

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	09.03.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Mammakarzinom) A21-145
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Senologie möchten wir im Folgenden zu dem Gutachten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 11.02.2022 „Pembrolizumab (Mammakarzinom)“ Stellung beziehen.</p> <p>Eine Heilung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist nicht möglich. In Hinblick auf den palliativen Charakter der Erkrankung beinhalten die therapeutischen Ziele neben einer Verlängerung des gesamten Überlebens vor allem auch eine Symptom-Kontrolle, d.h. die Verzögerung einer Progression, eine Vermeidung toxischer Therapien und den Erhalt der Lebensqualität [1, 2].</p> <p>Das triple-negative Mammakarzinom, bei welchem aufgrund der fehlenden Hormonrezeptor-Expression und der fehlenden HER2-Überamplifikation weder eine endokrine Therapie noch eine HER2-zielgerichtete Therapie möglich ist, hat von allen Subtypen die schlechteste Prognose [3]. Für die meisten Patientinnen steht als Therapie-Option nur eine Chemotherapie zur Verfügung, eine Ausnahme bilden lediglich ca. 10% der Patientinnen mit einer pathologischen Keimbahnmutation in den Genen BRCA-1 und BRCA-2, da hier PARP-Inhibitoren ebenfalls zur Verfügung stehen [4]. In fortgeschrittenen Therapielinien kann zudem seit kurzem das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Sagituzumab-Govitecan eingesetzt werden [5].</p> <p>Die Immuntherapie ist ein bedeutender Durchbruch bei der Behandlung von Krebserkrankungen. Sogenannte "Immun-Checkpoints", wie beispielsweise der Programmed-Death-1 Rezeptor (PD-1) oder dessen Ligand (PD-L1), die unter anderem von vielen Tumorzellen und den Immunzellen in deren Umgebung</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>exprimiert werden, steuern die körpereigene Immunabwehr. Diese verhindert in gesundem Gewebe normalerweise die Entstehung und Ausbreitung von Krebszellen. Liegt bereits eine Krebserkrankung vor, entziehen sich die Tumorzellen einer adäquaten Immunabwehr, unter anderem indem sie die Immunantwort über Immun-Checkpoints herunter regulieren. Durch spezifische Antikörper (u.a. Pembrolizumab) können diese Checkpoints gezielt blockiert werden (sog. Checkpointinhibition). Es resultiert eine gesteigerte Aktivität des Immunsystems vor allem gegenüber solchen Tumoren, die vermehrt immunogene Neoantigene (also „körperfremdes“ Eiweiß) exprimieren. Im Vergleich zu anderen Brustkrebs-Formen führt beim triple-negativen Mammakarzinom die gesteigerte Rate an somatische Mutationen und die gesteigerte Infiltration des Tumors mit Entzündungszellen zu einer erhöhten Immunogenität [6]. Daher ist gerade das triple-negative Mammakarzinom besonders für eine Immuntherapie geeignet.</p> <p>Pembrolizumab ist ein PD1-Antikörper dessen Wirksamkeit beim triple-negativen metastasierten Mammakarzinom kürzlich im Rahmen der doppelt-verblindeten randomisierten Phase-III Studie Keynote-355 nachgewiesen wurde [7]. Es wurden 1372 Patientinnen in der ersten Therapielinie entweder zu Pembrolizumab kombiniert mit Chemotherapie (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Carboplatin/Gemcitabine) oder zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie randomisiert. In der Gruppe von Patientinnen mit erhöhter Expression des PD-L1 Rezeptors (CPS>10) zeigte sich ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS), (9,7 Monate im experimentellen Arm im Vergleich zu 5,6 Monaten im Placebo-Arm; Hazard Ratio 0,65; 95% Konfidenzintervall 0,49-0,86; p=0,0012) [7]. Auch das Gesamt-Überleben (OS) wurde durch Pembrolizumab dieser Gruppe signifikant verlängert (23,0 versus 16,1 Monaten, Hazard Ratio 0,73; 95% Konfidenzintervall 0,55-0,95) [8].