



21. Februar 2019

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) zu Abemaciclib/Verzenio, Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom überleben im Median 20-28 Monate [1, 2]. Eine Heilung dieser Patientinnen ist nicht möglich und jedes Jahr versterben in Deutschland etwa 18.000 Frauen an dieser Erkrankung [1, 3-5]. Anders als beim frühen (nicht metastasiertem) invasiven Mammakarzinom ist das altersstandardisierte relative 5-Jahres-Überleben von Frauen mit einem metastasierten Mammakarzinom in den letzten Jahren nicht angestiegen. Es besteht daher ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf. 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, nach Möglichkeit eine Vermeidung toxischer Therapien und den Erhalt der Lebensqualität [6].

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 [4-7]. In der klinischen Routine kommen hier Aromataseinhibitoren (Anastrozol, Letrozol und Exemestan) sowie selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (Tamoxifen) bzw. Down-Regulatoren (Fulvestrant) zum Einsatz [4-7]. Bei prämenopausalen Frauen werden Aromataseinhibitoren und Fulvestrant mit einem GnRH-Analogen kombiniert, aber auch beim Einsatz von Tamoxifen kann diese Kombination erwogen werden [5]. Fast alle Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom entwickeln unter endokriner Therapie eine Resistenz [8]. 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 Tumorproliferation [9].

CDK4/6-Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) wirken einer Resistenzentwicklung unter endokriner Therapie entgegen und steigern die Wirksamkeit der endokrinen Therapie [10-13]. In Hinblick auf die hohe Effektivität, bei gleichzeitig gut kontrollierbaren Nebenwirkungen und ähnlicher Lebensqualität wie unter alleiniger endokriner Therapie, wird die Kombination der endokrinen Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren von nationalen und internationalen Leitlinien

Vorstand

Vorsitzende

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

Schriftführer

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

Kassenführer

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

Kongresspräsidenten 2019

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

Kongresspräsident 2018

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

Chirurgie

Dr. Mario Marx, Radebeul

Gynäkologie

Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel

Innere Medizin

Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt am Main

Pathologie

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

Plastische Chirurgie

Prof. Dr. Christoph Heitmann, München

Radiologie (Diagnostik)

Prof. Dr. Ulrich Bick, Berlin

Radioonkologie

Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg

Editor Senologie Zeitschrift

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

Leiter der DAS - kooptiert

Prof. Dr. Michael P. Lux, Paderborn

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Kassel

Prof. Dr. Christoph Andree, Düsseldorf

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

Prof. Dr. Roland Croner, Magdeburg

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin

Prof. Dr. Walter Heindel, Münster

Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel

Frau Hedy Kerek-Bodden, Bonn

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin

Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg

Prof. Dr. Alexandra Resch, Wien, Österreich

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Dr. Toni Vomweg, Koblenz

Prof. Dr. Walter Paul Weber, Basel, Schweiz



empfohlen und ist daher mittlerweile klinischer Standard [4-7].

Die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) kann die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib im Vergleich zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG daher nicht nachvollziehen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

S. 6: Relevanz der vom pU herangezogenen Studienergebnisse (Fragestellung B2)

„Für die Fragestellung A2 und B2 wird der Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht zugestimmt.“

Anmerkung: Wie vom G-BA vorausgesetzt erfolgte im Rahmen der MONARCH-III Studie bei prämenopausalen Frauen vor Behandlungsbeginn eine dauerhafte Therapie mit einem GnRH-Analogon. Prämenopausale Frauen werden durch diese Therapie ebenso wie beispielsweise durch eine chirurgische Entfernung der Eierstöcke klinisch und biologisch in einen postmenopausalen Zustand versetzt [14]. Das massive Absinken des Serum-Östradiols bedingt vergleichbare Symptome einer Menopause wie Hitzewallungen, Schwitzen, Abnahme der Knochendichte und Amenorrhö [15]. Aus diesen Gründen wird die Kombination Fulvestrant + GnRH-Analogon als Zweitlinientherapie auch bei prämenopausalen Frauen von der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen (S. 209) und regelmäßig eingesetzt [5, 16].

Vorgeschlagene Änderung:

Fulvestrant in Kombination mit einem GnRH-Analogon stellt eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fragestellung B2 dar.

