

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

Datum	20.06.2020
Stellungnahme zu	Ribociclib/Kisquali
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 IQWiG vom 28.05.2020 „Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer)“ Stellung beziehen.</p> <p>Eine Heilung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist nicht möglich [1]. 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>National und international wird zur Behandlung des Hormonrezeptor- (HR-) positiven und Humanen-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor- (HER2-) negativen metastasierten Mammakarzinom die endokrine Behandlung als Therapie der Wahl empfohlen [1-5]. In der klinischen Routine kommen hier bei Frauen in der Postmenopause Aromataseinhibitoren (Anastrozol, Letrozol und Exemestan) sowie selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (Tamoxifen) bzw. Down-Regulatoren (Fulvestrant)</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zum Einsatz [4, 5].</p> <p>Nahezu alle Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine Resistenz gegenüber der endokrinen Therapie [6]. Eine wesentliche Ursache ist die Überaktivierung der Cyclin-Abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6), welche die Phosphorylierung des Tumorsuppressors Retinoblastom-Protein vermitteln. Dadurch wird der Übergang von der G1-Phase des Zellzyklus in die S-Phase getriggert und es kommt zur Zellzyklusprogression und Tumorpheriferation [7]. CDK4/6-Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) wirken einer Resistenzentwicklung unter endokriner Therapie entgegen und steigern die Wirksamkeit der endokrinen Therapie [8-14]. Sämtliche zulassungsrelevanten Studien (PALOMA-2, PALOMA-3, MONARCH-2, MONARCH-3, MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7) zu den drei genannten Wirkstoffen zeigen sowohl bei der Kombination mit einem Aromataseinhibitor als auch bei der Kombination mit Letrozol einen konsistente Reduktion des Risikos für einen Progress um ca. 50 % und eine Reduktion der Sterblichkeit um ca. 30 % [8-18]. Für keine andere Substanzklasse zur Behandlung des HR-positiven / HER2-negativen Mammakarzinom gibt es eine derartig solide Datenlage aus unabhängigen Studien mit jeweils ähnlichen Ergeb-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nissen und vor allem auch keine andere Substanz die in dieser Situation, die je eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt hätte. Da CDK4/6-Inhibitoren selbst bei langer Einnahmedauer gut vertragen werden, toxische Therapiealternativen vermieden oder hinausgezögert und Nebenwirkungen durch die Pat. zumeist nicht spürbar wahrgenommen werden ist deren Einsatz in Kombination mit einer endokrinen Therapie mittlerweile Gold-Standard für Patientinnen mit metastasiertem HR-positivem / HER2-negativem Mammakarzinom [1-5].</p> <p>Die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) kann die Bewertung des Zusatznutzen von Ribociclib im Vergleich zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG daher nicht nachvollziehen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

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. 8	<p><i>Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2- negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG erkennt den Vorteil im Gesamt-Überleben an. Allerdings „subtrahiert“ es auf klinisch nicht nachzuvollziehende Art und Weise hiervon scheinbar schwerwiegende Nebenwirkungen und kommt zu dem Schluss, dass diese den Zusatznutzen aufheben würden. Die häufigsten Nebenwirkungen betreffen allerdings Laborveränderungen die (1) für die Pat. nicht spürbar sind, (2) mit adäquatem Monitoring und Therapiemanagement gut beherrschbar sind, (3) nur sehr selten zu klinischen Komplikationen führen, wel-</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

