

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

23. Januar 2020

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet:
Mammakarzinom, triple-negativ)**

veröffentlicht am 2. Januar 2020

Vorgangsnummer 2019-10-01-D-470

IQWiG Bericht Nr. 860

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab (Tecentriq®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Atezolizumab (Tecentriq®) ist das erste Verfahren zu einem Immuncheckpoint-Inhibitor in der Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms. Die Zulassung ist beschränkt auf Patientinnen* mit triple-negativem Mammakarzinom ohne vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung und auf Patientinnen mit Nachweis einer PD-L1 Expression $\geq 1\%$. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige, systemische Therapie	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Eingesetzt werden auch Carboplatin und *nab*-Paclitaxel. Vorteil von *nab*-Paclitaxel als Taxan ist die bessere Verträglichkeit bei mindestens gleicher Wirksamkeit.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von *nab*-Paclitaxel + Atezolizumab vs *nab*-Paclitaxel ist die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie IMpassion130.
- Atezolizumab führt in der Gesamtpopulation und vor allem in der Gruppe der Patientinnen mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Steigerung der Überlebensrate nach 2 Jahren.
- Die Nebenwirkungen entsprechen der Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Atezolizumab den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Atezolizumab ist eine wirksame Therapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem/metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom und Expression von PD-L1.

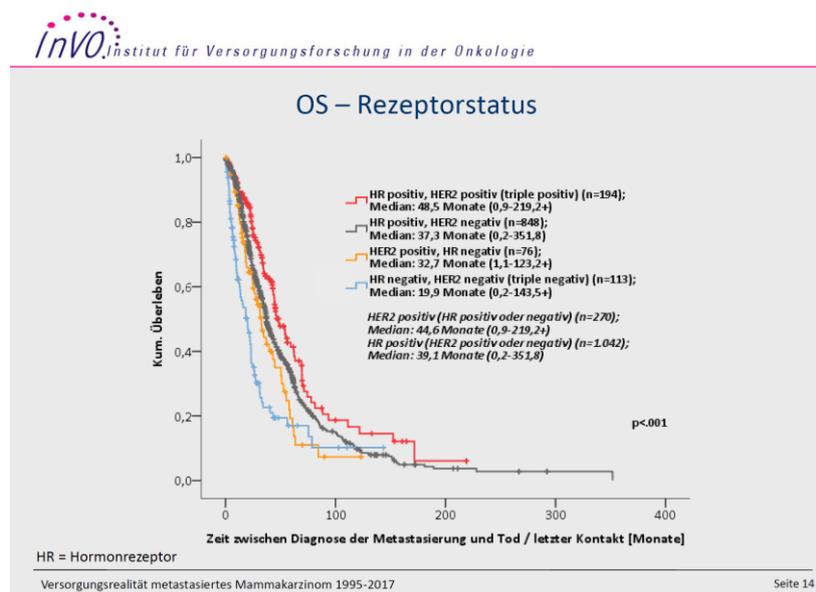
2. Einleitung

Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 70.200 geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 29,5% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, Komorbidität, der Vortherapie und den Wünschen der Patientin [2, 3, 4, 5].

3. Stand des Wissens

Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom beruhen weitgehend auf einer histopathologischen Klassifikation von Subtypen, basierend auf der Expression von Hormonrezeptoren sowie HER2 und auf der Wachstumskinetik [6]. Als triple negativ werden Mammakarzinome mit fehlender Expression von Östrogenrezeptor (ER, <1% positive Zellen), Progesteronrezeptor (PR <1% positive Zellen) und HER-2 (Score ≤ 2 und FISH negativ) klassifiziert. Das triple-negative Mammakarzinom ist biologisch heterogen. Beim invasiv duktalem Karzinom entspricht das triple-negative Karzinom dem molekularen Subtyp „basal-like“. Diese Patientinnen haben eine ungünstige Prognose mit einem erhöhten Rezidivrisiko, siehe Abbildung 1 mit Daten aus einem deutschen Register zu Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom [7].