S. 63: Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt

„Die Beurteilung der Progression ausschließlich auf der Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von der Patientin spürbare Symptomatik ist nicht per se patientenrelevant.“

Anmerkung: 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 Symptombfreiheit neben dem Erhalt der Lebensqualität, das primäre Behandlungsziel welches auch von S3-Leitlinien und AGO-Empfehlungen so formuliert

Vorstand

Vorsitzende

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

Schriftführer

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

Kassenführer

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

Kongresspräsidenten 2019

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

Kongresspräsident 2018

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

Chirurgie

Dr. Mario Marx, Radebeul

Gynäkologie

Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel

Innere Medizin

Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt am Main

Pathologie

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

Plastische Chirurgie

Prof. Dr. Christoph Heitmann, München

Radiologie (Diagnostik)

Prof. Dr. Ulrich Bick, Berlin

Radioonkologie

Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg

Editor Senologie Zeitschrift

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

Leiter der DAS - kooptiert

Prof. Dr. Michael P. Lux, Paderborn

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Kassel

Prof. Dr. Christoph Andree, Düsseldorf

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

Prof. Dr. Roland Croner, Magdeburg

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin

Prof. Dr. Walter Heindel, Münster

Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel

Frau Hedy Kerek-Bodden, Bonn

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin

Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg

Prof. Dr. Alexandra Resch, Wien, Österreich

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Dr. Toni Vomweg, Koblenz

Prof. Dr. Walter Paul Weber, Basel, Schweiz



wird [5, 17]. 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 [18, 19]. Das Progressionsfreie Überleben wird daher sowohl von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) als auch von der European Society of Medical Oncology (ESMO) als klinisch relevanter Endpunkt angesehen [20, 21]. Im Rahmen der MONARCH-II und -III Studie konnte durch die Hinzunahme von Abemaciclib zur endokrinen Therapie nahezu eine Verdoppelung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden [13, 22]. Wesentlich ist in diesem Zusammenhang die gute Lebensqualität verbunden mit einem gut behandelbaren Nebenwirkungsspektrum. Die Behandlung mit Abemaciclib konnte die Zeit bis zu einer dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität bzw. Zunahme der Morbidität signifikant hinauszögern [23].

Ähnliche Ergebnisse wurden bereits für den CDK4/6-Inhibitor Ribociclib gezeigt [24]. Zudem führte die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens nicht zu einer Verkürzung desselben im Rahmen der nächsten Therapielinie und es konnte die Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie signifikant verzögert werden [23]. 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 bzw. einen deutlichen Verlust an Lebensqualität.

Die Bedenken des GBA, dass die Nebenwirkungen von Abemaciclib die Verzögerung der Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie bedingt hätten (S. 65) teilen wir nicht: nach Feststellen einer Krankheitsprogression vergehen bis zum Beginn der nächsten Therapielinie in der Regel mehrere Wochen; im Gegensatz dazu persistieren die Nebenwirkungen der CDK4/6-Inhibitor-Therapie nach dessen Absetzen meist rasch. Daher ist es sehr unwahrscheinlich, dass die signifikante Verzögerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie durch Nebenwirkungen von Abemaciclib verursacht ist.

Vorgeschlagene Änderung:

Progressionsfreie Überleben und Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie sind wesentliche patientenrelevante Endpunkte. Die Kombinationstherapie mit Abemaciclib ist daher mit einem erheblichen Zusatznutzen verbunden.

S. 26: **Gesamtüberleben**

„Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein

Vorstand

Vorsitzende

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

Schriftführer

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

Kassenführer

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

Kongresspräsidenten 2019

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

Kongresspräsident 2018

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

Chirurgie

Dr. Mario Marx, Radebeul

Gynäkologie

Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel

Innere Medizin

Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt am Main

Pathologie

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

Plastische Chirurgie

Prof. Dr. Christoph Heitmann, München

Radiologie (Diagnostik)