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>che im Allgemeinen aber ebenfalls gut zu behandeln sind, (4) zu- meist zu Beginn der Therapie auftreten und nach entsprechender Einstellung auf die individuelle Dosis im Verlauf der Therapie in der Regel nicht wieder auftreten. Es wird außerdem eine Verschlech- terung auf der Symptomskala „Dyspnoe“ bei Pat. ≥ 65 als Grund für die Reduktion des Zusatznutzen aufgeführt. Dies kann weder statistisch (multiples Testen) noch klinisch nachvollzogen werden; Dyspnoe ist unabhängig vom Alter keine typische Nebenwirkung die wir als Ärzte in der klinischen Routine beobachten. Zudem muss an dieser Stelle dringend hervorgehoben werden: sollten unter ei- ner Behandlung individuelle Nebenwirkungen auftreten (was bei einer medikamentösen Behandlung immer der Fall sein kann) so hat die Patientin stets die Möglichkeit unter Abwägung von potenti- ellem Nutzen und subjektiven Nebenwirkungen über das Fortfahren einer Therapie selber zu entscheiden. Zu der Argumentation des IQWiG, schwerwirkende Nebenwirkungen würden den Nutzen von Ribociclib aufheben passt vor allem auch allem nicht, dass sich die</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

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>Gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der Behandlung signifikant verbessert hat. Zusammenfassend führt der Einsatz von Ribociclib zu einem verlängerten Überleben bei gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2- negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs besteht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

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><i>Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie werden vom IQWiG nicht kommentiert und nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben stellt aus klinischer Sicht einen eigenständigen Endpunkt dar, der von hoher Relevanz für die Patientinnen und den therapeutischen Alltag ist. Vor dem Hintergrund einer nicht kurablen Situation ist Symptomfreiheit neben dem Erhalt der Lebensqualität, das primäre Behandlungsziel welches auch von S3-Leitlinien und AGO-Empfehlungen so formuliert wird [2, 4, 5]. Daher erfolgt in der klinischen Praxis bei bildgebendem Progress eine Therapieumstellung. Mit einer Krankheitsprogression verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten, sei es durch zunehmend toxischere Therapien oder durch krankheitsbedingte Symptome [19, 20]. Das Progressionsfreie Überleben wird daher sowohl von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) als auch von der European Society of Medical</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

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>Oncology (ESMO) als klinisch relevanter Endpunkt angesehen [21, 22]. Im Rahmen der MONALEESA-II Studie konnte durch die Hinzunahme von Ribociclib zur endokrinen Therapie nahezu eine Verdoppelung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden [17]. Wesentlich ist in diesem Zusammenhang die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, obwohl diese nur bis zum Progress erfasst wurde. Nicht berücksichtigt wurde die Verschlechterung der Lebensqualität die sich durch den früheren Progress im Vergleichsarm ergibt [19]. Diese stellt aus klinischer Sicht aber den wichtigsten Schaden in Hinblick auf die Lebensqualität dar. In Einklang hiermit kann Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie durch den Einsatz von Ribociclib signifikant verzögert werden. Eine Chemotherapie bedeutet im Vergleich zu einer oralen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einer endokrinen Therapie, eine erhebliche Zunahme an Nebenwirkungen und damit einen deutlichen Verlust an Lebensqualität [23].</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Senologie

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)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie sind wesentliche patientenrelevante Endpunkte und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	

Literaturverzeichnis

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 Saghir, 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. Rugo, H.S., R.B. Rumble, E. Macrae, D.L. Barton, H.K. Connolly, M.N. Dickler, L. Fallowfield, B. Fowble, J.N. Ingle, M. Jahanzeb, S.R. Johnston, L.A. Korde, J.L. Khatcheressian, R.S. Mehta, H.B. Muss and H.J. Burstein. **Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline**. J Clin Oncol, 2016. 34(25): p. 3069-103.
4. **Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. 2020.**