</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.7	<p>Das IQWiG führt auf, dass keine Daten vorlägen, anhand derer sich überprüfen ließe, inwieweit anstelle einer taxan-haltigen Chemotherapie eine Anthrazyklinbehandlung hätte erfolgen müssen. Erstens sei bei anthrazyklin-vorbehandelten Patientinnen nach 12 Monaten eine erneute Anthrazyklingabe möglich, zweites sei Paclitaxel nur bei Patientinnen zugelassen, die nicht auf eine anthrazyklinhaltige Standardtherapie ansprechen oder für die eine solche Therapie nicht in Frage kommt und drittens sei unklar, inwiefern auch eine anthrazyklin- und taxanhaltige Kombinationstherapie angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Im Rahmen des PRAEGNANT-Netzwerks, welches einen Zusammenschluss aus 30 Brust- und onkologischen Zentren darstellt, wird unter anderem die Behandlungsrealität in Deutschland an mittlerweile über 4.000 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom erfasst. Hier zeigt sich, dass beim triple-negativen Subtyp die Taxan-Behandlung die mit Abstand am häufigsten eingesetzte Chemotherapie in der ersten Therapielinie ist (ca. 80 % aller Patientinnen) [9]. Dies spiegelt auch die Empfehlungen von nationalen und internationalen Leitlinien wider [2, 10]. Taxane sind in der metastasierten Situation nicht-taxanhaltigen Chemotherapien in Hinblick auf</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine mögliche Verlängerung des Gesamtüberleben, der Zeit bis zur Progression und bezüglich der Tumorausbrechrate überlegen. Dies konnte im Rahmen einer Cochrane-Metaanalyse von 28 Studien mit insgesamt 6871 Patientinnen einwandfrei nachgewiesen werden [11]. In den allermeisten dieser Studien (20 Studien) wurden Taxane als Erstlinienbehandlung verabreicht und in 21 Studien wurden anthrazyklin-naive Patientinnen behandelt. Entsprechend einer Beobachtung des PRAEGNAT-Registers sind etwa 50% der triple-negativen Patientinnen in der Erstlinie anthrazyklin-naiv [9].</p> <p>Die Kombination von Paclitaxel mit einem Anthrazyklin ist obsolet, da Polychemotherapien in der fortgeschritten und damit inkurablen Situation in Hinblick auf die zu erwartende Toxizität vermieden werden sollten und nicht zu einem verlängerten Gesamt-Überleben führen [12]. Eine Polychemotherapie ist ausnahmsweise nur dann gerechtfertigt, wenn ein lebensbedrohlicher Remissionsdruck besteht; diese insgesamt seltenen Patientinnen waren jedoch von einer Teilnahme an der KEYNOTE-355 Studie ausgeschlossen. Zudem konnten Patientinnen, die noch nie mit einem Anthrazyklin behandelt worden waren, nur dann in die KEYNOTE-355 Studie eingeschlossen werden, wenn Anthrazykline kontraindiziert oder gemäß dem behandelnden Arzt nicht die beste Behandlungsoption waren. Durch die Möglichkeit einer Chemotherapie nach Wahl des</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.6	<p>Arztes wurde daher sichergestellt, dass im Kontrollarm eine Behandlung nach gültigem klinischem Standard erfolgte.</p> <p>Weiterhin führt das IQWiG auf, dass nab-Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sei. Diese formal korrekte Anmerkung entspricht jedoch ebenfalls nicht der klinischen Realität. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen nab-Paclitaxel entweder explizit in der Erstlinientherapie oder inkludieren dieses in ihrer Empfehlung zu einer Taxantherapie [1, 2, 10].