

Bestimmung des klinischen Nutzens systemischer adjuvanter Therapien beim frühen Mammakarzinom

Assessing the Clinical Benefit of Systemic Adjuvant Therapies for Early Breast Cancer

Autoren

Volker Möbus¹, Susanne Hell², Marcus Schmidt³

Institute

- 1 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Frankfurt-Höchst, Frankfurt
- 2 Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen
- 3 Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauen-gesundheit, Universitätsmedizin Mainz, Mainz

Schlüsselwörter

frühes Mammakarzinom, adjuvante Therapie, klinischer Nutzen

Key words

early breast cancer, adjuvant therapy, clinical benefit

eingereicht 8.6.2017

revidiert 8.9.2017

akzeptiert 11.9.2017

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-119542>

Geburtsh Frauenheilk 2017; 77: 1079–1088 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Volker Möbus
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Klinikum Frankfurt-Höchst
Gotenstraße 6–8, 65929 Frankfurt a. M.
volker.moebus@KlinikumFrankfurt.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die onkologische Therapie befindet sich im Umbruch. Hohe Erwartungen sind mit einer Reihe innovativer zielgerichteter Medikamente verknüpft, die sich derzeit in der klinischen Entwicklung befinden. Vor diesem Hintergrund erfahren Diskussionen um die Begriffe klinischer Nutzen oder klinische Relevanz neue Aktualität. Dies gilt auch für die Weiterentwicklungen der adjuvanten systemischen Therapie des frühen Mammakarzinoms. In Anbetracht der kurativen Zielsetzung erfolgt die Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten The-

rapie maßgeblich anhand von Wirksamkeitsendpunkten. Der Fokus liegt hierbei auf Verbesserungen des krankheitsfreien Überlebens und des Rezidivrisikos. Eine Aussage zum Gesamtüberleben ist aufgrund der heute erreichten niedrigen Mortalitätsraten erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. Folgerichtig sollte neuen Medikamenten für die adjuvante Therapie ein klinischer Nutzen zugesprochen werden, wenn sie eine weitere Reduktion des Rezidivrisikos über den heutigen hohen Standard hinaus ermöglichen. Die Evidenz für etablierte adjuvante Therapiestandards beim frühen Mammakarzinom kann als objektiver Maßstab zum Vergleich herangezogen werden. Am Beispiel der adjuvanten endokrinen Therapie, der adjuvanten Polychemotherapie und der adjuvanten Anti-HER2-Therapie werden in diesem Übersichtsartikel die Anforderungen für den klinischen Nutzen neuer adjuvanter Therapien beim frühen Mammakarzinom abgeleitet.

ABSTRACT

Oncologic therapy is currently undergoing significant changes. A number of innovative targeted medications currently in clinical development have raised high expectations. With that in mind, discussions about terms such as “clinical benefit” and “clinical relevance” are highly topical. This also applies to further developments in the field of adjuvant systemic therapies for early-stage breast cancer. As the treatment aim is curative, assessment of the clinical benefit of adjuvant therapies must be largely based on efficacy outcomes. The focus must be on improving disease-free survival rates and lowering the risk of recurrence. Because of the current low mortality rates, statements about overall survival rates are only possible after very long observation periods. Consequently, new drugs in adjuvant therapies should be considered as offering a clinical benefit, if they reduce the risk of recurrence below current low levels of risk. The evidence for established adjuvant therapy standards in early-stage breast cancer can be used as objective criteria for comparison. This review article considers the requirements for clinical benefit of new adjuvant therapies for early breast cancer, based on examples from adjuvant endocrine therapy, adjuvant polychemotherapy and adjuvant anti-HER2 therapy.

Einleitung

Die onkologische Therapie erlebt aufgrund der rasanten Fortschritte der Molekularbiologie gerade einen tiefgreifenden Umbruch hin zu einer an der individuellen Tumorbiologie ausgerichteten Behandlung. Dabei müssen sich die zielgerichteten Therapien an den bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen messen lassen. Vor diesem Hintergrund und auch angesichts der Kosten dieser Innovationen erfährt die Diskussion der Begriffe *klinischer Nutzen* und *klinische Relevanz* derzeit neue Aktualität. Das zeigt sich unter anderem daran, dass sich auch wissenschaftliche Gesellschaften wie die American Society of Clinical Oncology (ASCO) und die European Society of Medical Oncology (ESMO) damit beschäftigen, Maßstäbe zur Beurteilung des klinischen Nutzens neuer Medikamente zu entwickeln [1, 2].

Die Frage nach der klinischen Relevanz stellt sich aktuell auch für die weitere Entwicklung der adjuvanten systemischen Therapie des frühen Mammakarzinoms: Zwei Phase-III-Studien haben für neue zielgerichtete Medikamente zur systemischen adjuvanten Therapie des frühen HER2-positiven Mammakarzinoms positive Ergebnisse, d. h. eine signifikante Verbesserung bezüglich des primären Studienendpunkts krankheitsfreies Überleben berichtet [3, 4]. Adjuvante Studien mit CDK4/6-Inhibitoren oder Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind gestartet oder in der finalen Protokoll Diskussion [5–11]. Doch wonach bemisst sich der klinische Nutzen einer adjuvanten Therapie bei frühem Mammakarzinom? Welche Verbesserungen durch eine neue Therapie sind hier als klinisch relevant einzuordnen?

Ziel dieses Übersichtsartikels ist es, den Begriff klinische Relevanz für die adjuvante Therapie des frühen Mammakarzinoms zu erörtern. Dies geschieht exemplarisch anhand der Evidenz verschiedener, etablierter adjuvanter Therapiestandards. Dabei wird bewusst nicht auf einzelne Studien, sondern auf große Metaanalysen Bezug genommen sowie, in Analogie zu den Maßstäben von ASCO, ESMO und denen der europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden EMA und FDA [12, 13], auf die Ergebnisse zu Rezidivraten und Gesamtmortalität.

Systemische Therapie des frühen Mammakarzinoms – Rationale und medizinischer Bedarf

Das Mammakarzinom wird heute als generalisierte Systemerkrankung angesehen. Folgerichtig ist die systemische Therapie integraler Bestandteil der Behandlung von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom [14–19]. Sie hat zum Ziel, die im Frühstadium bereits vorhandenen Mikrometastasen zu eliminieren, so ein Rezidiv zu verhindern und die Wahrscheinlichkeit einer Heilung zu erhöhen [20, 21]. Dabei sind neoadjuvante Chemotherapie vor der Primäroperation und adjuvante Chemotherapie danach hinsichtlich des Gesamtüberlebens vergleichbar. Auf dieser Grundlage empfiehlt die AGO, dass bei der Indikation für eine Chemotherapie eine neoadjuvante Gabe erwogen werden sollte [18].

