



20. Januar 2019

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) zu Palbociclib/Ibrance, 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 bei Frauen in der Postmenopause Aromataseinhibitoren (Anastrozol, Letrozol und Exemestan) sowie selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (Tamoxifen) bzw. Down-Regulatoren (Fulvestrant) zum Einsatz [4-7]. Jedoch entwickeln die meisten Patientinnen 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 empfohlen und ist daher mittlerweile klinischer Standard [4-7].

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



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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

S. 6: Relevanz der vom pU herangezogenen Studienergebnisse (Fragestellung B1)

„Fulvestrant ist in der Monotherapie für postmenopausale Frauen nur nach einer Antiöstrogentherapie zugelassen. Ein Einschlusskriterium der PALOMA-3-Studie war jedoch, dass postmenopausale Frauen eine Vortherapie mit Aromatasehemmer erhalten haben mussten. Fulvestrant ist daher für mit Aromatasehemmer vorbehandelte postmenopausale Frauen im Vergleichsarm der PALMOA-3-Studie keine zugelassene Therapie und somit keine zweckmäßige Vergleichstherapie.“

Anmerkung: Zum Zeitpunkt der Zulassung von Fulvestrant wurde als endokrine Erstlinientherapie vor allem Tamoxifen eingesetzt. Daher bezieht sich der Zulassungstext von Fulvestrant auf eine antiöstrogene Vorbehandlung. Mittlerweile hat sich allerdings herausgestellt, dass Aromatasehemmer einer Therapie mit Tamoxifen in der Postmenopause überlegen sind [14]. Die Behandlung mit einem Aromataseinhibitor in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom ist bei postmenopausalen Frauen die am häufigsten eingesetzte endokrine Therapie in Deutschland [15]. Wie Eingangs geschildert, entwickeln die meisten Patientinnen im Verlauf der endokrinen Erstlinien-Therapie eine endokrine Resistenz [8]. Neben einer Überaktivierung der Cyclin-Abhängigen Kinasen sind aktivierende Mutationen des Östrogenrezeptors (ESR1 – Mutationen) wesentlicher Resistenz-Mechanismus [16]. Fulvestrant ist als selektiver Östrogenrezeptor Down-Regulator in der Lage, die hieraus resultierende gesteigerte Tumorzellproliferation durch Herunterregulierung des konstitutiv aktiven Östrogenrezeptors zu unterbinden [17]. Entsprechend heißt es auf Seite 210 der aktuellen S3-Leitlinie „Eine Behandlung mit Fulvestrant sollte insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer erfolgen“ [5]. Die Sequenz Aromataseinhibitor gefolgt von Fulvestrant ist daher in Deutschland eine regelhaft eingesetzte endokrine Therapiereihenfolge [15]. Die Nicht-Anerkennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG widerspricht der klinischen Behandlungsrealität.

Vorgeschlagene Änderung:

Fulvestrant ist im Vergleichsarm der PALMOA-3-Studie

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



zweckmäßige Vergleichstherapie für mit Aromatasehemmer vorbehandelte postmenopausale Frauen.

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

„Zudem ist Fulvestrant in der Monotherapie nur für mit Antiöstrogentherapie vorbehandelte postmenopausale Frauen zu-gelassen, nicht jedoch für prä- oder perimenopausale Frauen. Insgesamt stellt Fulvestrant allein somit keine zweckmäßige Vergleichstherapie für die vom pU präsentierte Patientenpopulation dar.“

Anmerkung: Wie vom G-GBA vorausgesetzt erfolgte im Rahmen der PALMOA-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 [18]. Das massive Absinken des Serum-Östradiols bedingt vergleichbare Symptome einer Menopause wie Hitzewallungen, Schwitzen, Abnahme der Knochendichte und Amenorrhö [19]. Aus diesen Gründen wird die Kombination Fulvestrant + GnRH-Analogon als Zweitlinientherapie auch bei prämenopausalen Frauen von der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen (S. 209) und regelhaft eingesetzt [5, 15].

Vorgeschlagene Änderung:

Fulvestrant in Kombination mit einem GnRH-Analogon stellt eine zweckmäßige Vergleichstherapie für prämenopausale Frauen dar.

S. 50: Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt

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 Symptombefreiheit neben dem Erhalt der Lebensqualität, das primäre Behandlungsziel welches auch von S3-Leitlinien und AGO-Empfehlungen so formuliert wird [5, 20]. Mit einer Krankheitsprogression verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten, sei es durch zunehmend toxischere Therapien oder durch krankheitsbedingte Symptome [21, 22].