</p> <p>Ein wesentlicher Grund für den Einsatz von nab-Paclitaxel ist das deutlich reduzierte Risiko von allergischen Reaktionen, die beim Einsatz von Paclitaxel häufig aufträte. Paclitaxel ist schwer wasserlöslich und muss durch einen Lösungsvermittler (Cremophor) für die therapeutisch erforderlichen Konzentrationen in Lösung gebracht werden. Da Cremophor häufig zu allergieartigen Hypersensitivitätsreaktionen führt, ist eine Behandlung mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Antagonisten vor jeder Applikation obligat [13]. Nab-Paclitaxel (nanoparticle albumin bound paclitaxel) hingegen ist an Albumin Nanopartikel gebundenes Paclitaxel. Hierdurch entfällt die Notwendigkeit des Lösungsvermittlers. Entsprechend ist auch keine Prämedikation zur Vermeidung von Hypersensitivitätsreaktionen erforderlich. Da nab-Paclitaxel im Vergleich zu Paclitaxel</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.7	<p>oder Docetaxel mindestens äquieffektiv ist, wird nab-Paclitaxel in der Erstlinientherapie regelmäßig eingesetzt [9, 14-18].</p> <p>Das IQWiG moniert, dass das in der KEYNOTE-355 Studie angewendete Taxan-Regime mit 3 Applikationen, gefolgt von 1 Woche Pause, nicht angemessen sei und vermutet, dass Patientinnen mit diesem Dosisschema unterversorgt seien. Gemäß Zulassung wird Paclitaxel alle drei Wochen in einer Dosierung von 175 mg/qm verabreicht [13]. Nab-Paclitaxel ist in einer Dosierung von 260 mg/qm alle drei Wochen zugelassen [19]. Entgegen den Zulassungstexten werden sowohl Paclitaxel als auch nab-Paclitaxel in der klinischen Realität als wöchentliche Schemata verwendet. Hierbei haben sich sowohl durchgängige Regime etabliert als auch solche, bei denen in der letzten Woche eines 3- oder 4-wöchigen Behandlungszyklus keine Chemotherapie erfolgt. Der wöchentliche Einsatz von Paclitaxel wird besser vertragen und führt im Vergleich zu einer 3-wöchentlichen Gabe zu einem verbesserten Überleben, was in der metastasierten Situation in einer Metaanalyse aus 7 prospektiv randomisierten Studien gezeigt werden konnte [20]. Zudem führt die wöchentliche Gabe von Paclitaxel bereits beim frühen nodalpositiven Mammakarzinom zu einer Verbesserung des krankheitsfreien und des gesamten Überlebens [21]. Besonders Frauen mit triple-negativem Mammakarzinom profitieren von der wöchentlichen Applikation. Die</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wöchentliche Applikation von Nab-Paclitaxel ist in der metastasierten Situation effektiver als einer 3-wöchentlichen Taxantherapie mit Docetaxel [15].</p> <p>Die in der KEYNOTE-355 Studie verwendeten Dosierungen sind gängig, wobei das vom IQWiG angesprochen nab-Paclitaxel-Schema mit einer erhöhten Dosis von 125 mg/qm an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus aufgrund der erhöhten Toxizität (insb. Polyneuropathie) hauptsächlich beim adjuvanten und nicht beim metastasierten Mammakarzinom zum Einsatz kommt. Die Gesamtdosis war in der KEYNOTE-355 Studie sowohl beim Paclitaxel als auch beim nab-Paclitaxel höher als die jeweiligen Dosierungen gemäß Zulassung (für Paclitaxel 67,5 mg/qm pro Woche im Vergleich zu 58,33 mg/qm pro Woche und für nab-Paclitaxel 93,75 mg/qm pro Woche im Vergleich zu 86,66 mg/qm pro Woche), damit kann eine Untertherapie ausgeschlossen werden [7, 13, 19].</p> <p>Die genannten Einwände des IQWiG führen dazu, dass dieses den Zusatznutzen von Pembrolizumab als <i>nicht quantifizierbar</i> einschätzt. Wie von oben dargelegt, wurden in der KEYNOTE-355 Studie jedoch Vergleichstherapien gewählt, die der Behandlungsreali-</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tät entsprechen und aus ärztlicher Sicht als zweckmäßig anzusehen sind. Bei einem oberen Konfidenzintervall der Hazard-Ratio des Gesamt-Überlebens von 0,89 ist gemäß den Vorgaben des GBA von einem <i>erheblichen</i> Zusatznutzen auszugehen.	