Abbildung 1: Überlebenszeit von Patientinnen in Abhängigkeit vom HR-Rezeptorstatus [7]



Diese Langzeitdaten werden unterstützt durch Analysen aus dem deutschen PRAEGNANT-Register, die ebenfalls eine signifikant schlechtere Prognose für diese Patientengruppe zeigen [8]. Die schlechte Prognose der Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom im Vergleich zu den anderen Subtypen des Mammakarzinoms ist wesentlich durch das schlechte Ansprechen auf systemische Therapie bedingt. In einer aktuellen Übersicht liegt die Ansprechrate bei 23%, das mediane progressionsfreie Überleben bei 5,4 Monaten und die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 17,5 Monaten. Wirksam sind Zytostatika derselben Substanzklassen, die auch bei anderen Subgruppen des metastasierten Mammakarzinoms eingesetzt werden, einschl. Mikrotubulus-Inhibitoren, Anthrazyklinen, Alkylanzien und Nukleosid-Analoga, auch in Kombination. Eine relativ höhere Ansprechrate beim triple negativen Mammakarzinom wird für Platinderivate beschrieben, insbesondere bei Vorliegen von Keimbahnmutationen der BRCA-Gene.

In den vergangenen Jahren gab es kaum Fortschritte in der Therapie des triple-negativen Mammakarzinoms. Als neues Arzneimittel wurde nur der PARP-Inhibitor Olaparib bei Patientinnen zugelassen, bei denen eine mit BRCA1/2 Mutation nachgewiesen wurde. Diese Situation ändert sich jetzt durch die Immuncheckpoint-Inhibitoren. In nicht-randomisierten Studien zeigt sich eine Wirksamkeit von PD-1- und PD-L1-Inhibitoren. Aktuelle Daten aus klinischen Studien zur systemischen Therapie mit Immun-

checkpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patientinnen mit fortgeschrittenem/metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Adams, 2018 [9]	triple negative		Pembrolizumab	170	5,3 ⁷	2,0 ⁷	9,0
Adams, 2018 [10]	triple negativ, PD-L1+		Pembrolizumab	84	21,4	2,1	18,0
Schmid, 2018 [11]	triple negative	nab-Paclitaxel + Placebo	nab-Paclitaxel + Atezolizumab	902	45,9 vs 56 p < 0,0001	5,5 vs 7,2 0,69 p = 0,002	17,6 vs 21,3 0,84 p = 0,08
Schmid, 2018 [11]	triple negativ, PD-L1+	nab-Paclitaxel + Placebo	nab-Paclitaxel + Atezolizumab	369	42,6 vs 58,9	5,3 vs 7,5 0,63 p < 0,001	18,0 vs 25,0 0,71 p = 0,0133
Emens, 2018 [12]	triple negative		Atezolizumab	116	24,0	1,4	17,6
Dirix, 2018 [13]	triple negative		Avelumab	58	5,2	5,9	9,2

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ gBRCA mut – Keimbahnmutationen im BRCA1- oder BRCA2-Gen; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant; ⁹ n. e. - nicht erreicht;

Atezolizumab ist ein PD-L1-Inhibitor. Es wurde im März 2019 von der FDA und im August 2019 von der EU für das Mammakarzinom zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Atezolizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen den Zulassungsbestimmungen und weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5]. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich in der Zulassungsstudie für nab-Paclitaxel als Chemotherapie im Kontrollarm entschieden. Nab-Paclitaxel ist eine von mehreren Optionen in dieser Behandlungssituation. Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Systemische Therapie mit Taxanen bei Patientinnen mit fortgeschrittenem / metastasiertem Mammakarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² (%)	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ²)
Mauri, 2010 [14]	Erstlinie und spätere	Docetaxel / Paclitaxel alle 3 Wochen	Docetaxel / Paclitaxel wöchentlich	1772	1,20 ⁶ p < 0,0001	n. s. ⁸	0,78 ⁶ p = 0,001
Gradishar, 2005 [15]	Erstlinie und spätere	Paclitaxel alle 3 Wochen	nab-Paclitaxel alle 3 Wochen	454	19 vs 33 ⁷ p = 0,001	0,75 p = 0,006	n. s.
Gradishar, 2009 [16]	Erstlinie	Docetaxel alle 3 Wochen	nab-Paclitaxel 150 mg wöchentlich	148	35 vs 49	7,5 vs 12,9 0,495 p = 0,0065	
			nab-Paclitaxel 100 mg wöchentlich	150	35 vs 45	7,5 vs 12,8	