Prof. Dr. Ulrich Bick, Berlin

Radioonkologie

Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg

Editor Senologie Zeitschrift

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

Leiter der DAS - kooptiert

Prof. Dr. Michael P. Lux, Paderborn

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Kassel

Prof. Dr. Christoph Andree, Düsseldorf

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

Prof. Dr. Roland Croner, Magdeburg

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin

Prof. Dr. Walter Heindel, Münster

Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel

Frau Hedy Kerek-Bodden, Bonn

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin

Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg

Prof. Dr. Alexandra Resch, Wien, Österreich

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Dr. Toni Vomweg, Koblenz

Prof. Dr. Walter Paul Weber, Basel, Schweiz



statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für postmenopausale Frauen mit viszeralen Metastasen unabhängig von der endokrinen Vortherapie einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet. Die Fragestellung B1 adressiert der pU in Modul 4 B nicht separat und liefert hierfür keine Subgruppenanalysen.“

Anmerkung: In der Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen konnte durch die Kombination von Fulvestrant mit Abemaciclib eine signifikante Verbesserung des Gesamt-Überlebens aufgezeigt werden [23]. Ort der Metastasierung („Art der Erkrankung“) war in der MONARCH-II Studie einerseits Stratifizierungsmerkmal, andererseits zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmofifikation durch das Merkmal „Art der Erkrankung“. Gerade für diese Population, welche nahezu 50 % der Gesamtpopulation aus MONARCH-II ausmacht, besteht hoher ungedeckter klinischer Bedarf für effektivere und nebenwirkungsärmere Systemtherapien.

Das IQWiG berücksichtigt diese Subgruppenanalyse jedoch nicht. Grund hierfür ist, dass im Rahmen der MONARCH-II Studie keine getrennte Betrachtung der Fragestellungen A1 und B1 erfolgt ist. Gemäß IQWiG beinhaltet die Fragestellung B1 postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben; gemeint sind allerdings nur solche Patientinnen, welche diese in einer metastasierten Erkrankungssituation erhalten haben. In MONARCH-II wurden jedoch auch Frauen eingeschlossen, die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvaten endokrinen Therapie eine Metastasierung entwickelt haben. Diese Patientinnen haben, ebenso wie Patientinnen, die in der metastasierten Situation endokrin vorbehandelt wurden eine endokrine Resistenz entwickelt. Sie sind daher aus klinischer Perspektive mit den Patientinnen aus Fragestellung B1 gleichzusetzen. In der Zeit vor Einsatz der mTOR oder CDK4/6-Inhibitoren wurde daher bei diesen Frauen mit kurzem therapiefreiem Intervall (<12 Monate) alternativ zum Einsatz eines Aromatasehemmers die Behandlung mit Fulvestrant empfohlen. Dies ist auch der Grund, warum solche Frauen in die MONARCH-II und nicht in die Monarch-III Studie eingeschlossen wurden. Diese Patientinnen wurden daher aus unserer Sicht korrekterweise in die vom pU vorgelegten Analysen inkludiert.

Vorstand

Vorsitzende

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

Schriftführer

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

Kassenführer

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

Kongresspräsidenten 2019

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

Kongresspräsident 2018

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

Chirurgie

Dr. Mario Marx, Radebeul

Gynäkologie

Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel

Innere Medizin

Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt am Main

Pathologie

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

Plastische Chirurgie

Prof. Dr. Christoph Heitmann, München

Radiologie (Diagnostik)

Prof. Dr. Ulrich Bick, Berlin

Radioonkologie

Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg

Editor Senologie Zeitschrift

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

Leiter der DAS - kooptiert

Prof. Dr. Michael P. Lux, Paderborn

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Kassel

Prof. Dr. Christoph Andree, Düsseldorf

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

Prof. Dr. Roland Croner, Magdeburg

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin

Prof. Dr. Walter Heindel, Münster

Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel

Frau Hedy Kerek-Bodden, Bonn

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin

Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg

Prof. Dr. Alexandra Resch, Wien, Österreich

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Dr. Toni Vomweg, Koblenz

Prof. Dr. Walter Paul Weber, Basel, Schweiz



Deutsche Gesellschaft für Senologie • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

Vorgeschlagene Änderung:

Postmenopausale Patientinnen der Monarch-II Studie sollte nicht getrennt nach Fragestellung A1 und B1 ausgewertet werden, sondern der Fragestellung B1 zugeordnet werden. Hier überträgt sich das verlängerte progressionsfreie Überleben bei Patientinnen mit viszeraler Metastasierung zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens. Die Kombinationstherapie mit Fulvestrant ist für diese Patientinnen mit einem erheblichen Zusatznutzen verbunden.

