

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2019-B-163 Neratinib

Stand: August 2019

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

Neratinib

zur erweiterten adjuvanten Behandlung von HR positivem und HER-2 positivem Brustkrebs im Frühstadium

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:

- Hormonrezeptor-negative Mammakarzinome
- fortgeschrittene, metastasierte Mammakarzinome

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

Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht-medikamentöse Behandlungen:

- Strahlentherapie
- Radiomenolyse
- Ovarrektomie

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:

- Pertuzumab: Beschluss vom 19.05.2016 (01.10.2013)
- Pertuzumab: Beschluss vom 18.02.2016
- Pertuzumab (adjuvant): Beschluss vom 20.12.2018

Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung), in Kraft getreten am 20. März 2019:

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Neratinib L01XE45 Nerlynx®	Zugelassenes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Nerlynx® ist indiziert für die erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/ amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, deren vorherige Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie seit weniger als einem Jahr abgeschlossen ist.
Antiestrogene:	
Tamoxifen L02BA01 z.B. Nolvadex®	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms • Metastasierendes Mammakarzinom
Aromatase-Inhibitoren (nicht-steroidal):	
Anastrozol L02BG03 z.B. Arimidex®	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. • Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. • Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.
Letrozol L02BG04 z.B. Femara®	<ul style="list-style-type: none"> • Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom. • Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. • First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. • Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. • Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist.

Aromatase-Inhibitoren (steroidal):	
Exemestan L02BG06 z.B. Aromasin®	<ul style="list-style-type: none"> • adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen. • Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga:	
Leuprorelin L02AE02 z.B. Enantone-Gyn®	<ul style="list-style-type: none"> • Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist. • [...]
Goserelin L02AE03 Zoladex-Gyn®	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. • [...]
Zytotoxische Chemotherapien:	
Cyclophosphamid L01AA01 z.B. Endoxan®	<p>Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie • Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms
Docetaxel L01CD02 z.B. Taxotere®	<p>Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Operablem, nodal positiven Brustkrebs • Operablem, nodal negativem Brustkrebs
Doxorubicin L01DB01 z.B. Adrimedac®	<ul style="list-style-type: none"> • Mammakarzinom • [...]
Epirubicin L01DB03 z.B. Riboepi®	<ul style="list-style-type: none"> • Mammakarzinom • [...]
Fluorouracil L01BC02 z.B. Benda-5 FU®	<ul style="list-style-type: none"> • Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom • Adjuvante Therapie des primären invasiven Mammakarzinoms

Methotrexat L01BA01 z.B. Methotrexat- GRY®	<ul style="list-style-type: none"> • Mammakarzinome: in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium. • [...]
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat Teva®	Vincristinsulfat-Teva wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> • soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom • [...]
HER2-gerichtete Therapien	
Trastuzumab L01XC03 Herceptin®	<u>Brustkrebs im Frühstadium</u> Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert: <ul style="list-style-type: none"> • nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend). • nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel. • in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin. • in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser.
Pertuzumab L01XC13 Perjeta®	<u>Brustkrebs im Frühstadium</u> (early breast cancer – EBC) Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur: <ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko • adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-163 (Neratinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12. August 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews/	6
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	19
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Weitere adjuvante Behandlung von Patienten mit Hormonrezeptor-positiven und HER2-positiven Brustkrebs im Frühstadium nach adjuvanter Behandlung mit Trastuzumab und/oder Chemotherapie

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 09.11.2018 durchgeführt, die Folgerecherche am 25.07.2019. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 1951 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. Insgesamt ergab dies 6 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2018 [3].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2018 - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung).

Anwendungsgebiet

In Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2016 [2].

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 – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) vom 18.02.2016

Anwendungsgebiet

In Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie, bei erwachsenen Patienten zur neoadjuvanten Behandlung von HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, entzündlichem Brustkrebs oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, als Teil der Therapie des frühen Brustkrebses, ist:

Ein Therapieschema, Trastuzumab, ein Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel) und ggf. ein Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) enthaltend

Die Kombination von Trastuzumab mit einem Anthrazyklin ist unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risiken abzuwägen und die kardialen Funktionen engmaschig zu überwachen.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews/

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews oder Systematischen Reviews für die vorliegende Indikation identifiziert.

3.4 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), 2018 [4].

Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.1

Fragestellung

Langversion 4.1 – September 2018; AWMF-Registernummer: 032-045OL

Die Ziele der S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wurden aus der Ursprungsversion und den ersten beiden Aktualisierungen beibehalten und für die 3. Neuauflage ergänzt bzw. konkretisiert

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Für die 17 Schlüsselfragen zu den Themen, die nicht durch die Adaptation bestehender LL aktualisiert werden konnten, wurden zw. 06.4.2016 und 02.11.2016 systematische Primärliteraturrecherchen durchgeführt

LoE

- Nach Oxford 2009

GoR

Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/ sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

Empfehlungen

Die LL enthält keine für das vorliegende AWG spezifischen Empfehlungen.