¹ N – Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben; ⁴ HR – Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ – Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Hazard Ratio in roter Farbe – Vorteil für Kontrolle; Hazard Ratio in grüner Farbe – Vorteil für Neue Therapie; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant;

Die optimale Wahl des Taxans und das Dosisintervall ist Gegenstand multipler Diskussionsforen und Veröffentlichungen [14-16]. Die kurze Zusammenfassung ist:

Dosisintervall: alle 3 Wochen oder wöchentlich

Die von Mauri et al. für Docetaxel und Paclitaxel durchgeführten Metaanalyse von 1.772 Patientinnen zeigt eine höhere Remissionsrate in der dreiwöchentlichen Dosierung, aber eine relevante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit in der wöchentlichen Dosierung [14]. Da die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit für die meisten Patientinnen der höherwertige Endpunkt ist, ist die wöchentliche Gabe zum Standard der adjuvanten Therapie in vielen Zentren/Praxen geworden.

Wahl des Taxans: Docetaxel oder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

Nab-Paclitaxel ist eine neuere Formulierung von Paclitaxel. Hintergrund ist die schlechte Wasserlöslichkeit von Paclitaxel. Sie erfordert die Zugabe von Cremophor als Lösungsmittel. Cremophor hat ein allergenes Potenzial und erfordert nach Fachinformation die gleichzeitige Gabe von Cimetidin oder Ranitidin. Bei Ranitidin gibt es derzeit einen Versorgungsengpass, Cimetidin ist mit zahlreichen Arzneimittel-Interaktionen belastet.

Nab-Paclitaxel ist eine Albumin-gebundene, 130nm Partikel-Form von Paclitaxel. In einer internationalen, schwerpunktmäßig in Russland und der Ukraine durchgeführten, randomisierten Studie zeigte sich für nab-Paclitaxel in einer Dosierung von 260 mg/m² gegenüber Paclitaxel in einer Dosierung von 175 mg/m² eine Erhöhung der Remissionsrate und eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit bei gleichzeitiger Senkung der Rate schwerer Nebenwirkungen (22 vs 9%). Die Gabe der Taxane erfolgte dreiwöchentlich.

In einer weiteren, vierarmigen Phase-II-Studie zur wöchentlichen Therapie zeigte sich für *nab*-Paclitaxel in einer Dosierung von 100 bzw. 150 mg/m² in wöchentlicher Gabe gegenüber dreiwöchentlich gegebenem Docetaxel jeweils eine Erhöhung der Remissionsrate und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Signifikant waren die Unterschiede nur in der Dosierung von 150 mg/m². Insbesondere die Rate schwerer Neutropenien war im Docetaxel-Arm signifikant höher als in den beiden *nab*-Paclitaxel-Armen.

4. 2. Studien

Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist IMpassion 130, eine internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von *nab*-Paclitaxel + Atezolizumab vs *nab*-Paclitaxel bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom ohne systemische Vortherapie in dieser Krankheitsphase. Die Randomisierung erfolgte 1:1.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [11].