Das relative 10-Jahres-Überleben an einem Mammakarzinom erkrankter Frauen liegt inzwischen bei 82%. Insgesamt nimmt die

Sterblichkeit an Brustkrebs seit den 1990er-Jahren ab – dennoch stellt dieser noch immer ein relevantes Gesundheitsproblem in Deutschland dar [22]. Im Jahr 2013 erkrankten 71 640 Frauen neu daran, 17 853 Patientinnen verstarben. Für das Jahr 2020 liegt die Prognose des Robert Koch-Instituts bei 77 600 Neuerkrankungen [22].

Trotz aller Erfolge besteht daher noch immer ein relevanter medizinischer Bedarf für die Verbesserung der systemischen Therapie von Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom.

Dies lässt sich am Beispiel des HER2-positiven frühen Mammakarzinoms illustrieren. Die adjuvante Therapie mit Trastuzumab für 1 Jahr erreichte bei Patientinnen mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom eine signifikante und deutliche Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) (Hazard Ratio [HR] 0,60; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,50–0,71, $p < 0,00001$) und des Gesamtüberlebens (OS) (HR 0,66; 95%-KI 0,57–0,77, $p < 0,00001$) [23]. Nach 10 Jahren hatten allerdings 25–31% der Frauen, die in den zulassungsrelevanten Studien eine adjuvante Therapie mit Trastuzumab erhalten hatten, ein Rezidiv entwickelt, davon etwa zwei Drittel Fernmetastasen als erstes Rezidiv. Bis zu 19% der Studienpatientinnen waren innerhalb dieser 10 Jahre verstorben [24–26]. Der Anteil der brustkrebsbedingten Todesfälle rangierte in den pivotalen Studien NCCTG 9831/NSABP B-31, BCIRG 006 und HERA je nach medianer Nachbeobachtungszeit von 72% nach 8,3 Jahren, 83% nach 10,3 Jahren bis 91% nach 11,0 Jahren (bezogen auf die Gesamtzahl an Todesfällen in den Therapiearmen der jeweiligen Safety-Population) [27].

Standards der adjuvanten systemischen Therapie

Endokrine Therapie, Polychemotherapie und Anti-HER2-Therapie gelten als unstrittige Standards in der adjuvanten systemischen Therapie. Ihre Anwendung erfolgt abhängig vom Subtyp und von Risikofaktoren alleine, sequenziell oder in Kombination [14–19].

Adjuvante endokrine Therapie

Bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom ist eine adjuvante endokrine Therapie indiziert [17–19]. Dieses Therapieprinzip wurde medikamentös mit Tamoxifen eingeführt. In der 1998 veröffentlichten Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Group (EBCTCG) wurde dessen Effekt auf Basis der patientenindividuellen Daten von 37 000 Frauen aus 55 Studien untersucht. Nach Ausschluss der Daten der 8000 sogenannten ER-poor Patientinnen mit negativer oder geringer ER-Expression (< 10 fmol/mg zytosolischem Protein), zeigte die 5-jährige Therapie mit Tamoxifen eine proportionale Reduktion des Rezidivrisikos um 47% und des Mortalitätsrisikos um 26% [28]. Eine spätere Metaanalyse der EBCTCG auf der Basis der individuellen Daten von 10 386 Frauen mit ER-positiver Erkrankung berichtete absolute Verbesserungen nach 5, 10 und 15 Jahren mit 5-jähriger adjuvanter Tamoxifen-Therapie. Für die gesamte Population lagen sie für die Rezidivrate bei 11,4, 13,6 und 11,8%, für die Mortalitätsrate bei 3,5, 7,6 und 7,9% (► **Tab. 1**) [29]. Bei gleicher relativer Risikoreduktion von 39% wurden mit Tamoxifen bei nodal-positiven Pa-

► **Tab. 1** Relative und absolute Reduktion von Rezidiv- und Mortalitätsrisiko beim frühen Mammakarzinom durch adjuvante endokrine Therapie [28, 29].

Intervention	Patienten (n)	Rezidive					Mortalität				
		nach 5 Jahren		nach 10 Jahren		relatives Risiko (95%-KI)	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren		relatives Risiko (95%-KI)
		Rate	absolute Differenz	Rate	absolute Differenz		Rate	absolute Differenz	Rate	absolute Differenz	
Tamoxifen (Tam) vs. keine endokrine Therapie (ET) [28]											
keine ET	10386	26,5%	- 11,4%	38,3%	- 13,6%		13,9%	- 3,5%	30,7%	- 7,6%	
5 Jahre Tam		15,1%		24,7%			10,4%		23,1%		
Aromataseinhibitor (AI) vs. Tamoxifen [29]											
5 Jahre Tam	9885	12,1%	- 3,1%	22,7%	- 3,6%	0,80 (0,73–0,88)	9,4%	- 1,2%	24%	- 2,7%	0,89 (0,8–0,97)
5 Jahre AI		9,0%		19,1%			8,2%		21,3%		
5 Jahre Tam	11798	12,1%	- 2,6%	19,0%	- 2,0%	0,82 (0,75–0,91)	8,8%	- 1,7%	17,5%	- 2,9%	0,82 (0,73–0,91)
2–3 Jahre Tam → AI bis Jahr 5		9,5%		17,0%			7,1%		14,6%		

tienten höhere absolute Verbesserungen erreicht als bei nodal-negativen: nach 5 Jahren 16,1% im Vergleich zu 9,1% [29].

Die Behandlung mit Aromatasehemmern, die für die endokrine Therapie von postmenopausalen Patientinnen empfohlen wird, ist eine Weiterentwicklung der adjuvanten endokrinen Therapie. Optionen sind die Gabe von Aromatasehemmern über 5 Jahre sowie die Therapie mit unterschiedlichen Sequenzen aus Tamoxifen und Aromatasehemmern (2–3 Jahre Tamoxifen gefolgt von Aromatasehemmer für insgesamt 5 Jahre, 2–3 Jahre Aromatasehemmer gefolgt von Tamoxifen für insgesamt 5 Jahre, 5 Jahre Tamoxifen gefolgt von 5 Jahren Aromatasehemmer) [17, 18]. Standard ist eine Therapiedauer von 5 Jahren. Eine erweiterte Therapie mit Aromatasehemmern über 5 Jahre endokrine Therapie hinaus erfolgt nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung [18].

