

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2022-B-064**

**Kontaktdaten**

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

*Sachverständige*

Prof. Dr. Jens Blohmer, Berlin (AGO)  
Prof. Dr. Sara Brucker, Tübingen (DGS)  
Prof. Dr. Andreas Hartkopf, Tübingen (DGS)  
Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin (DGHO)  
Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz (AGO, DGGG)  
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg (AGO, DGGG)  
Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt (DGHO)  
Dr. Anja Welt, Essen (DGHO)  
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Stand: 26. April 2022

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-niedrigem (ICH 1+ oder ICH 2+/ISH-) Brustkrebs, welcher durch einen CE-zertifizierten Test bestimmt wird, die zuvor eine systemische Therapie im metastasierten Setting erhalten haben oder bei denen es nach einer adjuvanten systemischen Therapie innerhalb von 6 Monaten zu einem Rezidiv kam. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten haben oder für eine solche nicht in Frage kommen.

**Alternativ:**

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem/HER2-niedrigem (ICH 1+ oder ICH 2+/ISH-) Brustkrebs, welcher durch einen CE-zertifizierten Test bestimmt wird, bei denen unter oder nach einer endokrinen Therapie eine weitere Progression eingetreten ist oder die für eine endokrine Therapie ungeeignet sind und entweder:

- mindestens eine vorherige systemische Therapie im metastasierten Setting erhalten haben oder
- während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der adjuvanten systemischen Therapie ein Rezidiv der Erkrankung entwickelt haben

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Für die Therapie des HER2-niedrigen Mammakarzinoms (ICH 1+ oder ICH 2+/ISH-) gibt es bisher keinen eigenen Therapiestandard. Der Standard in der Behandlung von erwachsenen Patient\*innen mit metastasiertem Mammakarzinom und niedriger HER2-Expression nach mindestens einer systemischen Vortherapie entspricht der Behandlung des HR+/HER2-negativen bzw. des triple-negativen Mammakarzinoms.

## Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

### Sachverständige

Prof. Dr. Jens Blohmer, Berlin (AGO)  
Prof. Dr. Sara Brucker, Tübingen (DGS)  
Prof. Dr. Andreas Hartkopf, Tübingen (DGS)  
Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin (DGHO)  
Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz (AGO, DGGG)  
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg (AGO, DGGG)  
Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt (DGHO)  
Dr. Anja Welt, Essen (DGHO)  
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Stand: 26. April 2022

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-niedrigem (ICH 1+ oder ICH 2+/ISH-) Brustkrebs, welcher durch einen CE-zertifizierten Test bestimmt wird, die zuvor eine systemische Therapie im metastasierten Setting erhalten haben oder bei denen es nach einer adjuvanten systemischen Therapie innerhalb von 6 Monaten zu einem Rezidiv kam. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten haben oder für eine solche nicht in Frage kommen.

### Alternativ:

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem/HER2-niedrigem (ICH 1+ oder ICH 2+/ISH-) Brustkrebs, welcher durch einen CE-zertifizierten Test bestimmt wird, bei denen unter oder nach einer endokrinen Therapie eine weitere Progression eingetreten ist oder die für eine endokrine Therapie ungeeignet sind und entweder:

- mindestens eine vorherige systemische Therapie im metastasierten Setting erhalten haben oder
- während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der adjuvanten systemischen Therapie ein Rezidiv der Erkrankung entwickelt haben

Aktueller Standard bei Patient\*innen, die bereits eine systemische Therapie erhalten haben und deren Krankheit fortschreitet, ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter besonderer Berücksichtigung der

- Biologie der Erkrankung
- Krankheitsaktivität / Symptomatik
- Vortherapie
- Komorbidität.

### Prädiktive Faktoren sind:

- HR+ Mammakarzinom: Optionen sind ein Wechsel der endokrinen Therapie (Aromatasehemmer, Fulvestrant, ggf. die Kombination mit GnRH bei prämenopausalen Patient\*innen, oder die Chemotherapie, ggf. in Kombination mit Bevacizumab. Diese Definition des Behandlungsstandards geht davon aus, dass die HR+ Patient\*innen in der Erstlinie mit einer endokrin-basierten Therapie, d. h. der Kombination einer endokrinen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor, behandelt wurden;
  - PIK3CAmut: Fulvestrant/Alpelisib oder Exemestan/Everolimus

## Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

### Sachverständige

Prof. Dr. Jens Blohmer, Berlin (AGO)  
Prof. Dr. Sara Brucker, Tübingen (DGS)  
Prof. Dr. Andreas Hartkopf, Tübingen (DGS)  
Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin (DGHO)  
Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz (AGO, DGGG)  
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg (AGO, DGGG)  
Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt (DGHO)  
Dr. Anja Welt, Essen (DGHO)  
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Stand: 26. April 2022

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-niedrigem (ICH 1+ oder ICH 2+/ISH-) Brustkrebs, welcher durch einen CE-zertifizierten Test bestimmt wird, die zuvor eine systemische Therapie im metastasierten Setting erhalten haben oder bei denen es nach einer adjuvanten systemischen Therapie innerhalb von 6 Monaten zu einem Rezidiv kam. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten haben oder für eine solche nicht in Frage kommen.