Die Stellungnahme wurde von

Herrn Prof. Dr. med. Andreas Hartkopf, Leitung konservative und medikamentöse Onkologie an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen,

verfasst.

Prof. Dr. med. Sara Yvonne Brucker
Vorsitzende der DGS e.V.

Literaturverzeichnis

1. Weide, R, Feiten, S, Friesenhahn, V, Heymanns, J, Kleboth, K, Thomalla, J, van Roye, C and Koppler, H, *Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors*. Springerplus, 2014. **3**: p. 535.
2. Gennari, A, Conte, P, Rosso, R, Orlandini, C and Bruzzi, P, *Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies*. Cancer, 2005. **104**(8): p. 1742-50.
3. Joy, AA, Ghosh, M, Fernandes, R and Clemons, MJ, *Systemic treatment approaches in her2-negative advanced breast cancer-guidance on the guidelines*. Curr Oncol, 2015. **22**(Suppl 1): p. S29-42.

Vorstand

Vorsitzende

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

Schriftführer

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

Kassenführer

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

Kongresspräsidenten 2019

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

Kongresspräsident 2018

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

Chirurgie

Dr. Mario Marx, Radebeul

Gynäkologie

Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel

Innere Medizin

Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt am Main

Pathologie

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

Plastische Chirurgie

Prof. Dr. Christoph Heitmann, München

Radiologie (Diagnostik)

Prof. Dr. Ulrich Bick, Berlin

Radioonkologie

Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg

Editor Senologie Zeitschrift

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

Leiter der DAS - kooptiert

Prof. Dr. Michael P. Lux, Paderborn

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Kassel

Prof. Dr. Christoph Andree, Düsseldorf

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

Prof. Dr. Roland Croner, Magdeburg

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin

Prof. Dr. Walter Heindel, Münster

Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel

Frau Hedy Kerek-Bodden, Bonn

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin

Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg

Prof. Dr. Alexandra Resch, Wien, Österreich

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Dr. Toni Vomweg, Koblenz

Prof. Dr. Walter Paul Weber, Basel, Schweiz



4. Partridge, AH, Rumble, RB, Carey, LA, Come, SE, Davidson, NE, Di Leo, A, Gralow, J, Hortobagyi, GN, Moy, B, Yee, D, Brundage, SB, Danso, MA, Wilcox, M and Smith, IE, *Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline*. J Clin Oncol, 2014. **32**(29): p. 3307-29.
5. *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/>.*
6. Cardoso, F, Costa, A, Senkus, E, Aapro, M, Andre, F, Barrios, CH, Bergh, J, Bhattacharyya, G, Biganzoli, L, Cardoso, MJ, Carey, L, Corneliussen-James, D, Curigliano, G, Dieras, V, El Saghir, N, Eniu, A, Fallowfield, L, Fenech, D, Francis, P, Gelmon, K, Gennari, A, Harbeck, N, Hudis, C, Kaufman, B, Krop, I, Mayer, M, Meijer, H, Mertz, S, Ohno, S, Pagani, O, Papadopoulos, E, Peccatori, F, Penault-Llorca, F, Piccart, MJ, Pierga, JY, Rugo, H, Shockney, L, Sledge, G, Swain, S, Thomssen, C, Tutt, A, Vorobiof, D, Xu, B, Norton, L and Winer, E, *3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3)*. Ann Oncol, 2017. **28**(12): p. 3111.
7. Rugo, HS, Rumble, RB, Macrae, E, Barton, DL, Connolly, HK, Dickler, MN, Fallowfield, L, Fowble, B, Ingle, JN, Jahanzeb, M, Johnston, SR, Korde, LA, Khatcheressian, JL, Mehta, RS, Muss, HB and Burstein, HJ, *Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline*. J Clin Oncol, 2016. **34**(25): p. 3069-103.
8. Cardoso, F, Bischoff, J, Brain, E, Zotano, AG, Luck, HJ, Tjan-Heijnen, VC, Tanner, M and Aapro, M, *A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women*. Cancer Treat Rev, 2013. **39**(5): p. 457-65.
9. Hamilton, E and Infante, JR, *Targeting CDK4/6 in patients with cancer*. Cancer Treat Rev, 2016. **45**: p. 129-38.
10. Finn, RS, Martin, M, Rugo, HS, Jones, S, Im, SA, Gelmon, K, Harbeck, N, Lipatov, ON, Walshe, JM, Moulder, S, Gauthier, E, Lu, DR, Randolph, S, Dieras, V and Slamon, DJ, *Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(20): p. 1925-1936.