Der zusätzliche Effekt von Aromatasehemmern gegenüber Tamoxifen wurde in der 2015 veröffentlichten Metaanalyse der EBCTCG auf Basis der Daten von 31920 Patientinnen aus 9 Studien untersucht. Im Vergleich zu 5 Jahren adjuvanter Therapie mit Tamoxifen zeigte sich für die 5-jährige Therapie mit Aromatasehemmern eine relative Reduktion des Rezidivrisikos um 20% und des Mortalitätsrisikos um 11%. Die absoluten Verbesserungen der Rezidivrate betragen nach 5 Jahren 3,1% und nach 10 Jahren 3,6%, die der Mortalitätsrate 1,2 und 2,7% (► **Tab. 1**) [30]. Für die Sequenz Tamoxifen für 2–3 Jahre gefolgt von Aromatasehemmertherapie bis zum Jahr 5 zeigte sich im Vergleich zur 5-jährigen adjuvanten Tamoxifen-Therapie eine relative Reduktion des Rezidivrisikos und des Mortalitätsrisikos um jeweils 18%. Die absoluten Verbesserungen der Rezidivrate betragen hier nach 5 Jahren 2,6% und nach 10 Jahren 2,0%, die der Mortalitätsrate 1,7 und 2,9% (► **Tab. 1**) [30].

Bei gleicher relativer Risikoreduktion in den unterschiedlichen Subgruppen hingen die absoluten Verbesserungen von der vorliegenden Risikokonstellation ab. So reduzierten sich die 5-Jahres-Rezidivraten für Patientinnen mit nodal-negativer Erkrankung absolut um 1,2%, für Patientinnen mit 1–3 positiven Lymphknoten

um 3,7% und für die Frauen mit mehr als 4 Lymphknoten um 6,4% [30].

Eine weitere Metaanalyse untersuchte den Effekt der Aromatasehemmer bei postmenopausalen Patientinnen auf der Basis publizierter Studiendaten. Sie berichtete signifikante Vorteile für DFS (HR 0,70; 95%-KI 0,63–0,77) und OS (HR 0,81; 95%-KI 0,71–0,93) für die 5-jährige adjuvante Sequenztherapie von Tamoxifen gefolgt von einem Aromatasehemmer gegenüber der 5-jährigen adjuvanten Therapie mit Tamoxifen. Für die erweiterte Therapie mit Aromatasehemmern nach 5 Jahren Tamoxifen-Therapie wurde in dieser Analyse ein signifikanter DFS-Vorteil (HR 0,62; 95%-KI 0,52–0,74), jedoch kein OS-Vorteil gezeigt (HR 0,87; 95%-KI 0,66–1,16) [31].

Adjuvante Chemotherapie

Mit Ausnahme von Patientinnen mit HER2-negativer, hormonrezeptorpositiver Erkrankung und niedrigem Risiko besteht beim frühen Mammakarzinom die Option für eine Chemotherapie [14, 15, 18]. Die deutsche S3-Leitlinie beschreibt als Indikation für eine adjuvante Chemotherapie das Vorliegen eines HER2-positiven Tumors, eines endokrin nicht oder fraglich sensitiven Tumors, einer nodal-positiven Erkrankung, einem Grading G3 oder ein Alter der Patientin < 35 Jahre [17].

Mehrere Metaanalysen konnten zeigen, dass eine Polychemotherapie sowohl Rezidivrate als auch Gesamtüberleben signifikant verbessert. Unabhängig von Alter, Nodalstatus, Tumorgöße, Tumordifferenzierung, Östrogenrezeptorstatus oder adjuvanter Behandlung mit Tamoxifen zeigte sich eine signifikante relative Risikoreduktion [18, 19, 22]. Dabei unterschieden sich die absoluten Verbesserungen zwischen Patientinnen mit höherem und geringerem Grundrisiko [28, 29, 32].

Die Einführung der Kombination aus Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF) markiert den Beginn der Entwicklung der adjuvanten Polychemotherapie [33]. Der Effekt der Kombination wurde eingehend in der auf individuellen Daten von

► **Tab. 2** Relative und absolute Reduktion von Rezidiv- und Mortalitätsrisiko beim frühen Mammakarzinom durch adjuvante Polychemotherapie [30].

Intervention	Patienten (n)	Rezidive					Mortalität				
		nach 5 Jahren		nach 10 Jahren		relatives Risiko (95%-KI)	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren		relatives Risiko (95%-KI)
		Rate	absolute Differenz	Rate	absolute Differenz			Rate	absolute Differenz	Rate	
Chemotherapie vs. keine Chemotherapie											
keine Chemo	5 253 (N + 34%)	30,2%	-9,9%	39,8%	-10,2%	0,70 (0,63–0,77)	16,4%	-2,7%	30,7%	-4,7%	0,84 (0,76–0,93)
Standard CMF		20,3%		29,6%			13,7%		26,0%		
Anthrazyklin (A) vs. CMF											
Standard CMF	5 122 (N + 61%)	32,9%	-0,5%	42,1%	-1,1%	0,99 (0,90–1,08)	22,4%	-0,6%	34,6%	-1,2%	0,97 (0,89–1,07)
Standard 4AC		32,4%		41,0%			21,8%		33,4%		
CMF	9 527 (N + 53%)	25,5%	-3,2%	33,8%	-2,6%	0,89 (0,82–0,96)	15,7%	-2,9%	27,1%	-3,9%	0,84 (0,76–0,92)
A höhere Kumulativdosis		22,3%		31,2%			12,8%		23,2%		
Taxan (T) + Anthrazyklin vs. Anthrazyklin											
		nach 5 Jahren		nach 8 Jahren			nach 5 Jahren		nach 8 Jahren		
A (More A)	33 084 (N + 82%)	22,0%	-2,8%	–	–	0,86 (0,82–0,91)	12,4%	-1,2%	–	–	0,90 (0,84–0,97)
TA		19,2%	–	–	–		11,2%	–	–		
A (same A)	11 167 (N + 100%)	27,3%	-3,6%	34,8%	-4,6%	0,84 (0,78–0,91)	18,2%	-1,9%	26,7%	-3,2%	0,86 (0,79–0,93)
TA		23,7%	30,2%	16,3%	23,5%						

C: Cyclophosphamid, M: Methotrexat, F: 5-Fluorouracil, N+: nodalpositive Patienten

100 000 Patientinnen beruhenden 2012 veröffentlichten Metaanalyse der EBCTCG untersucht. Das Rezidivrisiko von Patientinnen, die eine Chemotherapie mit CMF in Standarddosierung erhielten, verringerte sich proportional um 30% gegenüber dem von Patientinnen, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten. Die absolute Verbesserung der Rezidivrate betrug 9,9% nach 5 Jahren und 10,2% nach 10 Jahren. Das Mortalitätsrisiko wurde proportional um 16% gesenkt mit absoluten Verbesserungen von 2,7 und 4,7% nach 5 und 10 Jahren (► **Tab. 2**) [32].