5. 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.
6. Cardoso, F., J. Bischoff, E. Brain, A.G. Zotano, H.J. Luck, V.C. Tjan-Heijnen, M. Tanner and M. Aapro. **A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women.** Cancer Treat Rev, 2013. 39(5): p. 457-65.
7. Hamilton, E. and J.R. Infante. **Targeting CDK4/6 in patients with cancer.** Cancer Treat Rev, 2016. 45: p. 129-38.
8. Finn, R.S., M. Martin, H.S. Rugo, S. Jones, S.A. Im, K. Gelmon, N. Harbeck, O.N. Lipatov, J.M. Walshe, S. Moulder, E. Gauthier, D.R. Lu, S. Randolph, V. Dieras and D.J. Slamon. **Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer.** N Engl J Med, 2016. 375(20): p. 1925-1936.
9. Hortobagyi, G.N., S.M. Stemmer, H.A. Burris, Y.S. Yap, G.S. Sonke, S. Paluch-Shimon, M. Campone, K.L. Blackwell, F. Andre, E.P. Winer, W. Janni, S. Verma, P. Conte, C.L. Arteaga, D.A. Cameron, K. Petrakova, L.L. Hart, C. Villanueva, A. Chan, E. Jakobsen, A. Nusch, O. Burdaeva, E.M. Grischke, E. Alba, E. Wist, N. Marschner, A.M. Favret, D. Yardley, T. Bachelot, L.M. Tseng, S. Blau, F. Xuan, F. Souami, M. Miller, C. Germa, S. Hirawat and J. O'Shaughnessy. **Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer.** N Engl J Med, 2016. 375(18): p. 1738-1748.
10. Turner, N.C., J. Ro, F. Andre, S. Loi, S. Verma, H. Iwata, N. Harbeck, S. Loibl, C. Huang Bartlett, K. Zhang, C. Giorgetti, S. Randolph, M. Koehler, M. Cristofanilli and P.S. Group. **Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer.** N Engl J Med, 2015. 373(3): p. 209-19.
11. Goetz, M.P., M. Toi, M. Campone, J. Sohn, S. Paluch-Shimon, J. Huober, I.H. Park, O. Tredan, S.C. Chen, L. Manso, O.C. Freedman, G. Garnica Jaliffe, T. Forrester, M. Frenzel, S. Barriga, I.C. Smith, N. Bourayou and A. Di Leo. **MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer.** J Clin Oncol, 2017. 35(32): p. 3638-3646.
12. Sledge, G.W., Jr., M. Toi, P. Neven, J. Sohn, K. Inoue, X. Pivot, O. Burdaeva, M. Okera, N. Masuda, P.A. Kaufman, H. Koh, E.M. Grischke, M. Frenzel, Y. Lin, S. Barriga, I.C. Smith, N. Bourayou and A. Llombart-Cussac. **MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy.** J Clin Oncol, 2017. 35(25): p. 2875-2884.
13. Slamon, D.J., P. Neven, S. Chia, P.A. Fasching, M. De Laurentiis, S.A. Im, K. Petrakova, G.V. Bianchi, F.J. Esteva, M. Martin, A. Nusch, G.S. Sonke, L. De la Cruz-Merino, J.T. Beck, X. Pivot, G. Vidam, Y. Wang, K. Rodriguez Lorenc, M. Miller, T. Taran and G. Jerusalem. **Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3.** J Clin Oncol, 2018. 36(24): p. 2465-2472.

14. Tripathy, D., S.A. Im, M. Colleoni, F. Franke, A. Bardia, N. Harbeck, S.A. Hurvitz, L. Chow, J. Sohn, K.S. Lee, S. Campos-Gomez, R. Villanueva Vazquez, K.H. Jung, K.G. Babu, P. Wheatley-Price, M. De Laurentiis, Y.H. Im, S. Kuemmel, N. El-Saghir, M.C. Liu, G. Carlson, G. Hughes, I. Diaz-Padilla, C. Germa, S. Hirawat and Y.S. Lu. **Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial.** *Lancet Oncol*, 2018. 19(7): p. 904-915.
15. Slamon, D.J., P. Neven, S. Chia, P.A. Fasching, M. De Laurentiis, S.A. Im, K. Petrakova, G.V. Bianchi, F.J. Esteva, M. Martin, A. Nusch, G.S. Sonke, L. De la Cruz-Merino, J.T. Beck, X. Pivot, M. Sondhi, Y. Wang, A. Chakravartty, K. Rodriguez-Lorenc, T. Taran and G. Jerusalem. **Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer.** *N Engl J Med*, 2020. 382(6): p. 514-524.
16. Im, S.A., Y.S. Lu, A. Bardia, N. Harbeck, M. Colleoni, F. Franke, L. Chow, J. Sohn, K.S. Lee, S. Campos-Gomez, R. Villanueva-Vazquez, K.H. Jung, A. Chakravartty, G. Hughes, I. Gounaris, K. Rodriguez-Lorenc, T. Taran, S. Hurvitz and D. Tripathy. **Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer.** *N Engl J Med*, 2019. 381(4): p. 307-316.
17. Turner, N.C., D.J. Slamon, J. Ro, I. Bondarenko, S.A. Im, N. Masuda, M. Colleoni, A. DeMichele, S. Loi, S. Verma, H. Iwata, N. Harbeck, S. Loibl, F. Andre, K. Puyana Theall, X. Huang, C. Giorgetti, C. Huang Bartlett and M. Cristofanilli. **Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer.** *N Engl J Med*, 2018. 379(20): p. 1926-1936.
18. Sledge, G.W., Jr., M. Toi, P. Neven, J. Sohn, K. Inoue, X. Pivot, O. Burdaeva, M. Okera, N. Masuda, P.A. Kaufman, H. Koh, E.M. Grischke, P. Conte, Y. Lu, S. Barriga, K. Hurt, M. Frenzel, S. Johnston and A. Llombart-Cussac. **The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Oncol*, 2019.
19. Muller, V., N. Nabieva, L. Haberle, F.A. Taran, A.D. Hartkopf, B. Volz, F. Overkamp, A.L. Brandl, H.C. Kolberg, P. Hadji, H. Tesch, J. Ettl, M.P. Lux, D. Luftner, E. Belleville, P.A. Fasching, W. Janni, M.W. Beckmann, P. Wimberger, C. Hielscher, T.N. Fehm, S.Y. Brucker, D. Wallwiener, A. Schneeweiss and M. Wallwiener. **Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry.** *Breast*, 2018. 37: p. 154-160.
20. Fasching, P.A., F.J. Esteva, X. Pivot, A. Nusch, J.T. Beck, A. Chan, A.P. Gunatilaka, Y. Wang, B. Lanoue, D. Chandiwana and P. Neven. **Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3.** *ESMO Jahrestagung*, 2018.
21. Schnipper, L.E., N.E. Davidson, D.S. Wollins, D.W. Blayney, A.P. Dicker, P.A. Ganz, J.R. Hoverman, R. Langdon, G.H. Lyman, N.J. Meropol, T. Mulvey, L. Newcomer, J. Peppercorn, B. Polite, D. Raghavan, G. Rossi, L. Saltz, D. Schrag, T.J. Smith, P.P. Yu, C.A. Hudis, J.M. Vose and R.L. Schilsky. **Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received.** *J Clin Oncol*, 2016. 34(24): p. 2925-34.
22. Cherny, N.I., R. Sullivan, U. Dafni, J.M. Kerst, A. Sobrero, C. Zielinski, E.G.E. De Vries and M.J. Piccart. **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).** 2015. 26(8): p. 1547-1573.

23. Miguel Martín, Christoph Zielinsk, Manuel Ruíz-Borrego, Eva Carrasco, Eva Ciruelos, Montserrat Muñoz, Begoña Bermejo, Mireia Margeli, Nicholas Turner, Maribel Casas, Antonio Antón, Tibor Csöszi, Massimo Corsaro, Laura Murillo, Serafín Morales, Emilio Alba, Cynthia H Bartlett, Maria Koehler, Angel Guerrero, Zsuzsanna Kahan and M. Gil-Gil. **GS2-07. Results from PEARL study (GEICAM/2013-02_CECOG/BC.1.3.006): A phase 3 trial of Palbociclib (PAL) in combination with endocrine therapy (ET) versus Capecitabine (CAPE) in hormonal receptor (HR)-positive/human epidermal growth factor receptor (HER) 2-negative metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) whose disease progressed on aromatase inhibitors (AIs)** San Antonio Breast Cancer Symposium, 2019(Abstract GS2-07).