### Alternativ:

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem/HER2-niedrigem (ICH 1+ oder ICH 2+/ISH-) Brustkrebs, welcher durch einen CE-zertifizierten Test bestimmt wird, bei denen unter oder nach einer endokrinen Therapie eine weitere Progression eingetreten ist oder die für eine endokrine Therapie ungeeignet sind und entweder:

- mindestens eine vorherige systemische Therapie im metastasierten Setting erhalten haben oder
- während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der adjuvanten systemischen Therapie ein Rezidiv der Erkrankung entwickelt haben

- gBRCAmut: Olaparib oder Talazoparib
- Triple negatives Mammakarzinom: Chemotherapie mit Platinderivaten, Taxanen, Anthrazyklinen, Alkylanzien, Nukleosid-Analoga, Vinorelbin, ggf. auch in Kombinationen, ggf. auch in Kombination mit Bevacizumab;
  - PD-L1+: Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit Chemotherapie
  - gBRCAmut: Olaparib oder Talazoparib
  - $\geq 2$  systemische Vortherapien: Sacituzumab Govitecan

## Fragestellung

Nach unserem Verständnis handelt es sich bei den Fragestellungen um unterschiedliche Indikationen mit je eigenem Therapiestandard.

## Stand des Wissens

## Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

### Sachverständige

Prof. Dr. Jens Blohmer, Berlin (AGO)  
Prof. Dr. Sara Brucker, Tübingen (DGS)  
Prof. Dr. Andreas Hartkopf, Tübingen (DGS)  
Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin (DGHO)  
Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz (AGO, DGGG)  
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg (AGO, DGGG)  
Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt (DGHO)  
Dr. Anja Welt, Essen (DGHO)  
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

Stand: 26. April 2022

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-niedrigem (ICH 1+ oder ICH 2+/ISH-) Brustkrebs, welcher durch einen CE-zertifizierten Test bestimmt wird, die zuvor eine systemische Therapie im metastasierten Setting erhalten haben oder bei denen es nach einer adjuvanten systemischen Therapie innerhalb von 6 Monaten zu einem Rezidiv kam. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten zusätzlich eine endokrine Therapie erhalten haben oder für eine solche nicht in Frage kommen.

### Alternativ:

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem/HER2-niedrigem (ICH 1+ oder ICH 2+/ISH-) Brustkrebs, welcher durch einen CE-zertifizierten Test bestimmt wird, bei denen unter oder nach einer endokrinen Therapie eine weitere Progression eingetreten ist oder die für eine endokrine Therapie ungeeignet sind und entweder:

- mindestens eine vorherige systemische Therapie im metastasierten Setting erhalten haben oder
- während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der adjuvanten systemischen Therapie ein Rezidiv der Erkrankung entwickelt haben

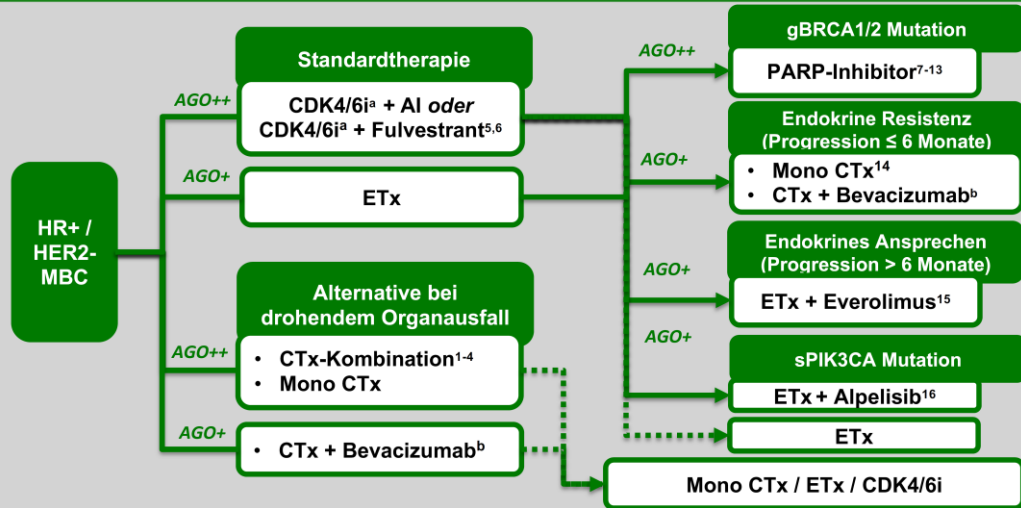
### *HR positives Mammakarzinom*

Ein Algorithmus zu den Therapiestrategien beim HR+/HER2-, metastasierten Mammakarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt.