Referenzen

1. Cardoso, F., E. Senkus, A. Costa, E. Papadopoulos, M. Aapro, F. Andre, N. Harbeck, B. Aguilar Lopez, C.H. Barrios, J. Bergh, L. Biganzoli, C.B. Boers-Doets, M.J. Cardoso, L.A. Carey, J. Cortes, G. Curigliano, V. Dieras, N.S. El Saghier, A. Eniu, L. Fallowfield, P.A. Francis, K. Gelmon, S.R.D. Johnston, B. Kaufman, S. Koppikar, I.E. Krop, M. Mayer, G. Nakigudde, B.V. Offersen, S. Ohno, O. Pagani, S. Paluch-Shimon, F. Penault-Llorca, A. Prat, H.S. Rugo, G.W. Sledge, D. Spence, C. Thomssen, D.A. Vorobiof, B. Xu, L. Norton and E.P. Winer. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)dagger. *Ann Oncol*, 2018. 29(8): p. 1634-1657.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
3. Taran, F.-A., P. Fasching, B. Volz, J. Huober, O. F, H. Kolberg, P. Hadji, H. Tesch, L. Haeberle, J. Ettl, M. Lux, A. Hartkopf, D. Lueftner, M. Wallwiener, V. Müller, M. Beckmann, E. Belleville, P. Wimberger, C. Hielscher, M. Geberth, N. Fersis, W. Abenhardt, C. Kurbacher, R. Wuerstlein, C. Thomssen, M. Untch, W. Janni, T. Fehm, D. Wallwiener, S. Brucker and A. Schneeweiss. Overall survival of metastatic breast cancer patients – data from the PRAEGNANT breast cancer registry. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2017. P5-21-09.
4. Robson, M., S.A. Im, E. Senkus, B. Xu, S.M. Domchek, N. Masuda, S. Delaloge, W. Li, N. Tung, A. Armstrong, W. Wu, C. Goessl, S. Runswick and P. Conte. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*, 2017. 377(6): p. 523-533.
5. Bardia, A., I.A. Mayer, L.T. Vahdat, S.M. Tolaney, S.J. Isakoff, J.R. Diamond, J. O'Shaughnessy, R.L. Moroosse, A.D. Santin, V.G. Abramson, N.C. Shah, H.S. Rugo, D.M. Goldenberg, A.M. Sweidan, R. Iannone, S. Washkowitz, R.M. Sharkey, W.A. Wegener and K. Kalinsky. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 380(8): p. 741-751.
6. Denkert, C., G. von Minckwitz, S. Darb-Esfahani, B. Lederer, B.I. Heppner, K.E. Weber, J. Budczies, J. Huober, F. Klauschen, J. Furlanetto, W.D. Schmitt, J.U. Blohmer, T. Karn, B.M. Pfitzner, S. Kummel, K. Engels, A. Schneeweiss, A. Hartmann, A. Noske, P.A. Fasching, C. Jackisch, M. van Mackelenbergh, P. Sinn, C. Schem, C. Hanusch, M. Untch and S. Loibl. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*, 2018. 19(1): p. 40-50.
7. Cortes, J., D.W. Cescon, H.S. Rugo, Z. Nowecki, S.A. Im, M.M. Yusof, C. Gallardo, O. Lipatov, C.H. Barrios, E. Holgado, H. Iwata, N. Masuda, M.T. Otero, E. Gokmen, S. Loi, Z. Guo, J. Zhao, G. Aktan, V. Karantza, P. Schmid and K.-. Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*, 2020. 396(10265): p. 1817-1828.
8. Rugo, H., J. Cortés, D.W. Cescon, S. Im, M.M. Yusof, C. Gallardo, O. Lipatov, C.H. Barrios, J. Perez-Garcia, H. Iwata, N. Masuda, M.T. Otero, E. Gokmen, S. Loi, Z. Guo, X. Zhou, V. Karantza, W. Pan and P. Schmid. KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC. *Ann Oncol*, 2021. 32(suppl_5): p. LBA16.