Vorstand

Vorsitzende

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

Schriftführer

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

Kassenführer

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

Kongresspräsidenten 2019

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

Kongresspräsident 2018

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

Chirurgie

Dr. Mario Marx, Radebeul

Gynäkologie

Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel

Innere Medizin

Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt am Main

Pathologie

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

Plastische Chirurgie

Prof. Dr. Christoph Heitmann, München

Radiologie (Diagnostik)

Prof. Dr. Ulrich Bick, Berlin

Radioonkologie

Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg

Editor Senologie Zeitschrift

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

Leiter der DAS - kooptiert

Prof. Dr. Michael P. Lux, Paderborn

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Kassel

Prof. Dr. Christoph Andree, Düsseldorf

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

Prof. Dr. Roland Croner, Magdeburg

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin

Prof. Dr. Walter Heindel, Münster

Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel

Frau Hedy Kerek-Bodden, Bonn

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin

Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg

Prof. Dr. Alexandra Resch, Wien, Österreich

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Dr. Toni Vomweg, Koblenz

Prof. Dr. Walter Paul Weber, Basel, Schweiz



11. Turner, NC, Ro, J, Andre, F, Loi, S, Verma, S, Iwata, H, Harbeck, N, Loibl, S, Huang Bartlett, C, Zhang, K, Giorgetti, C, Randolph, S, Koehler, M, Cristofanilli, M and Group, PS, *Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med, 2015. **373**(3): p. 209-19.
12. Hortobagyi, GN, Stemmer, SM, Burris, HA, Yap, YS, Sonke, GS, Paluch-Shimon, S, Campone, M, Blackwell, KL, Andre, F, Winer, EP, Janni, W, Verma, S, Conte, P, Arteaga, CL, Cameron, DA, Petrakova, K, Hart, LL, Villanueva, C, Chan, A, Jakobsen, E, Nusch, A, Burdaeva, O, Grischke, EM, Alba, E, Wist, E, Marschner, N, Favret, AM, Yardley, D, Bachelot, T, Tseng, LM, Blau, S, Xuan, F, Souami, F, Miller, M, Germa, C, Hirawat, S and O'Shaughnessy, J, *Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(18): p. 1738-1748.
13. Goetz, MP, Toi, M, Campone, M, Sohn, J, Paluch-Shimon, S, Huober, J, Park, IH, Tredan, O, Chen, SC, Manso, L, Freedman, OC, Garnica Jaliffe, G, Forrester, T, Frenzel, M, Barriga, S, Smith, IC, Bourayou, N and Di Leo, A, *MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer*. J Clin Oncol, 2017. **35**(32): p. 3638-3646.
14. Taylor, CW, Green, S, Dalton, WS, Martino, S, Rector, D, Ingle, JN, Robert, NJ, Budd, GT, Paradelo, JC, Natale, RB, Bearden, JD, Mailliard, JA and Osborne, CK, *Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study*. J Clin Oncol, 1998. **16**(3): p. 994-9.
15. AstraZeneca, *Fachinformation Zoladex® (Goserelin) 3,6 mg Implantat. Stand April 2015*.
16. Hartkopf, AD, Huober, J, Volz, B, Nabieva, N, Taran, FA, Schwitulla, J, Overkamp, F, Kolberg, HC, Hadji, P, Tesch, H, Haberle, L, Ettl, J, Lux, MP, Luftner, D, Wallwiener, M, Muller, V, Beckmann, MW, Belleville, E, Wimberger, P, Hielscher, C, Geberth, M, Fersis, N, Abenhardt, W, Kurbacher, C, Wuerstlein, R, Thomssen, C, Untch, M, Fasching, PA, Janni, W, Fehm, TN, Wallwiener, D, Brucker, SY and Schneeweiss, A, *Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry*. Breast, 2018. **37**: p. 42-51.
17. *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer - Version 1. 2018*.