Die adjuvante Polychemotherapie wurde zunächst mit der Einführung der Anthrazykline verbessert. Dieser Entwicklungsschritt wurde ebenfalls in der EBCTCG-Metaanalyse von 2012 analysiert. Im Vergleich zum Standard CMF erreichte das Anthrazyklin-Schema Doxorubicin und Cyclophosphamid (AC) keine überlegene Wirksamkeit (► **Tab. 2**). Wurden Anthrazyklin-Schemata mit einer höheren Kumulativdosis gegen CMF verglichen, wurde eine relative Reduktion des Rezidivrisikos um 11% erreicht. Die absoluten Verbesserungen der Rezidivrate gegenüber CMF lagen bei 3,2% nach 5 Jahren und 2,6% nach 10 Jahren. Das übersetzte sich in eine relative Reduktion des Sterberisikos um 16% und in absolute Verbesserungen der Mortalitätsrate von 2,9% nach 5 Jahren und 3,9% nach 10 Jahren (► **Tab. 2**) [32].

Die Hinzunahme von Taxanen stellt einen weiteren Entwicklungsschritt der adjuvanten Polychemotherapie dar. Eine anthra-

zyklin- und taxanbasierte Chemotherapie ist heute Standardbaustein der adjuvanten systemischen Therapie [14–19].

Mehrere Metaanalysen haben den Stellenwert von Taxanen auf Basis publizierter und damit aggregierter Ergebnisse untersucht, mit ähnlichen Ergebnissen bezüglich der relativen Reduktionen von Rezidiv- und Mortalitätsrisiko [34–38]. Exemplarisch seien die Resultate der Cochrane-Metaanalyse angeführt, die 12 Studien mit insgesamt 21 191 Patienten einschloss. Diese fand für taxanhaltige gegenüber nicht taxanhaltigen adjuvanten Regimen eine signifikante Verbesserung von DFS (HR 0,81; 95%-KI 0,77–0,86) und OS (HR 0,81; 95%-KI 0,75–0,88). Es konnte keine Subgruppe identifiziert werden, die mehr oder weniger von der adjuvanten Taxangabe profitierte [35].

Die Metaanalyse der EBCTCG von 2012 untersuchte den Effekt der Taxane auf Basis patientenindividueller Daten. Danach erreichte die zusätzliche Gabe eines Taxans im Anschluss an eine Anthrazyklin-Kombination gegenüber der gleichen Anthrazyklin-Therapie ohne Taxan eine relative Reduktion des Rezidivrisikos um 16% und des Mortalitätsrisikos um 14%. Die absoluten Verbesserungen der Rezidivrate lagen nach 5 Jahren bei 3,6% und nach 8 Jahren bei 4,6%, die absoluten Verbesserungen der Mortalitätsrate bei 1,9% nach 5 Jahren und 3,2% nach 8 Jahren. Wurden Taxan-Anthrazyklin-Kombinationen gegen Anthrazyklin-Regime getestet, deren Zyklenzahl im Kontrollarm kompensatorisch gesteigert wurde, dann wurden relative Reduktionen des Rezidivrisi-

kos von 14% und des Mortalitätsrisikos von 10% erreicht. Die absolute Verbesserung der Rezidivrate lag dabei nach 5 Jahren bei 2,8%, die der Mortalitätsrate bei 1,2% (► **Tab. 2**) [32]. Im Vergleich zu den Ergebnissen der Patientinnen in dieser Metaanalyse, die keine adjuvante Chemotherapie erhielten, erreichte die moderne anthrazyklin- und taxanhaltige Chemotherapie absolute Verbesserungen der Rezidivrate 10,9% nach 5 Jahren und 17,2% nach 10 Jahren und der Mortalitätsrate von 6,8% bzw. 16,1% [32].

Adjuvante Anti-HER2-Therapie

Bei Patientinnen mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom ist nach den aktuellen klinischen Therapieleitlinien die adjuvante Therapie mit Trastuzumab für 1 Jahr indiziert. Bei nodal-negativer Erkrankung wird die Indikation in Abhängigkeit von der Tumorgroße definiert: nach einigen Leitlinien bereits ab einer Tumorgroße von > 5 mm [15, 16, 18] bei allen Leitlinien ab einer Größe von 1 cm [15–18].

Die adjuvante zielgerichtete Therapie gegen HER2 wurde mit Trastuzumab eingeführt. Es liegen eine Reihe von Metaanalysen vor, darunter bisher allerdings keine auf Basis patientenindividueller Daten. Sie zeigen alle signifikante Steigerungen von DFS und OS durch die adjuvante Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab [39–41]. Die umfassendste Analyse stellt die Cochrane-Metaanalyse mit 8 Studien beim frühen HER2-positiven Brustkrebs dar. In dieser betrug die relative Reduktion des Rezidivrisikos für die Therapie mit Trastuzumab gegenüber der Therapie ohne Trastuzumab 40% (HR für DFS 0,60; 95%-KI 0,50–0,71) und die des Mortalitätsrisikos 34% (HR für OS 0,66; 95%-KI 0,57–0,77) [23]. Aus den Metaanalysen gibt es keine Angaben zu absoluten Verbesserungen. In den zulassungsrelevanten Studien lagen sie für DFS nach 5 Jahren bei 5,9–9% und nach 10 Jahren bei 5,1–11,5%, für OS nach 5 Jahren bei 2,4–5% und nach 10 Jahren bei 4,6–8,8% [24–26, 42, 43].

Eskalation und Deeskalation der adjuvanten systemischen Therapie

Das Beispiel der Eskalation der adjuvanten systemischen Therapie in Form der dosisdichten Chemotherapie zeigt deutlich, dass die Höhe des zusätzlichen Nutzens einer neuen adjuvanten Therapie vom Basisrisiko der Patientinnen abhängt. Die dosisdichte Chemotherapie ist die Therapie der Wahl in der Hochrisiko-Subpopulation von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom und hoher Tumormasse [18]. Es liegen bisher lediglich Metaanalysen auf Basis publizierter Daten vor [44–46], die konsistent einen Vorteil der dosisdichten gegenüber der konventionellen Chemotherapie zeigen. Die umfassendste Analyse mit insgesamt 17 188 Patientinnen aus 8 Studien berichtete eine relative Reduktion des Rezidivrisikos um 16% (DFS HR 0,84; 95%-KI 0,77–0,91) und des Mortalitätsrisikos um 14% (OS HR 0,86; 95%-KI 0,79–0,93) [46]. Dabei war das Risikoprofil der untersuchten Studienpopulationen unterschiedlich. In einzelnen Studien, in die Patientinnen mit einem besonders hohen Basisrisiko eingeschlossen wurden, war der Vorteil für die Patientinnen größer [47]. So wurden in die deutsche ETC-Studie nur Patientinnen mit mehr als 4 positiven Lymphknoten eingeschlossen [48, 49]. Deren Rezidivrisiko wurde mit intensiverer dosisdichter Chemotherapie gegenüber konventioneller Chemotherapie nach 5 bzw. 10 Jahren proportional um 28% bzw.