Datenschnitt für die Auswertungen im Dossier war der 2. Januar 2019.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation zeigte sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in der Gesamtpopulation (**17,6 vs 21,3**). Entsprechend dem präspezifizierten Studiendesign zeigte sich auch eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei Patientinnen mit einem PD-L1-Status $\geq 1\%$ auf den Immunzellen (HR 0,71; Median 7 Monate).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war zweiter, koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie zeigt eine signifikante Verlängerung in der Gesamtpopulation (HR 0,69; Median + 1,7 Monate) und der PD-L1-positiven Subpopulation (HR 0,63; Median 2,2 Monate). Die Remissionsrate liegt im Atezolizumab-Arm um 10-15% höher als im Kontrollarm, und deutlich über 50%.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden mittels des validierten, allgemeinen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es zeigten sich in der PD-L1-positiven Patientenpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag im Atezolizumab-Arm mit **48,7 vs 42,2%** höher als im Kontrollarm. Therapie-assoziierte Todesfälle traten bei 3 Patientinnen im Atezolizumab- und bei 1 Patientin im Kontrollarm auf. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen war mit **15,9 vs 8,2%** deutlich höher im Atezolizumab-Arm. Häufigste Nebenwirkungen, die im Atezolizumab-Arm häufiger auftraten, waren Übelkeit (46%), Husten (24,8%), Neutropenie (20,8%), Fieber (18,8%) und immunvermittelte Nebenwirkungen (57,3%), konkret am häufigsten: Hypothyreose

(17,3%), Hyperthyreose (4,4%), Pneumonitis (3,1%) und Hautausschlag (Rash, 34,1%). Ebenfalls vermehrt trat im Atezolizumab-Arm eine Neuropathie im CTCAE Grad 3/4 (5,5%) auf.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde mit Fachexperten, aber ohne Beteiligung von Patienten erstellt. Der Bericht fokussiert auf die formale Diskussion der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Olaparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [17, 18].

ESMO-MCBS v1.1 Atezolizumab Mammakarzinom triple negativ 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind wirksam beim triple-negativen Mammakarzinom [9-13]. Das ist klinisch besonders relevant, weil bei dieser Patientengruppe derzeit in der fortgeschrittenen/metastasierten Situation der größte, ungedeckte medizinische Bedarf besteht.

Die Monotherapie sowohl mit dem PD-1 Inhibitor Pembrolizumab als auch mit den PD-L1-Inhibitoren Avelumab und Atezolizumab zeigen Wirksamkeit in der metastasierten Situation [9-13]. Das ist die Basis für die Studie IMpassion 130, in der Chemotherapie (*nab*-Paclitaxel) mit Chemotherapie + Atezolizumab verglichen wurde. Dabei zeigte sich in den koprimären Endpunkte Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreies Überleben jeweils ein signifikanter Unterschied zugunsten des Atezolizumab-Arms. Entsprechend dem Studiendesign ergab die anschließende Auswertung der PD-L1-positiven Patientinnen einen signifikanten Vorteil für diese Subgruppe, während bei den PD-L1-negativen Patientinnen die progressionsfreie Überlebenszeit in den beiden Armen identisch war. Der Einfluss auf die Überlebenszeit bei den PD-L1-Patientinnen ist nachhaltig und zeigt auch nach 2 Jahren eine deutlich höhere Überlebensrate im Atezolizumab-Arm.

Das Ergebnis ist in diesem Studiendesign eindeutig, dennoch bleiben einige Fragen:

Kontrollarm

Die Wahl von *nab*-Paclitaxel ist eine der möglichen Optionen. Zugelassene Alternativen in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms sind die Anthrazykline Doxorubicin und Epirubicin, sowie die Taxane Docetaxel und Paclitaxel. Ebenfalls wirksam beim triple-negativen Mammakarzinom sind Platinderivate, aber nicht zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für *nab*-Paclitaxel entschieden, das allerdings beim metastasierten Mammakarzinom nur bei Patientinnen nach Versagen einer Chemotherapie oder bei Kontraindikationen gegen Anthrazykline zugelassen ist.

Auch in Deutschland wird *nab*-Paclitaxel bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in der Erstlinientherapie eingesetzt. Nach allen vorliegenden Daten ist *nab*-Paclitaxel mindestens so effektiv wie Paclitaxel oder Docetaxel, und deutlich besser verträglich. Insbesondere treten schwere Neutropenien im Grad 3/4 viel seltener auf. Auch kann bei Verwendung von *nab*-Paclitaxel auf Dexamethason

verzichtet und damit eine mögliche Beeinflussung der Atezolizumab-Wirkung durch dieses Steroid vermieden werden.