4.7. Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)

4.7.3. Adjuvante Chemotherapie

4.55.	Evidenzbasierte Empfehlungen
	Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie
Empfehlungsgrad B	a.) Eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie sollte gestellt werden bei: <ul style="list-style-type: none">• HER2-positiven Tumoren (ab pT1 b, N0; pT1 a, N0 wenn weiteres Risiko: G3, ER/PR neg., Ki67 hoch)• Triple-negativen Tumoren (ER- und PgR-negativ, HER2-negativ)• Luminal-B-Tumoren mit hohem Rezidivrisiko (Ki-67 hoch, G 3, high risk multigen assay, junges Erkrankungsalter, Lymphknotenbefall)
Level of Evidence 1a	Quellen: [180, 363, 751-754]
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad A	b.) Eine Chemotherapie soll in den empfohlenen Dosierungen verabreicht werden. Bei Unterdosierung oder Reduktion der Zyklen droht ein Effektivitätsverlust.
Level of Evidence 1a	Quellen: [753, 755-759]
	Starker Konsens

4.56.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Verabreichung der Zytostatika
Empfehlungsgrad B	Zytostatika können zeitlich simultan oder sequenziell verabreicht werden (entsprechend evidenzbasierter Protokolle). Bei hohem tumorbedingtem Mortalitätsrisiko und dafür geeigneten Patientinnen sollten dosisdichte Therapien eingesetzt werden.
Level of Evidence 1b	Quellen: [760-762] [763-765]
	Starker Konsens

4.57.	Evidenzbasierte Empfehlung
	Anthrazyklin/Taxanhaltige adjuvante Standard-Chemotherapie
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Chemotherapie sollte ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten.
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad O	6 Zyklen TC (Docetaxel/Cyclophosphamid) können bei einem mittleren klinischen Risiko (≤ 3 befallene Lymphknoten) eine Alternative darstellen.
	Konsens
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Standard-Chemotherapie soll 18-24 Wochen dauern.
	Konsens
Level of Evidence 1a	Quellen: [751, 761, 766-774]

Die durch Daten des Oxford Overviews (EBCTCG) nachgewiesenen positiven Effekte einer adjuvanten Chemotherapie auf die Rezidiv- und Sterberisiken sind am stärksten bei Frauen unter 50 Jahren ausgeprägt. Ein Nutzen ist auch für postmenopausale Frauen gegeben [753].

Die Datenlage zur adjuvanten Chemotherapie mit Taxanen wird durch aktuelle Studienergebnisse untermauert. Vor allem Frauen mit Lymphknotenbefall bzw. mit nodal-negativen Karzinomen und zusätzlichen Risikokriterien (z. B. G2/3, ER- und PgR-negativ, pT > 2 cm, Alter < 35 Jahre [775]) profitieren vom Einsatz der Taxane in der adjuvanten Therapie [752, 763, 766-769, 771, 775-778].

Mehrere effektive Regime stehen zur Verfügung. Gegen einen adäquaten Anthrazylin-Standard wurden getestet: FEC x 3 → Doc x 3 (PACS-01), 3 x FEC → 8 x Pac weekly sowie DocAC („TAC“, BCIRG 006) [771, 775, 778, 779]. 6 x DocAC und 4 x AC → 4 x Doc sind äquieffektiv, unterscheiden sich aber in ihrem Nebenwirkungsspektrum.

In der Sequenz nach 4 x AC sind 4 x Docetaxel alle 3 Wochen (100 mg/m²) und 12 x Paclitaxel wöchentlich (80 mg/m²) als gleichwertig anzusehen [752, 780]. Die Sequenz 4 Zyklen AC – 4 x Paclitaxel q21 („Henderson-like“) ist 6 x CEF unterlegen (MA-21 [781]).

Die Zweifachkombination 4 x DocC (TC) ist hinsichtlich DFS und OS dem alten Standard 4 x AC überlegen und vermeidet anthrazyklinassoziierte Toxizitäten [613, 782].

Generell scheint die Gabe einer längeren adjuvanten Chemotherapie vorteilhaft, wie der Vergleich von 4 Zyklen vs. 8 Zyklen gezeigt hat [759, 769]. Mehrere Studien zeigen, dass 6 Zyklen TC für bestimmte Patientengruppen genauso wirksam sind wie eine Anthrazyklin-taxanhaltige Sequenztherapie. Ob diese aktuellen Wirksamkeitsdaten für 6 Zyklen

TC auch für 4 Zyklen TC zutreffen, kann derzeit anhand der vorliegenden Datenlage nicht entschieden werden. Eine entsprechende Verkürzung der Zyklenzahl sollte daher nur bei nicht tolerablen Toxizitäten erfolgen.

In der dänischen DBCG-07-READ Studie bei TOPO2A-normalem frühen Mammakarzinom zeigte sich kein Unterschied bei DFS und OS für 6x TC vs. 3x EC – 3x DOC [773]. Die WSG-PlanB-Studie zeigte ebenfalls keinen Unterschied zwischen 6x TC und 4x EC – 4x Docetaxel beim HER2-negativen frühen Mammakarzinom [774]. Die gepoolte Analyse von 3 US-Studien (ABC Trials) konnte formal die non-inferiority zwischen 6x TC und einer anthrazyklin-taxanhaltigen Sequenztherapie nicht bestätigen (iDFS HR 1.202; 95% KI 0,97-1,49 bei einem vordefinierten Grenzwert von 1,18). Der absolute Unterschied zwischen beiden Armen war jedoch gering (Differenz 4-Jahres iDFS 2,5%) und Subgruppenanalysen zeigten, dass der größte Nutzen zugunsten der einer anthrazyklin-taxanhaltigen Sequenztherapie bei einem hohen klinischen Risiko (z.B. > 3 befallene Lymphknoten) zu finden war [772].

Der Stellenwert von neuen Substanzen in der adjuvanten Therapie (z. B. Gemcitabine, Capecitabine) als vierte Substanz zusätzlich zu Anthrazyklinen, Taxanen und Cyclophosphamid kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Während die Hinzunahme von Gemcitabine nicht mit einem Vorteil verbunden ist [783], lassen einige Daten für Capecitabine einen Trend hinsichtlich einer weiteren Verbesserung von DFS bzw. OS erkennen [784, 785]. Diese Verbesserung war jedoch mit einer erhöhten Toxizität verbunden [784, 785]. In der FinXX-Studie war die Verbesserung von DFS und OS nach 5 Jahren im Gesamtkollektiv nicht mehr signifikant, nur noch bei Risikopatientinnen (trip-le-negativ, > 3 LK), Cave: Standardarm [786].

In neueren Studien konnte eine höhere Wirksamkeit der dosisdichten (q2w) [761, 765] bzw. der dosisintensivierten dosisdichten Chemotherapie [764, 787] im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie (q3w) gezeigt werden. Insbesondere für Patientinnen mit hohem Risiko (≥ 4 befallene LK) ist die dosisintensivierte dosisdichte Chemotherapie (ETC) ein Standardregime. Patientinnen mit niedrigem oder moderaten Rezidivrisiko hingegen profitieren nicht von einer dosisdichten Therapie im Vergleich zu einer Standardchemotherapie [788, 789].

Myeloablative Hochdosis-Chemotherapien haben derzeit keinen Stellenwert in unselektierten Hochrisikokollektiven: Sie zeigen verglichen mit konventioneller Chemotherapie ein besseres ereignisfreies Überleben, das Gesamtüberleben bleibt jedoch unbeeinflusst [790, 791]. Therapieassoziierte Sterblichkeit und Nebenwirkungen sind signifikant erhöht [791, 792].

4.7.5. Antikörpertherapie

4.63. Evidenz- /konsensbasierte Empfehlungen	
Indikationen für eine Antikörpertherapie	
Empfehlungsgrad A	a.) Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren mit einem Durchmesser ≥ 1 cm (immunhistochemisch Score 3+ und/oder ISH-positiv) sollen eine (neo-)adjuvante Behandlung mit Anthrazyklin gefolgt von einem Taxan in Kombination mit Trastuzumab erhalten. Trastuzumab soll über eine Gesamtdauer von einem Jahr verabreicht werden.
Level of Evidence 1b	Leitlinienadaptation: [29, 180] De-novo-Recherche: [809]
	Starker Konsens
Empfehlungsgrad B	b.) Die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab sollte vorzugsweise simultan mit der Taxan-Phase der adjuvanten Chemotherapie begonnen werden.
Level of Evidence 2a	Quelle: [810]
	Starker Konsens
EK	c.) Wenn die Indikation für eine Chemotherapie bei HER2+-Tumoren ≤ 5 mm vorliegt, sollte zusätzlich Trastuzumab gegeben werden. TCH (Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab) kann über 6 Zyklen alle 3 Wochen adjuvant ebenfalls empfohlen werden. Die Kardiotoxizität ist geringer als nach Anthrazyklinen.
	Konsens

[...] Fünf Studien haben unabhängig voneinander gezeigt, dass durch die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab in Sequenz oder Kombination mit einer Standard-Chemotherapie die Rezidivrate bei HER2-überexprimierenden Tumoren konsistent um relativ 45% bis 50% und die Mortalität um ca. 30% gesenkt werden [810, 817-830] [831].

In einer Metaanalyse mit einer Nachbeobachtungszeit von 2,9 bis 5,5 Jahren (Medianwerte der untersuchten Studien) konnte gezeigt werden, dass die simultane Therapie (Trastuzumab simultan zur Taxan-Phase des eingesetzten adjuvanten Chemotherapieschemas) der sequenziellen Therapie mit Trastuzumab nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie wahrscheinlich überlegen ist: für DFS HRsim = 0,62 vs. HRseq = 0,74, für OS signifikanter Benefit nur bei simultaner Applikation mit einer HRsim = 0,68 [809, 810].

Mehrere retrospektive Fallserien zeigen, dass auch bei Patientinnen mit kleinen Tumoren (Durchmesser < 1 cm) mit HER2-Überexpression ein vergleichsweise erhöhtes Rezidivrisiko besteht (im Vergleich zu Patientinnen mit HER2-negativen Tumoren). Aus Fallserien und aus den vorhandenen Studien kann geschlossen werden, dass auch diese Patientinnen von einer Trastuzumab-Therapie profitieren können.