26% gesenkt; dies entspricht einem absoluten Benefit von 8% bzw. 9%. Das Mortalitätsrisiko der Patientinnen reduzierte sich nach 5 bzw. nach 10 Jahren proportional um 24% bzw. 28%, dies entspricht einem absoluten Zugewinn von 5 bzw. 10% [48, 49].

Es sollte nicht unerwähnt bleiben, dass für Subgruppen von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom aufgrund eines sehr geringen Rezidivrisikos eine Deeskalation der systemischen Therapie diskutiert oder bereits empfohlen wird [14, 18]. So betrogen in einer großen Phase-II-Studie, in der Patientinnen mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom, negativem Nodalstatus und Tumoren < 3 cm eine deeskalierte Chemotherapie, d. h. lediglich Paclitaxel in Kombination mit Trastuzumab ohne zusätzliche Anthrazykline, erhielten, die 7-Jahres-Raten für DFS 93,3% (95%-KI 90,4–96,2%) und für das brustkrebspezifische Überleben 98,6% (95%-KI 97,0–100%). Nur 1% der Patientinnen erkrankten an Fernmetastasen [50].

Multigensignaturen

Eine Reihe von Multigensignaturen wurden mit dem Ziel entwickelt, Patientinnen mit frühem Mammakarzinom zu identifizieren, deren Prognose so günstig ist, dass der Verzicht auf eine adjuvante Chemotherapie diskutiert werden kann [51]. Nach den Empfehlungen der AGO können methodisch standardisierte und klinisch validierte Multigentests bei Frauen mit einem hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen, nodal-negativen frühen Mammakarzinom bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie herangezogen werden, wenn die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung erlauben [18]. Grundlage dieser Empfehlung sind Daten aus großen prospektiv-retrospektiven Studien und erste Ergebnisse prospektiver Studien [52–67]. So betrug das 3-Jahres-DFS von Patientinnen mit frühem hormonrezeptorpositivem HER2-negativem Mammakarzinom und einem niedrigen Recurrence Score (RS) ≤ 11 mit rein endokriner Therapie auch ohne adjuvante Chemotherapie 98% [65]. Eine weitere Studie berichtete für Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen und nodal-negativen Tumoren mit einem niedrigen RS (< 11) unter reiner endokriner Therapie nach 5 Jahren ein DFS von 93,8% und ein OS von 98% [66].

Instrumente zur Beurteilung des klinischen Nutzens in der Onkologie

Die Definition des Begriffs *klinischer Nutzen* ist eine aktuelle Herausforderung für die Therapie des frühen Mammakarzinoms.

Es gibt verschiedene nationale Institutionen, die gesundheitsrelevante Technologien systematisch bewerten. Beispiele sind das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Großbritannien, die Haute Autorité de Santé (HAS) in Frankreich oder der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) mit Unterstützung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) in Deutschland. Am Ende der Bewertung durch NICE stehen indikationsunabhängige, normierte gesundheitsökonomische Kennzahlen wie QALY (lebensqualitätsadjustiertes Lebensjahr) und ICER (incremental cost-effectiveness ratio) [68]. HAS ermittelt unter Einbeziehung von Schwere der Erkrankung, Effektivität, Nebenwir-

kungen, therapeutischem Stellenwert im Vergleich mit anderen verfügbaren Therapien und Public Health Benefits einen sogenannten tatsächlichen klinischen Nutzen, der als nicht ausreichend oder ausreichend mit den 3 Kategorien niedrig, moderat und beträchtlich gewertet wird. Es wird ferner basierend auf einer vergleichenden Betrachtung von Effektivität und Sicherheit ein klinischer Zusatznutzen in den 5 Kategorien bedeutend, beträchtlich, moderat, gering und keine Verbesserung ermittelt. Kenngrößen, welche die Zuordnung zu den einzelnen Kategorien bedingen, werden nicht genannt [69]. Das IQWiG benennt konkrete Schwellenwerte in Form der oberen Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle für das relative Risiko und formuliert daraus die Größe des Zusatznutzens in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. In diesen kann ein bedeutender (Wert für Gesamtmortalität $< 0,85$, für schwerwiegende Symptome, Nebenwirkungen und Lebensqualität $> 0,75$), beträchtlicher (Wert für Gesamtmortalität $< 0,95$, für schwerwiegende Symptome, Nebenwirkungen und Lebensqualität $> 0,90$, für nicht schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen $< 0,80$), geringer (Wert für Gesamtmortalität $< 1,00$, für schwerwiegende Symptome, Nebenwirkungen und Lebensqualität $> 1,00$, für nicht schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen $< 0,90$), kein oder geringerer Zusatznutzen erreicht werden, wobei aufgrund dieser Bewertungen dann eine Gesamtbewertung für den Zusatznutzen einer Intervention ausgesprochen wird [70]. Einen definierten Algorithmus für die Ermittlung dieses Zusatznutzens haben weder IQWiG noch G-BA veröffentlicht.

Die Bewertungsmethodik dieser und weiterer HTA-Institutionen erfolgt ohne Unterscheidung nach medizinischen Therapiegebieten. Spezifische Methoden oder Kenngrößen für die Bewertung systemischer onkologischer Therapien wenden sie nicht an [48–50].

In der jüngeren Vergangenheit entwickelten jedoch 2 renommierte medizinische Fachgesellschaften Instrumente, die zum Ziel haben, den klinischen Nutzen neuer systemischer onkologischer Therapien standardisiert und systematisch zu bewerten: das Value Framework der ASCO und die Medical Oncology Magnitude Clinical Benefit Scale (MCBS) der ESMO [1, 2].

Zur Beurteilung adjuvanter Therapien berücksichtigt ASCO für den Vergleich einer neuen Therapie gegenüber der Kontrolltherapie die Hazard Ratio für OS. Wurde diese nicht berichtet, wird die HR für DFS herangezogen. Je nach Größe wird die Hazard Ratio einer von 5 Kategorien zugeordnet. Daraus ergibt sich ein bestimmter Punktwert von maximal 80 Punkten. Eine Therapie mit einer HR für DFS $> 0,85$ wird dabei 0 Punkte, eine mit einer HR für DFS zwischen 0,84 und 0,71 15 Punkte und eine mit einer HR $< 0,20$ 80 Punkte erreichen. Im 2. Schritt wird der Unterschied der beiden Therapien in Bezug auf Grad-3–5-Toxizität einer von 5 Kategorien zugeordnet, was wiederum einem bestimmten Punktwert von +20 bei deutlich geringerer Toxizität bis –20 bei deutlich höherer Toxizität entspricht. Der aus beiden Skalen resultierende Punktwert wird als Net Health Benefit (NHB) bezeichnet und kann maximal 100 Punkte betragen. Das Ergebnis wird lediglich deskriptiv als Punktzahl \times von 100 maximal möglichen Punkten zusammen mit den Kosten des neuen Medikaments in den USA für die gesamte Therapie berichtet. Es werden keine Schwel-

lenwerte für einen klinisch relevanten Nutzen definiert oder Wertungen vorgenommen [1].

Die ESMO hat die MCBS als Instrument zur Bestimmung des klinischen Nutzens neuer systemischer Therapien entwickelt und validiert. Im Gegensatz zum vorher beschriebenen Instrument wird hier eine Bewertung des klinischen Nutzens bezüglich klinischer Relevanz vorgenommen. Für adjuvante Therapien gibt es die drei Kategorien A, B, C, wobei Kategorie C bedeutet, dass kein klinisch relevanter Nutzen vorliegt. Die Einteilung erfolgt anhand von Vorteilen der neuen Therapie hinsichtlich der Endpunkte OS oder DFS, wenn ersteres nicht verfügbar. Toxizität, Lebensqualität und Therapiekosten werden dann in die Bewertung einbezogen, wenn für die neue Therapie Nichtunterlegenheit von OS und DFS gezeigt wurde (► **Abb. 1**). Der höchste klinisch relevante Nutzen (Kategorie A) liegt vor, wenn die absolute Verbesserung der Mortalität nach mindestens 3 Jahren mehr als 5% beträgt. Bei unreifen OS-Daten muss zum Erreichen dieser Kategorie eine signifikante DFS-Verbesserung vorliegen, bei der das untere Ende des 95%-Konfidenzintervalls (KI) kleiner als 0,65 ist. Ein klinisch relevanter Nutzen der zweithöchsten Kategorie B wird bei einer absoluten Verbesserung der Mortalität nach mindestens 3 Jahren von 3–5% erreicht. Bei unreifen OS-Daten qualifiziert für das Erreichen der Kategorie B eine signifikante DFS-Verbesserung, bei der das untere Ende des 95%-KI 0,65–0,8 beträgt. Sind bei Non-Inferiority-Studien OS oder DFS der Kontrolle nicht unterlegen, muss entweder eine geringere Toxizität oder eine bessere Lebensqualität gemessen worden sein oder in der betreffenden Studie müssen geringere Therapiekosten berichtet worden sein, um einen klinisch relevanten Nutzen der Kategorie B zu erreichen [2].

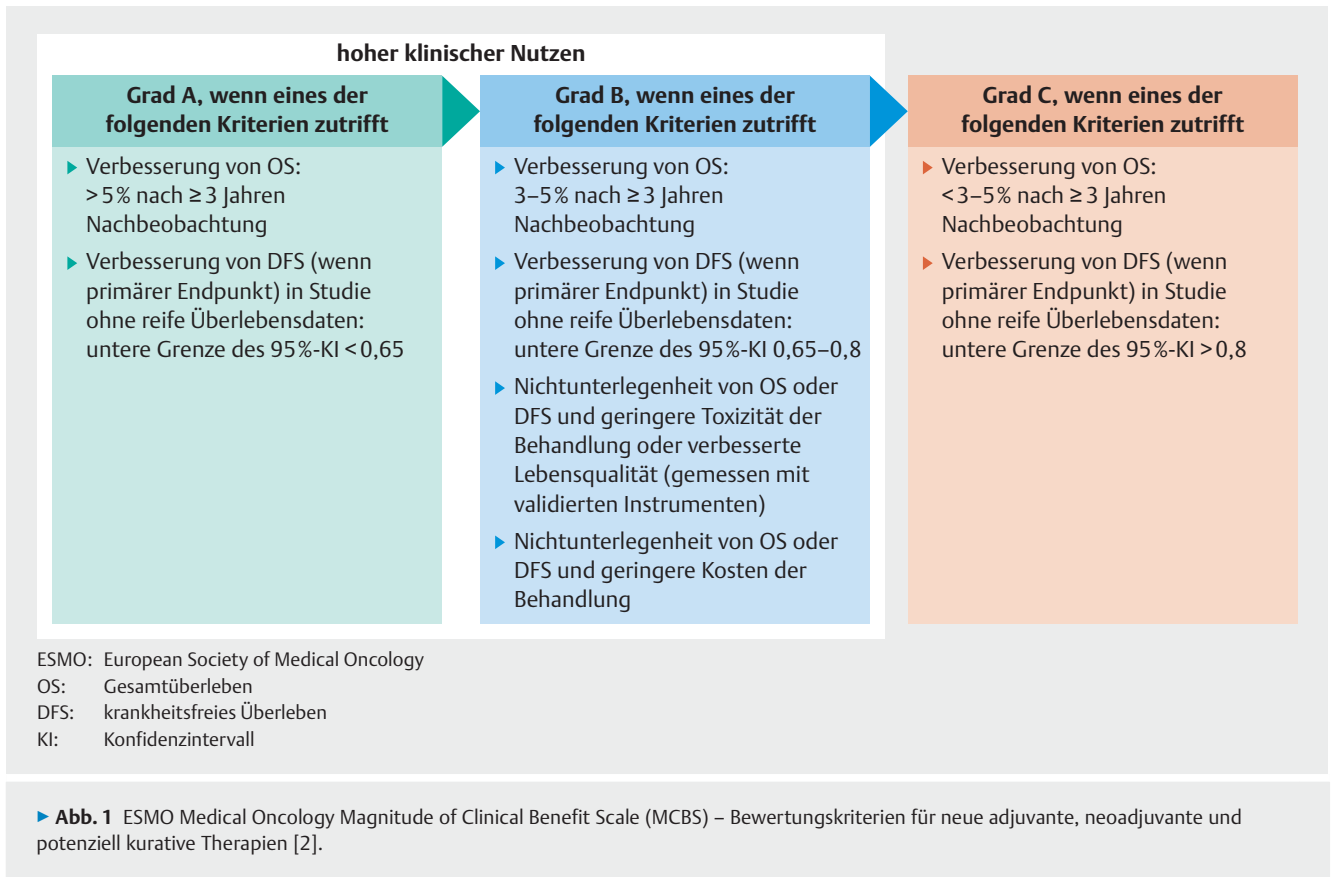
Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Das Ziel einer adjuvanten Therapie ist die weitere Verbesserung der kurativen Option.