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

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



angesehen [23, 24]. Im Rahmen der PALOMA-III Studie konnte durch die Hinzunahme von Palbociclib zu Fulvestrant eine Verdoppelung des Progressionsfreien Überlebens erreicht werden [11]. Wesentlich ist in diesem Zusammenhang die gute Lebensqualität verbunden mit einem gut behandelbaren Nebenwirkungsspektrum.

Zudem führte die Verbesserung des Progressionsfreien Überlebens nicht zu einer Verkürzung desselben im Rahmen der nächsten Therapielinie [25]. Durch die Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens konnte zudem die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie signifikant verzögert werden [25]. Aus unserer klinischen Erfahrung muss ganz klar gesagt werden, dass eine Chemotherapie im Vergleich zu einer oralen Therapie, bestehend aus CDK4/6-Inhibitor und endokriner Therapie, eine erhebliche Zunahme an Nebenwirkungen bzw. einen deutlichen Verlust an Lebensqualität bedeutet. Ungeachtet dessen führt der G-BA in seinen Tragenden Gründen zur Erstbewertung von Palbociclib an, dass eine Verzögerung der Chemotherapie nur für Patientin relevant sei, die bisher noch keine Chemotherapie erhalten haben [26]. Aus Sicht der Patientin bedeutet aber jede neue Chemotherapie eine erneute Einschränkung der Lebensqualität. Viele Nebenwirkungen, wie beispielsweise die Polyneuropathie oder Kardiotoxizität, kumulieren zudem von Chemotherapie zu Chemotherapie [27, 28]. Daher ist nicht nur die Zeit bis zur ersten sondern genauso die Zeit bis zu jeder weiteren Chemotherapie ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt.

Vorgeschlagene Änderung:

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

S. 26: Gesamtüberleben

„Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.“

Das IQWiG unterscheidet entsprechend den Vorgaben des G-BA bei der Nutzenbewertung vom 01.10.2018 zwei Fragestellungen (B1 und B2) in Abhängigkeit des Menopausenstatus. Ungeachtet dessen bewertet das IQWiG die patientenrelevanten Endpunkte der Gesamtpopulation der PALOMA-III Studie und kommt daher zu dem Schluss, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sei nicht vorhanden. Für die Fragestellung B1 (postmenopausale Patientinnen) zeigt sich jedoch eine statistisch signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von 27,1

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

[22,8; 32,1] auf 34,8 [28,8; 40,1] Monate mit einer HR von 0,76 [0,57; 0,98] und einem p-Wert von 0,0335 [29]. Vor dem Hintergrund, dass es sich beim Gesamtüberleben nicht um den primären Studienendpunkt handelt und die Paloma-III Studie daher gar nicht dafür ausgelegt, war einen Unterschied im Gesamtüberleben aufzuzeigen, bedeuten diese Ergebnisse, dass sich die hochsignifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens letztendlich auch in eine Verbesserung der Mortalität überträgt.

Vorgeschlagene Änderung:

Die Hinzunahme von Palbociclib zu Fulvestrant führt bei postmenopausalen Frauen zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens. Die Kombinationstherapie ist daher in Bezug auf die Fragestellung B1 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.

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



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.
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 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL*, <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, Paganì, 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.

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



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.
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. Mauri, D, Pavlidis, N, Polyzos, NP and Ioannidis, JP, *Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2006. 98(18): p. 1285-91.
15. 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, Müller, 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.

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



16. Jeselsohn, R, Buchwalter, G, De Angelis, C, Brown, M and Schiff, R, *ESR1 mutations-a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer*. Nat Rev Clin Oncol, 2015. 12(10): p. 573-83.
17. Fribbens, C, O'Leary, B, Kilburn, L, Hrebien, S, Garcia-Murillas, I, Beaney, M, Cristofanilli, M, Andre, F, Loi, S, Loibl, S, Jiang, J, Bartlett, CH, Koehler, M, Dowsett, M, Bliss, JM, Johnston, SR and Turner, NC, *Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer*. J Clin Oncol, 2016. 34(25): p. 2961-8.
18. 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.
19. AstraZeneca, *Fachinformation Zoladex® (Goserelin) 3,6 mg Implantat*. Stand April 2015.
20. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer - Version 1. 2018*.
21. 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.
22. 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.
23. 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.

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



24. 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.
25. 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.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Palbociclib [online]*. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf, 2017. Zugriff: 15.01.2019.
27. Cioroiu, C and Weimer, LH, *Update on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy*. Current Neurology and Neuroscience Reports, 2017. 17(6).
28. Payne, DL and Nohria, A, *Prevention of Chemotherapy Induced Cardiomyopathy*. Curr Heart Fail Rep, 2017. 14(5): p. 398-403.
29. Pfizer, *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Palbociclib (IBRANCE®) - Modul 1 - Stand: 28.09.2018*.

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