9. Brucker, S., J. Ettl, P. Fasching, T. Fehm, P. Hadji, A. Hartkopf, W. Janni, H.C. Kolberg, D. Lüftner, M.P. Lux, V. Müller, F. Overkamp, A. Schneeweiss, F.-A. Taran, H. Tesch, D. Wallwiener and M. Wallwiener. PRAEGNANT - Annual Report. 2019.
10. Thill, M., C. Jackisch, W. Janni, V. Muller, U.S. Albert, I. Bauerfeind, J. Blohmer, W. Budach, P. Dall, I. Diel, P.A. Fasching, T. Fehm, M. Friedrich, B. Gerber, V. Hanf, N. Harbeck, J. Huober, C. Kolberg-Liedtke, H.H. Kreipe, D. Krug, T. Kuhn, S. Kummel, S. Loibl, D. Luftner, M.P. Lux, N. Maass, V. Mobus, M. Muller-Schimpfle, C. Mundhenke, U. Nitz, K. Rhiem, A. Rody, M. Schmidt, A. Schneeweiss, F. Schutz, H.P. Sinn, C. Solbach, E.F. Solomayer, E. Stickeler, C. Thomssen, M. Untch, F. Wenz, I. Witzel, A. Wockel and N. Ditsch. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)*, 2019. 14(4): p. 247-255.
11. Gherzi, D., M.L. Willson, M.M. Chan, J. Simes, E. Donoghue and N. Wilcken. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(6): p. CD003366.
12. Dear, R.F., K. McGeechan, M.C. Jenkins, A. Barratt, M.H. Tattersall and N. Wilcken. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(12): p. CD008792.
13. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml. 2016.
14. Gradishar, W.J., S. Tjulandin, N. Davidson, H. Shaw, N. Desai, P. Bhar, M. Hawkins and J. O'Shaughnessy. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(31): p. 7794-803.
15. Gradishar, W.J., D. Krasnojon, S. Cheporov, A.N. Makhson, G.M. Manikhas, A. Clawson and P. Bhar. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27(22): p. 3611-9.
16. Gradishar, W.J., D. Krasnojon, S. Cheporov, A.N. Makhson, G.M. Manikhas, A. Clawson, P. Bhar, J.R. McGuire and J. Iglesias. Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival. *Clin Breast Cancer*, 2012. 12(5): p. 313-21.
17. Untch, M., C. Jackisch, A. Schneeweiss, S. Schmatloch, B. Aktas, C. Denkert, C. Schem, H. Wiebringhaus, S. Kummel, M. Warm, P.A. Fasching, M. Just, C. Hanusch, J. Hackmann, J.U. Blohmer, K. Rhiem, W.D. Schmitt, J. Furlanetto, B. Gerber, J. Huober, V. Nekljudova, G. von Minckwitz and S. Loibl. NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *J Clin Oncol*, 2019. 37(25): p. 2226-2234.
18. Luhn, P., S.Y. Chui, A.F. Hsieh, J. Yi, A. Mecke, P.S. Bajaj, W. Hasnain, A. Falgas, T.G. Ton and A.W. Kurian. Comparative effectiveness of first-line nab-paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in triple-negative breast cancer. *J Comp Eff Res*, 2019. 8(14): p. 1173-1185.
19. Celgene. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml. 2019.
20. Mauri, D., K. Kamposioras, L. Tsali, M. Bristianou, A. Valachis, I. Karathanasi, C. Georgiou and N.P. Polyzos. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 2010. 36(1): p. 69-74.

21. Sparano, J.A., F. Zhao, S. Martino, J.A. Ligibel, E.A. Perez, T. Saphner, A.C. Wolff, G.W. Sledge, Jr., W.C. Wood and N.E. Davidson. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33(21): p. 2353-60.