;41:1649-1657.
- ²¹Hortobagyi GN, Gutterman JU, Blumenschein GR, et al. Combination chemioimmunotherapy of metastatic breast cancer with 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide, and BCG. *Cancer* 1979;43:1225-33.
- ²²Ackland SP, Anton A, Breitbach GP, et al. Dose-intensive epirubicin-based chemotherapy is superior to an intensive intravenous cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil regimen in metastatic breast cancer: a randomized multinational study. *J Clin Oncol* 2001;19:943-953.
- ²³Nabholtz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 968-75.

Abbildung 5: aus NCCN; 2016 (BINV-O, Seite 6 von 7)

REFERENCES

- ²⁴Langley RE, Carmichel J, Jones AL, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer Research Institute. *J Clin Oncol* 2005;23:8322-8330.
- ²⁵Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405-410.
- ²⁶Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardavanis A, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 21:48(2010).
- ²⁷Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26(24):3950-7.
- ²⁸O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA, et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl. 15):Abstract 1007.
- ²⁹Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-2676.

Abbildung 6: aus NCCN, 2016 (BINV-O, Seite 7 von 7)

Literatur:

1. **Alberta Provincial Breast Tumour Team.** Optimal use of taxanes in metastatic breast cancer (MBC) [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2013. [Zugriff: 09.02.2016]. (Clinical Practice Guideline; Band BR-001 Version 3). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-br001-opt-use-taxanes.pdf>.
2. **Bramati A, Girelli S, Torri V, Farina G, Galfrascoli E, Piva S, et al.** Efficacy of biological agents in metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2014;40(5):605-613.
3. **Clark O, Botrel TE, Paladini L, Ferreira MB.** Targeted therapy in triple-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Core Evid* 2014;9:1-11.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin vom 19. April 2012 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1476/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (neues Anwendungsgebiet) vom 22. Januar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2148/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_BAnz.pdf.
6. **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; veröffentlicht im Bundesanzeiger 2010; Nr. 100: S. 2363; in Kraft getreten am 09.07.2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1232/2010-05-20-AMR-VI-Gemcitabin_ZD.pdf.
7. **Guan X, Ma F, Fan Y, Zhu W, Hong R, Xu B.** Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Anticancer Drugs* 2015;26(8):894-901.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs; Abschlussbericht; Auftrag V12-02 [online]. 20.05.2014. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 02.02.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 224). URL: https://www.iqwig.de/download/V12-02_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-Brustkrebs.pdf.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Register-Nr. 032-045OL. Berlin

(GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2012. [Zugriff: 02.02.2016]. URL:
http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdowloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf.

10. **Liu M, Mo QG, Wei CY, Qin QH, Huang Z, He J.** Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Oncol Lett* 2013;5(3):983-991.
11. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 1.2016 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 02.02.2016]. URL:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (updated and addendum 2014) [online]. London (GBR): 2009. [Zugriff: 03.02.2016]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL:
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-975683850181>.