Auch die wöchentliche Taxan-Therapie wird in Deutschland durchgeführt. Sie ist effektiver als eine dreiwöchentliche Gabe in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit und erlaubt eine bessere Steuerung mit rascher Reaktion auf Nebenwirkungen.

Der beste Immuncheckpoint-Inhibitor

Zwischenzeitlich liegen Daten des Einsatzes von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei triple-negativen Mammakarzinom in der neoadjuvanten Therapie vor. Die Daten können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel/Carboplatin: signifikante Steigerung der Rate pathohistologisch kompletter Remissionen [19]
- Atezolizumab: leichte, aber nicht statistisch signifikante Steigerung der Rate pathohistologisch kompletter Remissionen [20].

Jetzt sind die Immuncheckpoint-Inhibitoren auch beim fortgeschrittenen/metastasierten, triple-negativen Mammakarzinom angekommen.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, Häufigkeiten und Trends: 12. Ausgabe 2019. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status 2019. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf
3. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status 2017. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2018. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A al.: 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 29:1634-1657, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy192](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192)
6. 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 26:1533-1546, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv221](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221)
7. Weide R, Rendenback B, Laubenstein HP et al.: Verbesserungen im Gesamtüberleben von Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom sind beschränkt auf Tumoren mit positivem Hormonrezeptor und/oder HER2-Expression. Überlebensanalyse von 1.318 Patientinnen, die zwischen 1995 und 2017 in onkologischen Schwerpunktpraxen behandelt wurden. DGHO Jahrestagung 2017. <https://www.karger.com/Article/Pdf/492737>
8. Taran FA, Fasching PA, Volz B et al.: Overall survival of metastatic breast cancer patients –data from the PRAEGNANT breast cancer registry. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2017.

- http://www.praegnant.org/fileadmin/PRAEGNANT/downloads/SABCS_2017_OS_of_metastatic_breast_cancer_patients.pdf ,
9. Adams S, Schmid P, Rugo H et al.: Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase 2 KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol* 30:397-404, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdy517](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy517)
 10. Adams S, Loi S, Toppmeyer D et al.: Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase 2 KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol* 30:405-411, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdy518](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy518)
 11. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, Hegg R, Im S, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA (2018) Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 379(22):2108–2121. doi:10.1056/NEJMoa1809615
 12. Emens LA, Cruz C, Eder JP et al.: Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer. *JAMA Oncol* 5:75-82, 2018. DOI:
 13. Dirix LY, Takacs I, Jerusalem G et al.: Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN solid tumor study. *Breast Cancer Res Treat* 167:671-686, 2017. DOI: [10.1007/s10549-017-4537-5](https://doi.org/10.1007/s10549-017-4537-5)
 14. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L et al.: Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 36:69–74, 2010. DOI: [10.1016/j.ctrv.2009.10.006](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.10.006)
 15. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N et al.: Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 23:7794–7803, 2005. DOI: [10.1200/JCO.2005.04.937](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.937)
 16. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, Bhar P (2009) Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27(22):3611–3619. doi:10.1200/JCO.2008.18.5397
 17. Cherny 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* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
 18. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
 19. Schmid P et al.: Keynote-522 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by pembrolizumab vs placebo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer: Pathologic complete response in key subgroups. San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract GS3-03, 2019. https://www.sabcs.org/sabcs/2019/pressreleases/2_6Gtsra67gcb4_KEYNOTE%20522%20Pembrolizumab%20Improves%20pCR%20Rates%20for%20Patients%20with%20TNBC%20with%20Lymph%20Node%20Involvement.pdf
 20. Gianni L, Huang CS, Egle D et al.: Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative, early high-risk and locally advanced breast cancer. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo randomized study. San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract GS3-04, 2019. https://www.sabcs.org/sabcs/2019/pressreleases/2_6Gtsra67gcb4_Atezolizumab%20with%20Neoadjuvant%20Chemo%20Does%20Not%20Improve%20pCR%20Rates%20for%20Patients%20with%20TNBC.pdf

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. D. Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt), Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) und Prof. Dr. N. I. Cherny (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand