

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

Datum	02. Juli. 2020
Stellungnahme zu	Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

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 (DGS)*

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 10.06.2020 „Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant)“ 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) zum Einsatz [4, 5].</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 Tumorproliferation [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 sehr ähnlichen Ergebnissen und vor allem auch keine andere Substanz</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die in dieser Situation 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 (Laborveränderungen die durch ein simples Therapie-Management gut beherrschbar sind) 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 Abemaciclib im Vergleich zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG daher nicht nachvollziehen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
--	<p><i>Die Studienpopulation wird in Teilpopulationen zerlegt. Hierdurch geht der signifikante Unterschied hinsichtlich einer Verbesserung des Gesamtüberlebens zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant in den Subgruppen A1 und B2 verloren.</i></p> <p>Die getrennte Auswertung der Teilpopulationen A1, B1 und B2 folgt rein formalen Kriterien und entspricht weder der Biologie der Erkrankung noch der Behandlungsrealität. Im Gegensatz hierzu orientiert sich die MONARCH-II Studie an der klinischen Praxis und untersucht ein homogenes Kollektiv aus Patientinnen, die eine Resistenz gegenüber einer vorangegangenen endokrinen Therapie entwickelt haben. Die Teilpopulation A besteht daher nicht (wie vom G-BA formuliert) aus Patientin die eine initiale endokrine Therapie erhalten, sondern umfasst aufgrund der besonderen Einschlusskriterien der MONARCH-II Studie nur Patientinnen, die</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter adjuvanter endokriner Therapie progredient waren oder innerhalb kurzer Zeit nach Ende der adjuvanten Therapie (< 12 Monate) eine Metastasierung oder ein lokal fortgeschrittenes Rezidiv entwickelt haben. Diese Patienten haben (im Gegensatz zu de-novo metastasierten Patientinnen oder Patientinnen bei denen die adjuvante endokrine Therapie mehrere Jahre zurückliegt) eine ähnliche Prognose wie Patientinnen, die zu Beginn der vorangegangenen endokrinen Therapie bereits metastasiert bzw. lokal fortgeschritten waren (hier als B1/B2 bezeichnet) und werden <i>in praxi</i> auch gleichermaßen behandelt: sie erhalten als endokrinen Kombinationspartner nicht erneut einen Aromataseinhibitor sondern, der Standardtherapie in der MONARCH-II Studie entsprechend, Fulvestrant. Da sich Metastasen bei Hormonrezeptor-positiven /HER2-negativen Patientinnen über einen langen Zeitraum entwickeln, ist zudem davon auszugehen, dass bei einem Großteil dieser Patientinnen bereits zum Zeitpunkt der vermeintlich adjuvanten Therapie Metastasen vorlagen.</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ebenso ist die Zerlegung der Studienpopulation in prä- und postmenopausale Patientinnen nicht sinnvoll. Im Rahmen der MONARCH-II Studie erfolgte bei prämenopausalen Frauen eine zusätzliche Therapie mit einem Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) Agonisten. Prämenopausale Frauen werden durch diese Therapie genauso wie durch eine chirurgische Entfernung der Eierstöcke klinisch und biologisch in einen postmenopausalen Zustand überführt [18]. Das massive Absinken des Serum-Östradiols bedingt vergleichbare Symptome einer Menopause wie Hitzewallungen, Schwitzen, Abnahme der Knochendichte und Amenorrhö [19]. In der klinischen Praxis wird hinsichtlich einer endokrin-basierten Therapie daher nicht zwischen prä- und postmenopausalen Frauen unterschieden: prämenopausale Frauen erhalten ein GnRH-Analogon und werden äquivalent wie postmenopausale Frauen behandelt.</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es besteht eine Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen für das Gesamtüberleben zwischen den hier vorliegenden Teilpopulationen A1, B1 und B2 sowie der Gesamtpopulation. Die Werte entsprechen zudem denjenigen aus anderen Studien zum Einsatz von CDK4/6 Inhibitoren im vorliegenden Indikationsgebiet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Postmenopausale Patientinnen, die den Einschlusskriterien der MONARCH-II Studie entsprechen, sollten nicht getrennt nach Fragestellung A1, B1 und B2 ausgewertet werden. Da sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant zeigt, ist die Kombinationstherapie für Patientinnen, die den Einschlusskriterien der MONARCH-II Studie entsprechen, mit einem erheblichen Zusatznutzen verbunden.</p>	

Stellungnehmer: *Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	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 (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Oncology (ESMO) als klinisch relevanter Endpunkt angesehen [21, 22]. Im Rahmen der MONARCH-II Studie konnte durch die Hinzunahme von Abemaciclib zur endokrinen Therapie nahezu eine Verdoppelung des progressionsfreien Überlebens erreicht werden [12]. Wesentlich in diesem Zusammenhang ist, dass keine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingetreten ist. Die mutmaßliche Verschlechterung der Lebensqualität, die sich durch den früheren Progress im Vergleichsarm ergibt, wurde im Rahmen der MONARCH-II Studie leider nicht erfasst, ist aber ein wichtiger Grund für die Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreie Überleben [19, 20]. Zudem konnte die Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie durch den Einsatz von Abemaciclib 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 (DGS)*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie sind wesentliche patientenrelevante Endpunkte und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Cardoso, F, Senkus, E, Costa, A, Papadopoulos, E, Aapro, M, Andre, F, Harbeck, N, Aguilar Lopez, B, Barrios, CH, Bergh, J, Biganzoli, L, Boers-Doets, CB, Cardoso, MJ, Carey, LA, Cortes, J, Curigliano, G, Dieras, V, El Saghir, NS, Eniu, A, Fallowfield, L, Francis, PA, Gelmon, K, Johnston, SRD, Kaufman, B, Koppikar, S, Krop, IE, Mayer, M, Nakigudde, G, Offersen, BV, Ohno, S, Pagani, O, Paluch-Shimon, S, Penault-Llorca, F, Prat, A, Rugo, HS, Sledge, GW, Spence, D, Thomssen, C, Vorobiof, DA, Xu, B, Norton, L and Winer, EP, *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, 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.
4. *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. 2020.*

5. Thill, M, Jackisch, C, Janni, W, Muller, V, Albert, US, Bauerfeind, I, Blohmer, J, Budach, W, Dall, P, Diel, I, Fasching, PA, Fehm, T, Friedrich, M, Gerber, B, Hanf, V, Harbeck, N, Huober, J, Kolberg-Liedtke, C, Kreipe, HH, Krug, D, Kuhn, T, Kummel, S, Loibl, S, Luftner, D, Lux, MP, Maass, N, Mobus, V, Muller-Schimpfle, M, Mundhenke, C, Nitz, U, Rhiem, K, Rody, A, Schmidt, M, Schneeweiss, A, Schutz, F, Sinn, HP, Solbach, C, Solomayer, EF, Stickeler, E, Thomssen, C, Untch, M, Wenz, F, Witzel, I, Wockel, A and Ditsch, N, *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, 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.
7. Hamilton, E and Infante, JR, *Targeting CDK4/6 in patients with cancer*. Cancer Treat Rev, 2016. **45**: p. 129-38.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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 Lombart-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.
13. Slamon, DJ, Neven, P, Chia, S, Fasching, PA, De Laurentiis, M, Im, SA, Petrakova, K, Bianchi, GV, Esteva, FJ, Martin, M, Nusch, A, Sonke, GS, De la Cruz-Merino, L, Beck, JT, Pivot, X, Vidam, G, Wang, Y, Rodriguez Lorenc, K, Miller, M, Taran, T and Jerusalem, G, *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, Im, SA, Colleoni, M, Franke, F, Bardia, A, Harbeck, N, Hurvitz, SA, Chow, L, Sohn, J, Lee, KS, Campos-Gomez, S, Villanueva Vazquez, R, Jung, KH, Babu, KG, Wheatley-Price, P, De Laurentiis, M, Im, YH, Kuemmel, S, El-Saghir, N, Liu, MC, Carlson, G, Hughes, G, Diaz-Padilla, I, Germa, C, Hirawat, S and Lu, YS, *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. Im, SA, Lu, YS, Bardia, A, Harbeck, N, Colleoni, M, Franke, F, Chow, L, Sohn, J, Lee, KS, Campos-Gomez, S, Villanueva-Vazquez, R, Jung, KH, Chakravarty, A, Hughes, G, Gounaris, I, Rodriguez-Lorenc, K, Taran, T, Hurvitz, S and Tripathy, D, *Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2019. **381**(4): p. 307-316.
16. Turner, NC, Slamon, DJ, Ro, J, Bondarenko, I, Im, SA, Masuda, N, Colleoni, M, DeMichele, A, Loi, S, Verma, S, Iwata, H, Harbeck, N, Loibl, S, Andre, F, Puyana Theall, K, Huang, X, Giorgetti, C, Huang Bartlett, C and Cristofanilli, M, *Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(20): p. 1926-1936.
17. 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, Conte, P, Lu, Y, Barriga, S, Hurt, K, Frenzel, M, Johnston, S and Llombart-Cussac, A, *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.
18. Slamon, DJ, Neven, P, Chia, S, Fasching, PA, De Laurentiis, M, Im, SA, Petrakova, K, Bianchi, GV, Esteva, FJ, Martin, M, Nusch, A, Sonke, GS, De la Cruz-Merino, L, Beck, JT, Pivot, X, Sondhi, M, Wang, Y, Chakravarty, A, Rodriguez-Lorenc, K, Taran, T and Jerusalem, G, *Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2020. **382**(6): p. 514-524.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.

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 Gil-Gil, M, 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).