Auch bei Patientinnen mit kleinen Tumoren (Durchmesser < 1 cm) und pN0 sollte eine Chemotherapie und damit Trastuzumab nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und Diskussion mit der Patientin erwogen werden, wenn das Metastasierungsrisiko in den ersten 10 Jahren über 10% liegt. Zu berücksichtigen sind bei der Abschätzung des Basisrisikos insbesondere ein negativer Hormonrezeptorstatus, ein hohes Grading sowie das Vorliegen einer Lymph- oder Hämangiosis carcinomatosa [809, 830, 832-840].

Die adjuvante Behandlung mit Trastuzumab ist bei Patientinnen mit nodal-positiven Tumoren und nodal-negativen Tumoren ≥ 1 cm Durchmesser mit HER2-Überexpression grundsätzlich indiziert. Die Dauer der Therapie beträgt ein Jahr. Die Infusionen können in wöchentlichen oder 3-wöchentlichen Intervallen durchgeführt werden. Zur Dauer der Therapie wurden zusätzliche Studien durchgeführt. Der Zweijahresarm der Hera-Studie ergab keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zum Einjahresarm [841]. Die Phare-Studie verglich ein halbes Jahr mit einem Jahr Trastuzumab und es konnte nicht gezeigt werden, dass die kürzere Dauer nicht unterlegen ist. Damit bleibt ein Jahr Trastuzumabtherapie der Standard [842, 843].

Weitere Voraussetzung für eine adjuvante Trastuzumab-Behandlung ist eine adäquate Herzfunktion. Auch ein Monitoring der linksventrikulären Auswurfraction während der Therapie ist obligat, da Trastuzumab insbesondere nach Anthrazyklinen bis zu 4,1% klinisch relevante Herzinsuffizienzen (NYHA III/IV) hervorrufen kann [823, 844]. In der retrospektiven Analyse scheint dies vor allem ältere Patientinnen (> 50 Jahre) mit kardialen Vorerkrankungen zu betreffen. Die 3-Jahres-Analyse der amerikanischen Studien ergab keine erhöhte Spätkardiotoxizität, sie lag nach 3 Jahren bei 2,5%. Die Langzeit-ergebnisse der NSABP /NCCTG, der Hera-Studie sowie der BCIRG-Studie ergaben, dass nach 18 Monaten keine zusätzlichen Trastuzumab-bedingten Kardiotoxizitäten mehr vorkommen [829-831, 843].

In der Cochrane-Analyse von Moja et al. (2012) werden die absoluten Vorteile und Risiken wie folgt zusammengefasst: Die Mortalität wird durch Trastuzumab um 30% relativ gesenkt und das kardiale Risiko ist fünfmal höher verglichen mit der Chemotherapie alleine. Wenn man 1.000 Patientinnen mit Chemotherapie ohne Trastuzumab behandelt, überleben 900 und 5 haben eine Kardiotoxizität.

Wenn man 1.000 Patientinnen mit Chemotherapie und Trastuzumab behandelt, überleben 933 (also 33 mehr als ohne Trastuzumab), 740 überleben ohne Krankheitsrückfall (95 mehr als im Arm ohne Trastuzumab) und 26 würden kardiotoxische Nebenwirkungen haben (also 21 mehr als ohne Trastuzumab). Diese Cochrane-Publikation bezieht sich auf die Analyse aus 2010. In der Zwischenzeit liegen von den genannten Studien die Langzeitdaten vor. Es traten keine zusätzlichen Kardiotoxizitäten auf.

Referenzen aus Leitlinie

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014].

180. NZGG. Management of Early Breast Cancer - Evidence-based Best Practice Guideline. New Zealand Guidelines Group 2009 01.09.2016].

236. Collins, L.C., et al., Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer*, 2005. 103(9): p. 1778-84.

753. Peto, R., et al., Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 2012. 379(9814): p. 432-44.

754. Reviews., E., Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Review.*, 2003.

755. Budman, D.R., et al., Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *The Cancer and Leukemia Group B. J Natl Cancer Inst*, 1998. 90(16): p. 1205-11.

756. Fisher, B., et al., Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol*, 1997. 15(5): p. 1858-69.

757. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol*, 2001. 19(3): p. 602-11.

758. Fumoleau, P., et al., Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol*, 2003. 21(2): p. 298-305.

759. Swain, S.M., et al., Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med*, 2010. 362(22): p. 2053-65.

760. Bonadonna, G., M. Zambetti, and P. Valagussa, Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *Jama*, 1995. 273(7): p. 542-7.