Vor diesem Hintergrund erfolgt die Beurteilung des klinischen Nutzens einer adjuvanten Therapie bei frühem Brustkrebs maßgeblich anhand von Wirksamkeitsendpunkten, auch wenn Ergebnisse zu Toxizität und Lebensqualität in die Entscheidung für oder gegen eine bestimmte adjuvante Therapie einfließen.

Angesichts der heute erreichten reduzierten Mortalitätsrate lässt sich ein Vorteil im Gesamtüberleben erst nach einer langjährigen Beobachtungszeit nachweisen. Das krankheitsfreie Überleben, als Surrogatmarker für Gesamtüberleben akzeptiert [2, 71, 72], wird daher für die Beurteilung wichtiger [1, 2, 12, 13]. Daher ist im kurativen Setting ein Rückfall mit Wiederauftreten der Erkrankung per se ein relevantes Ereignis für die Patientinnen.

Für die Beurteilung des klinischen Nutzens einer neuen adjuvanten Therapie von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom bietet die Orientierung an der Evidenz bestehender adjuvanter Therapiestandards einen guten Maßstab. Dabei ist zu beachten, dass sich ein Vorteil hinsichtlich des Rezidivrisikos für die etablierten adjuvanten Therapiemodalitäten erst nach 2 bis 3 Jahren Nachbeobachtung abzuzeichnen begann und sich dann weiter bis zum Jahr 5 steigerte [28–30, 32]. Die Einführung der Therapieprinzipien adjuvante endokrine Therapie, Polychemotherapie oder Anti-HER2-Therapie resultierte in einer Senkung des Rezidivrisikos um jeweils 30–50%. Dabei betragen die absoluten Unter-



schiede in der Rezidivrate nach 5 Jahren bis zu 11,4% [23, 28–30, 32]. Aktuelle Therapiestandards wie die Chemotherapie mit Anthrazyklinen und Taxanen oder die endokrine Therapie mit Aromatasehemmern über 5 Jahre sind Weiterentwicklungen adjuvanter Therapieprinzipien. Mit ihnen wurden moderatere Reduktionen des Rezidivrisikos von 11–16% bzw. 18–30% erzielt. Die absoluten Verbesserungen nach 5 Jahren erreichten dann bis zu 3,6% [28–32]. Der MCBS der ESMO fordert Verbesserungen in ähnlichen Größenordnungen, zieht zur Bewertung des DFS jedoch nicht absolute Verbesserungen zu bestimmten Zeitpunkten, sondern die Hazard Ratio heran. Danach liegt ein klinischer Nutzen für eine neue adjuvante Therapie vor, wenn die untere Grenze des 95%-KI für DFS <0,8 beträgt [2]. Nicht unerwähnt sollte bleiben, dass Verbesserungen in diesen Größenordnungen für Taxane und Aromataseinhibitoren Grundlage für die Zulassung und für die Aufnahme in Leitlinienempfehlungen waren [73–75].

Folgerichtig sollte neuen Medikamenten für die Behandlung von Patientinnen mit frühem Mammakarzinom ein klinischer Nutzen zugesprochen werden, wenn sie eine weitere Reduktion des Rezidivrisikos in einem auch von den heutigen Therapiestandards erreichten Ausmaß erzielen. Nach längerer Beobachtung sollte sich die Reduktion des Rezidivrisikos auch konkret in einen Überlebensvorteil übersetzen, ohne dass die Patientin durch Toxizitäten nachhaltig beeinträchtigt wird.

Am Ende ist die Frage der klinischen Relevanz einer neuen Therapie gemeinsam mit jeder Patientin individuell zu beantworten. Dabei ist die Bandbreite der Erwartungen groß. Das und eine hohe Diskrepanz in den Erwartungen von Patientinnen und Ärzten an den Nutzen adjuvanter Therapien zeigt unter anderem eine deutsche Studie, in der 2155 Patientinnen und 527 Ärzte befragt wurden. Ein Drittel der Patientinnen, aber auch ein beträchtlicher Anteil der Ärzte hatten unrealistische Annahmen bezüglich der erwarteten Steigerungen der 5-Jahres-Überlebensraten durch eine adjuvante Chemotherapie, endokrine Therapie oder Antikörpertherapie [76]. Gerade vor diesem Hintergrund ist es hilfreich für eine informierte Entscheidung, den zu erwartenden Nutzen im Kontext der Kenngrößen akzeptierter Therapiestandards zu betrachten.

Interessenkonflikt

Volker Möbus war als Referent für Amgen, Celgene und Roche tätig und hat Beraterhonorare von Amgen und Celgene erhalten. Susanne Hell hat Beraterhonorare von Genomic Health erhalten und ist bei der Roche Pharma AG angestellt. Marcus Schmidt war als Referent für Astra Zeneca, Celgene, Eisai, Myriad, Novartis, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, Sividon tätig und hat von diesen Firmen auch Beraterhonorare erhalten.

Literatur

- [1] Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS et al. American Society of Clinical Oncology statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2563–2577
- [2] Cheryn NI, Sullivan R, Dafni U et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26: 1547–1573
- [3] Chan A, Delalage S, Holmes FA et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 367–377
- [4] Von Minckwitz G, Procter MJ, De Azambuja E et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 122–131
- [5] Clinicaltrial.gov. NCT02513394. Online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02513394?term=palbociclib+adjuvant&cond=breast+cancer&rank=1>; Stand: 16.08.2017
- [6] Clinicaltrial.gov. NCT03078751. Online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03078751?term=ribociclib+adjuvant&cond=breast+cancer&rank=1>; Stand: 16.08.2017
- [7] Clinicaltrial.gov. NCT03081234. Online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03081234?term=ribociclib+adjuvant&cond=breast+cancer&rank=2>; Stand: 16.08.2017
- [8] Clinicaltrial.gov. NCT03155997. Online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03155997?term=abemaciclib+adjuvant&cond=breast+cancer&rank=1>; Stand: 16.08.2017
- [9] Clinicaltrial.gov. NCT02954874. Online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02954874?term=pembrolizumab+adjuvant&cond=breast+cancer&rank=2>; Stand: 16.08.2017
- [10] Clinicaltrial.gov. NCT03036488. Online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036488?term=pembrolizumab+adjuvant&cond=breast+cancer&rank=1>; Stand: 16.08.2017
- [11] Clinicaltrial.gov. NCT02926196. Online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02926196?term=avelumab+adjuvant&cond=breast+cancer&rank=1>; Stand: 16.08.2017
- [12] FDA Guidance for industry: cinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologicals, May 2007. Online: <https://www.fda.gov/downloads/drugsGuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/UCM071590.pdf>; Stand: 16.08.2017
- [13] EMA Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, December 2012. Online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf; Stand: 16.08.2017
- [14] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206–2223
- [15] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26: 1533–1546
- [16] Senkus E, Kyriakides S, Ohno S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl. 5): v8–v30
- [17] Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. AWMF-Register-Nummer: 032 · 045OL [online]. Stand: 07.2012. Online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html>; Stand: 16.08.2017
- [18] Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [online]. Stand: 02.03.2017. Online: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdatei_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2017.pdf; Stand: 16.08.2017
- [19] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie [online]. Stand: 04.2017. Online: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>; Stand: 16.08.2017
- [20] Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005002
- [21] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188–194
- [22] Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Online: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile; Stand: 16.08.2017
- [23] Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD006243
- [24] Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD 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: 1195–1205
- [25] Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3744–3752
- [26] Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ et al. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *SABCS 2015*; Abstr. S5-04
- [27] Roche data on file
- [28] Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451–1467
- [29] Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717
- [30] Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomized trials. *Lancet* 2015; 386: 1341–1352
- [31] Aydiner A. Meta-analysis of breast cancer outcome and toxicity in adjuvant trials of aromatase inhibitors in postmenopausal women. *Breast* 2013; 22: 121–129
- [32] Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. 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: 432–444
- [33] Bonnadonna G, Brusamolino E, Valgussa P et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294: 405–410
- [34] Bria E, Nistico C, Cuppone F et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006; 106: 2337–2344