### **Abbildung 1: Therapiestruktur für HR+/HER2- Mammakarzinom [1]**

# HR-positives/HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom: Strategien

© AGO e. V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
Guidelines Breast  
Version 2022.1D



AI, Aromataseinhibitor; CDK4/6i, CDK4/6 Inhibitoren; CTx, Chemotherapie; ETx, endokrine Therapie; gBRCA1/2, Keimbahnmutation von BRCA1/2; HR, Hormonrezeptoren; MBC, metastasiertes Mammakarzinom; sPIK3CA, somatische PIK3CA Mutation; \* in Prämenopause zusätzlich ovarielle Suppression; <sup>b</sup> Bevacizumab + Paclitaxel oder + Capecitabin

Innerhalb der verschiedenen Strategien stehen folgende Arzneimittel zur Verfügung [1, 2]:

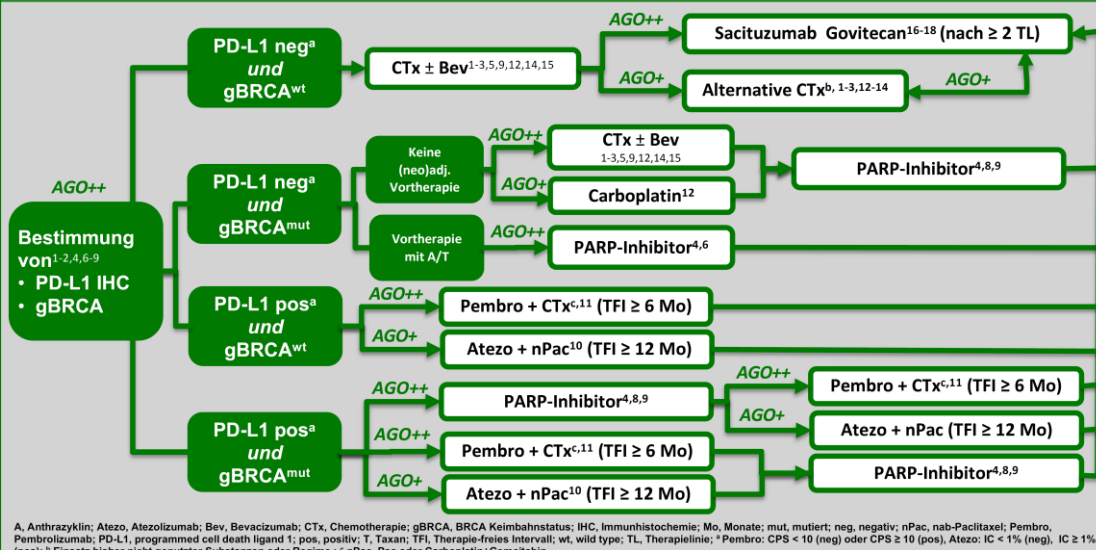
- Endokrine Therapie: Aromatasehemmer, Fulvestrant, Exemestan/Everolimus, ggf. die Kombination mit GnRH bei prämenopausalen Patient\*innen
- PIK3CAmut: Fulvestrant/Alpelisib
- gBRCAmut: Olaparib oder Talazoparib
- Chemotherapie: Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin, (liposomale) Anthrazykline, ggf. auch Retherapie mit Taxanen.

## Triple-negatives Mammakarzinom

Ein Algorithmus zu den Therapiestrategien beim triple-negativem, metastasierten Mammakarzinom ist in Abbildung 2 dargestellt.

**Abbildung 2: Therapiestruktur für triple-negatives Mammakarzinom [1]**

## Triple-negatives, metastasiertes Mammakarzinom



Innerhalb der verschiedenen Strategien stehen folgende Arzneimittel zur Verfügung [1, 2]:

- Chemotherapie: Platinderivate, Taxane, Anthrazykline, Alkylanzien, Nukleosid-Analoga, Vinorelbin, ggf. auch in Kombinationen, ggf. auch in Kombination mit Bevacizumab;
- Immuncheckpoint-Inhibitoren: Atezolizumab, Pembrolizumab
- Antikörperkonjugat: Sacituzumab Govitecan
- gBRCAmut: Olaparib oder Talazoparib

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-niedrigem Brustkrebs“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ja, diese sind in einer Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt\*innen unter Berücksichtigung der angegebenen Entscheidungsparameter enthalten.

### Referenzen

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. Status März 2022. [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2022/Einzeldateien/AGO\\_2022D\\_26\\_Therapiealgorithmen.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_26_Therapiealgorithmen.pdf)
2. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Status 2017. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
3. Cardoso F, Paluch-Shimon F, Senkus E et al.: 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 31:1623-1649, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.09.010](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010)