761. Citron, M.L., et al., Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*, 2003. 21(8): p. 1431-9.
762. Eiermann, W., et al., Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol*, 2011. 29(29): p. 3877-84.
763. Francis, P., et al., Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 2008. 100(2): p. 121-33.
764. Moebus, V., et al., Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol*, 2010. 28(17): p. 2874-80.
765. Del Mastro, L., et al., Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2015. 385(9980): p. 1863-72.
766. Bria, E., et al., Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer*, 2006. 106(11): p. 2337-44.
767. Clavarezza, M., L. Del Mastro, and M. Venturini, Taxane-containing chemotherapy in the treatment of early breast cancer patients. *Ann Oncol*, 2006. 17 Suppl 7: p. vii22-6.
768. Estevez, L.G., et al., Evidence-based use of taxanes in the adjuvant setting of breast cancer. A review of randomized phase III trials. *Cancer Treat Rev*, 2007. 33(5): p. 474-83.
769. Henderson, I.C., et al., Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*, 2003. 21(6): p. 976-83.
770. Mamounas, E.P., et al., Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*, 2005. 23(16): p. 3686-96.
771. Roche, H., et al., Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol*, 2006. 24(36): p. 5664-71.
772. Blum, J.L., et al., Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol*, 2017: p. Jco2016714147.
773. Ejlersen, B., et al., Adjuvant Cyclophosphamide and Docetaxel With or Without Epirubicin for Early TOP2A-Normal Breast Cancer: DBCG 07-READ, an Open-Label, Phase III, Randomized Trial. *J Clin Oncol*, 2017: p. Jco2017723494.
774. Harbeck, N., et al., Prospective WSG phase III PlanB trial: Final analysis of adjuvant 4xEC→ 4x doc vs. 6x docetaxel/cyclophosphamide in patients with high clinical risk and intermediate-to-high genomic risk HER2-negative, early breast cancer. 2017, American Society of Clinical Oncology.
775. Martin, M., et al., Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363(23): p. 2200-10.
776. Bedard, P.L., A. Di Leo, and M.J. Piccart-Gebhart, Taxanes: optimizing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010. 7(1): p. 22-36.
777. Mamounas, E.P. Evaluating the use of paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide in patients with breast cancer and positive axillary node. in *Proceedings from the NIH Consensus Development Conference on Adjuvant Therapy for Breast Cancer*. 2000.
778. Martin, M., et al., Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005. 352(22): p. 2302-13.
779. Martin, M., et al., Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2008. 100(11): p. 805-814.
780. Sparano, J.A., et al., Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 2008. 358(16): p. 1663-71.
781. Burnell, M., et al., Cyclophosphamide, epirubicin, and Fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(1): p. 77-82.
782. Jones, S., et al., Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*, 2009. 27(8): p. 1177-83.
783. Poole, C., et al., tAnGo: a randomized phase III trial of gemcitabine (gem) in paclitaxel-containing, epirubicin/cyclophosphamide-based, adjuvant chemotherapy (CT) for women with early-stage breast cancer (EBC). *Journal of Clinical Oncology*, 2008. 26(15_suppl): p. 506-506.
784. Joensuu, H., et al., Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel and cyclophosphamide plus epirubicin for breast cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2009. 10(12): p. 1145-51.
785. O'Shaughnessy, J., et al., Abstract S4-2: First Efficacy Results of a Randomized, Open-Label, Phase III Study of Adjuvant Doxorubicin Plus Cyclophosphamide, Followed by Docetaxel with or without Capecitabine, in High-Risk Early Breast Cancer. 2010, AACR.
786. Joensuu, H., et al., Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial. *J Clin Oncol*, 2012. 30(1): p. 11-8.
787. Foukakis, T., et al., Effect of Tailored Dose-Dense Chemotherapy vs Standard 3-Weekly Adjuvant Chemotherapy on Recurrence-Free Survival Among Women With High-Risk Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 2016. 316(18): p. 1888-1896.
788. Swain, S.M., et al., Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. *J Clin Oncol*, 2013. 31(26): p. 3197-204.
789. Cameron, D., et al., Abstract S3-3: The UK TACT2 Trial: comparison of standard vs accelerated epirubicin in patients requiring chemotherapy for early breast cancer (EBC)(CRUK/05/019). 2012, AACR.
790. Berry, D.A., et al., High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support as adjuvant therapy in breast cancer: overview of 15 randomized trials. *J Clin Oncol*, 2011. 29(24): p. 3214-23.
791. Farquhar, C.M., et al., High dose chemotherapy for poor prognosis breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 2007. 33(4): p. 325-37.

792. 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): p. Cd003142.
809. Moja, L., et al., Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(4): p. Cd006243.
810. Petrelli, F. and S. Barni, Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. *Medical Oncology*, 2012. 29(2): p. 503-510.
817. Dahabreh, I.J., et al., Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist*, 2008. 13(6): p. 620-30.
818. Gianni, L., et al., Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12(3): p. 236-44.
819. Joensuu, H., et al., Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*, 2006. 354(8): p. 809-20.
820. Madarnas, Y., et al., Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*, 2008. 34(6): p. 539-57.
821. Perez, E.A., et al., Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*, 2011. 29(25): p. 3366-73.
822. Piccart-Gebhart, M.J., et al., Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005. 353(16): p. 1659-72.
823. Romond, E.H., et al., Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005. 353(16): p. 1673-84.
824. Slamon, D.J., E.H. Romond, and E.A. Perez, Advances in adjuvant therapy for breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2006. 4(3 Suppl 7): p. suppl 1, 4-9; discussion suppl 10; quiz 2 p following suppl 10.
825. Smith, I., et al., 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007. 369(9555): p. 29-36.
826. Spielmann, M., et al., Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol*, 2009. 27(36): p. 6129-34.
827. Viani, G.A., et al., Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*, 2007. 7: p. 153.
828. Yin, W., et al., Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One*, 2011. 6(6): p. e21030.
829. Fehrenbacher, L., et al., Distant invasive breast cancer recurrence risk in human epidermal growth factor receptor 2-positive T1a and T1b node-negative localized breast cancer diagnosed from 2000 to 2006: a cohort from an integrated health care delivery system. *J Clin Oncol*, 2014. 32(20): p. 2151-8.
830. Gonzalez-Angulo, A.M., et al., High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol*, 2009. 27(34): p. 5700-6.
831. Park, Y.H., et al., A risk stratification by hormonal receptors (ER, PgR) and HER-2 status in small (≤ 1 cm) invasive breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment? *Breast cancer research and treatment*, 2010. 119(3): p. 653-661.
832. Banerjee, S. and I.E. Smith, Management of small HER2-positive breast cancers. *Lancet Oncol*, 2010. 11(12): p. 1193-9.
833. Curigliano, G., et al., Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27(34): p. 5693-9.
834. Horio, A., et al., High recurrence risk and use of adjuvant trastuzumab in patients with small, HER2-positive, node-negative breast cancers. *International journal of clinical oncology*, 2012. 17(2): p. 131-136.
835. Kelly, C.M., et al., Coping with uncertainty: T1a,bN0M0 HER2-positive breast cancer, do we have a treatment threshold? *Ann Oncol*, 2011. 22(11): p. 2387-93.
836. McArthur, H.L., et al., Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer. *Cancer*, 2011. 117(24): p. 5461-8.
837. Rodrigues, M.J., et al., Trastuzumab treatment in t1ab, node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast carcinomas. *J Clin Oncol*, 2010. 28(28): p. e541-2.
838. Theriault, R.L., et al., Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clin Breast Cancer*, 2011. 11(5): p. 325-31.
839. Untch, M., et al., Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol*, 2008. 19(6): p. 1090-6.
840. Zhou, Q., et al., For or against adjuvant trastuzumab for pT1a-bN0M0 breast cancer patients with HER2-positive tumors: a meta-analysis of published literatures. *PLoS One*, 2014. 9(1): p. e83646.
841. Cameron, D., et al., 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*, 2017. 389(10075): p. 1195-1205.
842. Pivot, X., et al., Cardiac toxicity events in the PHARE trial, an adjuvant trastuzumab randomised phase III study. *Eur J Cancer*, 2015. 51(13): p. 1660-6.
843. Dang, C.T., et al., Cardiac Surveillance Guidelines for Trastuzumab-Containing Therapy in Early-Stage Breast Cancer: Getting to the Heart of the Matter. *J Clin Oncol*, 2016. 34(10): p. 1030-3

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 [6].

Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment

Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing early and locally advanced breast cancer. It aims to help healthcare professionals offer the right treatments to people, taking into account the person's individual preferences.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Leitlinien-Update; neue Empfehlungen gekennzeichnet
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.
- For full details of the evidence and the guideline committee's discussions, see the evidence reviews. Information about how the guideline was developed, including details of the committee: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG101/history>

Recherche/Suchzeitraum:

- Unterschiedlich für verschiedene Leitlinienabschnitte (z.B. adjuvante Chemotherapie: September 2017)

LoE/ GoR:

- GRADE-Methodik

Sonstige methodische Hinweise

- Es existieren umfassende SRs zu einzelnen Teilen der Leitlinie, die hier nicht dargestellt werden, und die unter der o.g. Internetadresse abrufbar sind.

Empfehlungen

Die LL enthält keine für das vorliegende AWG spezifischen Empfehlungen.

1.8 Adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer

1.8.1 For people with breast cancer of sufficient risk that chemotherapy is indicated, offer a regimen that contains both a taxane and an anthracycline. [2018]

1.8.2 Discuss with people the benefits and risks of adding a taxane to anthracycline-containing regimens. Topics to discuss include those in table 4 and:

- the benefits of reduced cardiac toxicity and reduced nausea
- the risks of additional side effects, including neuropathy, neutropenia and hypersensitivity

- the different side effects and dosing frequencies of different docetaxel and paclitaxel regimens, and the additional clinic visits that may be needed
- that absolute benefit is proportional to absolute risk of recurrence. [2018]

Table 4 Benefits and risks of adding a taxane to anthracycline-containing regimens and comparison of different taxane regimens

	Effect of adding a taxane to an anthracycline containing regimen	
	3-weekly docetaxel	Weekly or fortnightly paclitaxel
Effect on survival <i>NOTE: The benefit for an individual person will depend on the risk of their cancer returning. For people with low risk of recurrence, the benefits may not outweigh the risks or side effects.</i> <i>Risk can be estimated using a range of standardised tools and clinical expertise.</i>	Some evidence for improved outcomes including reducing the risk of breast cancer returning and increasing the chance of surviving.	
Benefits	Smaller doses of anthracyclines can be used, which can reduce the risk of side effects such as nausea and vomiting. Smaller cumulative doses of individual drugs may reduce long-term side effects, for example, cardiac toxicity and risk of second malignancies.	

Biological therapy

1.8.4 Offer adjuvant trastuzumab for people with T1c and above HER2-positive invasive breast cancer, given at 3-week intervals for 1 year in combination with surgery, chemotherapy and radiotherapy as appropriate. [2009, amended 2018]

1.8.5 Consider adjuvant trastuzumab for people with T1a/T1b HER2-positive invasive breast cancer, taking into account any comorbidities, prognostic features and possible toxicity of chemotherapy. [2018]

1.8.6 Assess cardiac function before starting treatment with trastuzumab. [2009]

1.8.7 Use trastuzumab with caution in people with HER2-positive invasive breast cancer who have any of the following:

- a baseline left ventricular ejection fraction (LVEF) of 55% or less
- a history of, or current, congestive heart failure
- a history of myocardial infarction
- angina pectoris needing medication
- cardiomyopathy
- cardiac arrhythmias needing medical treatment
- clinically significant valvular heart disease
- haemodynamic effective pericardial effusion
- poorly controlled hypertension. [2009, amended 2018]

1.8.8 Repeat cardiac function assessments every 3 months during trastuzumab treatment. If the LVEF drops by 10 percentage (ejection) points or more from baseline and to below 50%, suspend trastuzumab treatment. Restart trastuzumab only after reassessing cardiac function and discussing the possible benefits and risks. Cardiac function assessments should also be repeated every 6 months following discontinuation of treatment until 24 months from the last administration of trastuzumab. [2009, amended 2018]

Denduluri N et al., 2018 [1].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer:
ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update

Fragestellung

- To update key recommendations of the ASCO guideline adaptation of the Cancer Care Ontario guideline on the selection of optimal adjuvant chemotherapy regimens for early breast cancer and adjuvant targeted therapy for breast cancer.
- Questions Addressed in Focused Update
 - Should adjuvant capecitabine be given following completion of standard preoperative anthracycline- and taxane-based combination chemotherapy in patients with early-stage HER2-negative breast cancer with residual invasive disease at surgery?
 - Should 1 year of adjuvant pertuzumab be added to trastuzumab-based combination chemotherapy in patients with early stage HER2-positive breast cancer?
 - • Should neratinib be offered as extended adjuvant therapy for patients after combination chemotherapy and trastuzumab-based adjuvant therapy with early-stage, HER2-positive breast cancer?
- Target Population: Patients who are being considered for, or who are receiving, systemic therapy following definitive surgery for early-stage invasive breast cancer, defined largely as invasive cancer anatomic stages I to IIIC
- Target Audience: Medical oncologists, pathologists, surgeons, oncology nurses, patients, and caregivers.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This systematic, review-based guideline product was developed by a multidisciplinary Expert Panel, which included a patient representative and an ASCO guidelines staff member with health research methodology expertise.

- Beteiligung von Patientenvertretern in der LL-Gremium;
- Interessenkonflikte dargelegt; LL-Finanzierung durch ASCO
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusverfahren unklar
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed; July 2015 to December of 2017

LoE

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

GoR

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

Guide for Types of Recommendations

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

Sonstige methodische Hinweise

Für dieses Update wurde lediglich in PubMed recherchiert

Empfehlungen

Should 1 year of adjuvant pertuzumab be added to trastuzumab-based combination chemotherapy for patients with early-stage, HER2-positive breast cancer?

Recommendation: Clinicians may add 1 year of adjuvant pertuzumab to trastuzumab-based combination chemotherapy in patients with high-risk, earlystage, HER2-positive breast cancer. (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate.)

Qualifying statements. The Expert Panel preferentially supports pertuzumab in patients with node-positive, HER2-positive breast cancer in view of the clinically insignificant absolute benefit observed among node-negative patients. After a median follow-up of 3.8 years, pertuzumab offered a modest disease-free survival (DFS) benefit. The first planned interim analysis did not show an overall survival (OS) benefit in the trial population.(Phase III study APHINITY; low to intermediate overall risk of bias).

There are no data to guide the duration of pertuzumab in patients who received neoadjuvant pertuzumab and achieved a pathologic complete response.

Should neratinib be offered as extended adjuvant therapy for patients after combination chemotherapy and trastuzumab-based adjuvant therapy with early-stage, HER2-positive breast cancer?

Recommendation: Clinicians may use extended adjuvant therapy with neratinib to follow trastuzumab in patients with early-stage, HER2-positive breast cancer. (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate.) Neratinib causes substantial diarrhea, and diarrhea prophylaxis must be used.

Qualifying statements. The Expert Panel preferentially favors use of neratinib in patients with HER2-positive, hormone receptor-positive, and node-positive disease. At a median follow-up of 5.2 years, no OS benefit has been observed. Patients who began neratinib within 1 year of trastuzumab completion appeared to derive the greatest benefit.(Phase III study ExteNET, low to intermediate overall risk of bias).

There are no data on the added benefit of neratinib in patients who also received pertuzumab in the neoadjuvant or adjuvant setting.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2019 [5].

Breast Cancer; Version 2.2019

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Leitlinien-Update der Version 2.2018

- Repräsentativität der Gremien unklar
- Auswahlprozess der Literatur unklar; keine system. Bewertung der Validität der Studien
- Unklar, ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet wurden

Recherche/Suchzeitraum:

k.A.

LoE/ GoR

NCCN Categories of

Evidence and Consensus: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

See [NCCN Categories of Evidence and Consensus](#).

NCCN Categories of Preference:

All recommendations are considered appropriate.

See [NCCN Categories of Preference](#).

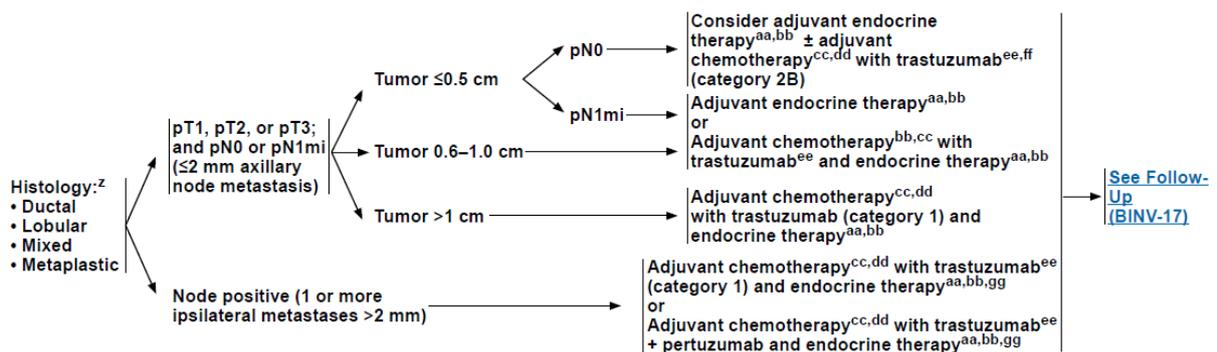
Sonstige methodische Hinweise

Die Leitlinie entspricht hinsichtlich ihrer methodischen Qualität nicht einer evidenz- und konsensbasierten Leitlinie, wird aber aufgrund ihrer Aktualität an dieser Stelle ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

Systemic adjuvant treatment: Hormone receptor positive – HER-positive Disease

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: HORMONE RECEPTOR-POSITIVE - HER2-POSITIVE DISEASE^{d,v}



^dSee [Principles of HER2 Testing \(BINV-A\)](#).

^vSee [Special Considerations for Breast Cancer in Men \(BINV-J\)](#).

^zMixed lobular and ductal carcinoma should be graded based on the ductal component and treated based on this grading. For metaplastic carcinoma, the prognostic value of the histologic grading is uncertain. However, when a specific histologic subtype of metaplastic carcinoma is present and accounts for more than 10% of the tumor, the subtype is an independent prognostic variable.

^{aa}Consider adjuvant bisphosphonate therapy in postmenopausal (natural or induced) patients receiving adjuvant therapy.

^{bb}Evidence supports that the magnitude of benefit from surgical or radiation ovarian ablation in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer is similar to that achieved with CMF alone.

See [Adjuvant Endocrine Therapy \(BINV-K\)](#).

^{cc}Chemotherapy and endocrine therapy used as adjuvant therapy should be given sequentially with endocrine therapy following chemotherapy. Available data suggest that sequential or concurrent endocrine therapy with radiation therapy is acceptable. See [Adjuvant Endocrine Therapy \(BINV-K\)](#) and [Preoperative/Adjuvant Therapy Regimens \(BINV-L\)](#).

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

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

Version 2.2019, 07/02/19 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2019)
am 25.07.2019**

#	Suchfrage
1	[mh "Breast Neoplasms"]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from July 2014 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 25.07.2019

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/therapy[majr]
2	(breast[ti] OR mamma*[ti])
3	((((((((((tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesions*[ti] OR malignan*[ti]
4	(treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
5	#2 AND #3 AND #4
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (HER2*[tiab] OR (human epidermal growth factor receptor*[tiab] AND 2[tiab]) OR erbB2*[tiab] OR primar*[tiab] OR earl*[tiab] AND (stag*[tiab] OR phase*[tiab]))
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR

	treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND (evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
9	((#8) AND ("2014/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.07.2019

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti] OR mamma*[ti])
3	(((((((((tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesions*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
7	(((#6) AND ("2014/07/01"[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]))

Referenzen

1. **Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al.** Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018;36(23):2433-2443.
2. **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 – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) vom 18. Februar 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 30.07.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/188/#tab/beschluesse>.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2018 - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 01.08.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-376/2018-12-20_Geltende-Fassung_Pertuzumab-nAWG_D-363.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft; 2017. [Zugriff: 30.07.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2018-09.pdf.
5. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Breast Cancer; Version 2.2019 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2019. [Zugriff: 30.07.2019]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 07.2018. London (GBR): 2018. [Zugriff: 30.07.2019]. (NICE guideline; Band 101). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>.