Vorstand

Vorsitzende

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

Schriftführer

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

Kassenführer

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

Kongresspräsidenten 2019

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

Kongresspräsident 2018

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

Chirurgie

Dr. Mario Marx, Radebeul

Gynäkologie

Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel

Innere Medizin

Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt am Main

Pathologie

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

Plastische Chirurgie

Prof. Dr. Christoph Heitmann, München

Radiologie (Diagnostik)

Prof. Dr. Ulrich Bick, Berlin

Radioonkologie

Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg

Editor Senologie Zeitschrift

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

Leiter der DAS - kooptiert

Prof. Dr. Michael P. Lux, Paderborn

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Kassel

Prof. Dr. Christoph Andree, Düsseldorf

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

Prof. Dr. Roland Croner, Magdeburg

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin

Prof. Dr. Walter Heindel, Münster

Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel

Frau Hedy Kerek-Bodden, Bonn

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin

Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg

Prof. Dr. Alexandra Resch, Wien, Österreich

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Dr. Toni Vomweg, Koblenz

Prof. Dr. Walter Paul Weber, Basel, Schweiz



18. Muller, V, Nabieva, N, Haberle, L, Taran, FA, Hartkopf, AD, Volz, B, Overkamp, F, Brandl, AL, Kolberg, HC, Hadji, P, Tesch, H, Ettl, J, Lux, MP, Luftner, D, Belleville, E, Fasching, PA, Janni, W, Beckmann, MW, Wimberger, P, Hielscher, C, Fehm, TN, Brucker, SY, Wallwiener, D, Schneeweiss, A and Wallwiener, M, *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.
19. Fasching, PA, Esteva, FJ, Pivot, X, Nusch, A, Beck, JT, Chan, A, Gunatilaka, AP, Wang, Y, Lanoue, B, Chandiwana, D and Neven, P, *Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3*. ESMO Jahrestagung, 2018.
20. Schnipper, LE, Davidson, NE, Wollins, DS, Blayney, DW, Dicker, AP, Ganz, PA, Hoverman, JR, Langdon, R, Lyman, GH, Meropol, NJ, Mulvey, T, Newcomer, L, Peppercorn, J, Polite, B, Raghavan, D, Rossi, G, Saltz, L, Schrag, D, Smith, TJ, Yu, PP, Hudis, CA, Vose, JM and Schilsky, RL, *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.
21. Cherny, NI, Sullivan, R, Dafni, U, Kerst, JM, Sobrero, A, Zielinski, C, De Vries, EGE and Piccart, MJ, *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.
22. Sledge, GW, Jr., Toi, M, Neven, P, Sohn, J, Inoue, K, Pivot, X, Burdaeva, O, Okera, M, Masuda, N, Kaufman, PA, Koh, H, Grischke, EM, Frenzel, M, Lin, Y, Barriga, S, Smith, IC, Bourayou, N and Llombart-Cussac, A, *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.
23. Lilly, *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Palbociclib (IBRANCE®) - Modul 1 - Stand: 26.10.2018*.
24. Harbeck, N, Vázquez, RV, Franke, F, Babu, G, Wheatley-Price, P, Im, Y-H, Altundag, K, Lanoue, B, Alam, J, Chandiwana, D and Colleoni, M, *Ribociclib + tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 patient-reported outcomes*. ESMO Jahrestagung, 2018.

Vorstand

Vorsitzende

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

Schriftführer

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

Kassenführer

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

Kongresspräsidenten 2019

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

Kongresspräsident 2018

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

Chirurgie

Dr. Mario Marx, Radebeul

Gynäkologie

Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel

Innere Medizin

Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt am Main

Pathologie

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

Plastische Chirurgie

Prof. Dr. Christoph Heitmann, München

Radiologie (Diagnostik)

Prof. Dr. Ulrich Bick, Berlin

Radioonkologie

Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg

Editor Senologie Zeitschrift

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

Leiter der DAS - kooptiert

Prof. Dr. Michael P. Lux, Paderborn

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Kassel

Prof. Dr. Christoph Andree, Düsseldorf

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

Prof. Dr. Roland Croner, Magdeburg

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin

Prof. Dr. Walter Heindel, Münster

Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel

Frau Hedy Kerek-Bodden, Bonn

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin

Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg

Prof. Dr. Alexandra Resch, Wien, Österreich

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Dr. Toni Vomweg, Koblenz

Prof. Dr. Walter Paul Weber, Basel, Schweiz