- [35] Ferguson T, Wilcken N, Vagg R et al. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD004421
- [36] De Laurentiis M, Cancellaro G, D'Agostino D et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 44–53
- [37] Jacquin JP, Jones S, Magné N et al. Docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with early stage breast cancer. Consistency of effect independent of nodal and biomarker status: a meta-analysis of 14 randomized clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 903–913
- [38] Qin YY, Li H, Guo XJ et al. Adjuvant chemotherapy, with or without taxanes, in early or operable breast cancer: a meta-analysis of 19 randomized trials with 30698 patients. *PLoS One* 2011; 6: e26946
- [39] Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ 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: 153
- [40] Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F 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: 620–630
- [41] Yin W, Jiang Y, Shen Z 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: e21030
- [42] Jackisch C, Piccart MJ, Gelber RD et al. HERA trial: 10 years follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive early breast cancer – Final analysis. *SABCS 2015; Abstr. PD5-01*
- [43] Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273–1283
- [44] Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L et al. Dose-dense chemotherapy in non-metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1845–1854
- [45] Lemos Duarte I, da Silveira Nogueira Lima JP, Passos Lima CS et al. Dose-dense chemotherapy versus conventional chemotherapy for early breast cancer: a systematic review with meta-analysis. *Breast* 2012; 21: 343–349
- [46] Petrelli F, Cabiddu M, Coiro A et al. Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 151: 251–259
- [47] Möbus V. Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer: standard of care in high-risk patients. *Breast Care (Basel)* 2016; 11: 8–12
- [48] Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ 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: 2874–2880
- [49] Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ et al. Ten-year follow-up analysis of intense dose-dense adjuvant ETC (epirubicin (E), paclitaxel (T) and cyclophosphamide (C) confirms superior DFS and OS benefit in comparison to conventional dosed chemotherapy in high-risk breast cancer patients with ≥ 4 positive lymph nodes. *SABCS 2012; Abstr. S3-04*
- [50] Tolaney SM, Barry WT, Guo H et al. Seven-year (yr) follow-up of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2017; 35 (no. 15_suppl): 511
- [51] Schmidt M, Thomssen C, Untch M. Intrinsic subtypes of primary breast cancer—gene expression analysis. *Oncol Res Treat* 2016; 39: 102–110
- [52] Filipits M, Rudas M, Jakesz R et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 6012–6020
- [53] Dubsy P, Brase JC, Jakesz R et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109: 2959–2964
- [54] Dubsy P, Filipits M, Jakesz R et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 640–647
- [55] Martin M, Brase JC, Calvo L et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res* 2014; 16: R38
- [56] Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817–2826
- [57] Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726–3734
- [58] Albain KS, Barlow WE, Shak S et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on 17 chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 55–65
- [59] Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1067–1076
- [60] Wolmark N, Mamounas EP, Baehner FL et al. Prognostic impact of the combination of recurrence score and quantitative estrogen receptor expression (ESR1) on predicting late distant recurrence risk in estrogen receptor-positive breast cancer after 5 years of tamoxifen: results from NRG Oncology/National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-28 and B-14. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2350–2358
- [61] Martin M, Rodríguez-Lescure A, Caballero R et al. PAM50 proliferation score as a predictor of weekly paclitaxel benefit in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138: 457–466
- [62] Filipits M, Nielsen TO, Rudas M et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1298–1305
- [63] Gnani M, Filipits M, Greil R et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 2014; 25: 339–345
- [64] Gnani M, Sestak I, Filipits M et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Ann Oncol* 2015; 26: 1685–1691
- [65] Gluz O, Nitz UA, Christgen M et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2341–2349
- [66] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 2005–2014
- [67] Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 717–729
- [68] National Institute for Health and Care Excellence NICE. Guide to the methods of technology appraisal 2013, published date: April 2013. Online: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword>; Stand: 16.08.2017
- [69] Haute Autorité de Santé. Methods and criteria for assessing medicinal products. Stand Oktober 2015. Online: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2035651/en/methods-and-criteria-for-assessing-medicinal-products; Stand: 16.08.2017

- [70] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methode, Version 5.0 vom 10.07.2017. Online: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf; Stand: 16.08.2017
- [71] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. Online: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3003/DGHO.pdf>; Stand: 16.08.2017
- [72] Gill S, Sargent D. End points for adjuvant therapy trials: has the time come to accept disease-free survival as a surrogate end point for overall survival? *Oncologist* 2006; 11: 624–629
- [73] European Medicines Agency (EMA). Medical assessment report for Taxotere vom 20.05.2010, Doc. Ref No.: EMA/355802/2010. Stand: 20.05.2010. Online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000073/WC500095365.pdf; Stand: 16.08.2017
- [74] Food and Drug Administration (FDA). Medical Review Arimidex (anastrozole) ZD1033, NDA Number: 20,541, Efficacy Supplement Clinical Review vom 28. August 2002. Stand: 28.08.2002. Online: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/20-541S010_Arimidex_medr_P1.pdf; Stand: 31.03.2017
- [75] Food and Drug Administration (FDA). Medical Review Taxotere (Docetaxel) sNDA Numer 20,449 Efficacy Supplement Clinical Review vom 17. August 2004. Stand: 17.08.2004. Online: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/20-449s029_Taxotere_medr.PDF; Stand: 16.08.2017
- [76] Thiel FC, Schrauder MG, Fasching PA et al. Shared decision-making in breast cancer: discrepancy between the treatment efficacy required by patients and by physicians. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 811–820