

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

6. Mai 2019

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Ribociclib (neues Anwendungsgebiet,
Kombination mit Fulvestrant,
Behandlung prä-/perimenopausaler Patientinnen)
veröffentlicht am 15. April 2019
Vorgangsnummer 2019-01-15-D-430
IQWiG Bericht Nr. 752**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ribociclib (Kisqali®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Ribociclib (Kisqali®) ist das zweite Verfahren zu diesem Arzneimittel in der Therapie von Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativen Mammakarzinoms. Ribociclib wurde bereits bewertet in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor. Die Zulassung wurde jetzt auf die Kombination mit Fulvestrant und auf die Behandlung prä-/perimenopausaler Patientinnen erweitert. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Therapie-status	Menopausen-status	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Erstlinie	postmenopausal	Anastrozol, Letrozol, Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen	beträchtlich	hoch	nicht belegt	-
	prä-/perimenopausal	Tamoxifen plus Ausschaltung der Ovarialfunktion	beträchtlich	hoch	geringer als ZVT	Hinweis
Zweitlinie	Postmenopausal	Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Exemestan + Everolimus, Fulvestrant oder Tamoxifen	beträchtlich	hoch	nicht belegt	-
	prä-/perimenopausal	Endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes	beträchtlich	hoch	geringer als ZVT	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Bildung von Subgruppen auf der Basis des Menopausenstatus und die Differenzierung zwischen Erst- und Zweitlinientherapie ist biologisch und medizinisch nur schlecht begründbar:
 - Funktionell ist die große Mehrzahl der jungen Patientinnen postmenopausal.
 - Bei Einsatz derselben Arzneimittel ist ein Rezidiv unter adjuvanter endokriner Therapie biologisch nicht wesentlich anders als ein Rezidiv unter endokriner Therapie in der initialen, metastasierten Phase zu bewerten.
- Bei der ZVT der prä-/perimenopausalen Patientinnen fehlen die Aromatasehemmer.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Fulvestrant + Ribociclib vs Fulvestrant bei den postmenopausalen Patientinnen ist MONALEESA-3. In dieser Studie führt Fulvestrant + Ribociclib zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Bei PRO und Lebensqualität zeigen sich keine Unterschiede.
- Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Aromatasehemmer/Tamoxifen (AI/Tam) + Ribociclib vs AI/Tam bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen ist MONALEESA-7. In dieser Studie führt Ribociclib + AI/Tam zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Verzögerung der Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome.
- Die Rate schwerer Therapie-assoziiertes Neutropenien unter Ribociclib liegt bei 50-60%, die Rate febriler Neutropenien bei etwa 1%. Die unter Ribociclib beobachtete Verlängerung der QT-Zeit im EKG führt bisher nicht zu einer erhöhten Rate kardialer Komplikationen.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Ribociclib in der Erstlinientherapie den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)), ohne Berücksichtigung der bisher nicht publizierten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

Ribociclib führt in beiden Zulassungsstudien zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Dieses Ergebnis ist in dieser Ausprägung patientenrelevant, in Kombination mit Fulvestrant

auch mit einer Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome assoziiert. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch Ribociclib in Kombination mit AI/Tam bedarf längerer Nachbeobachtungszeiten.

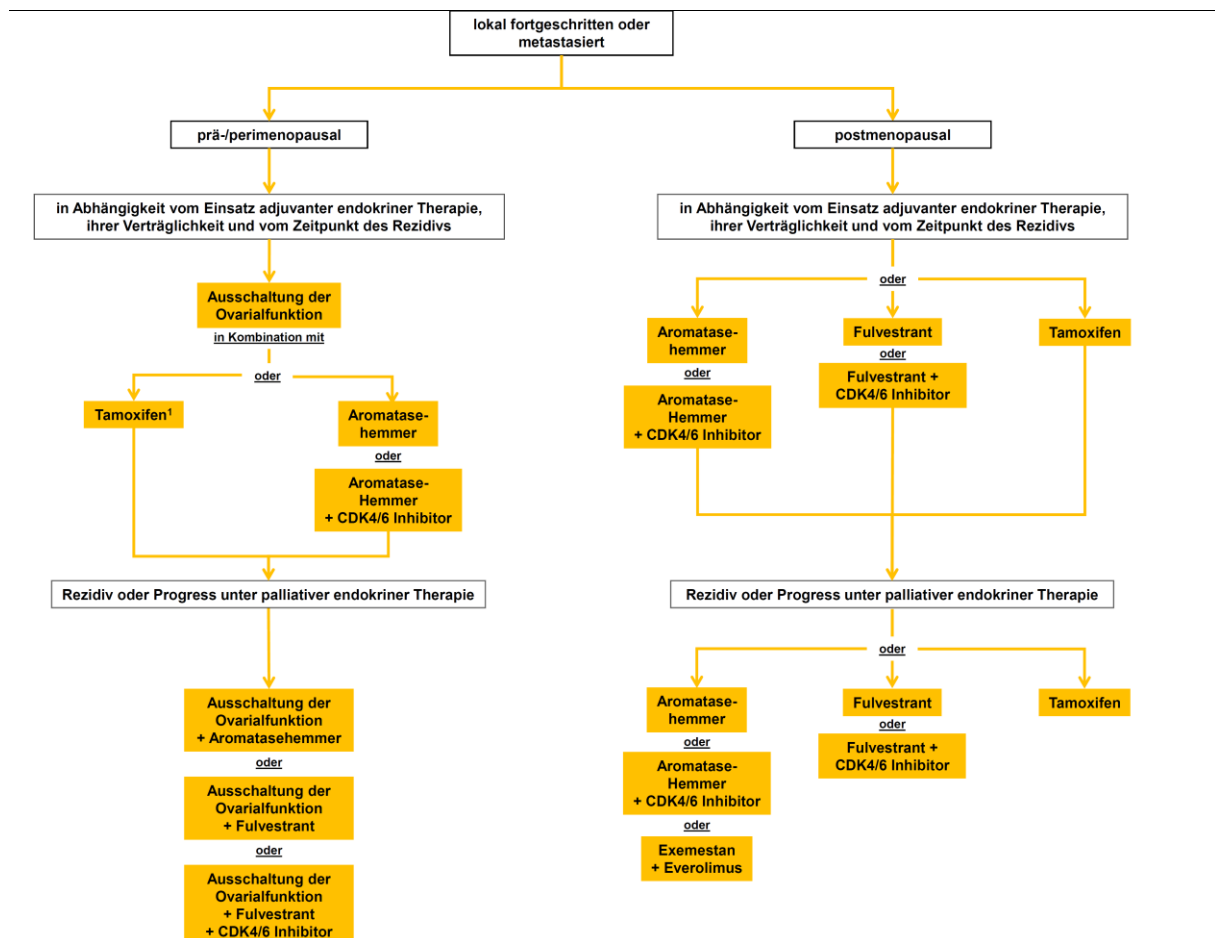
2. Einleitung

Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2014 auf 75.200/Jahr geschätzt [1]. Das Mammakarzinom macht 31,3% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren. Entscheidend für Prognose und Therapie sind die Ausbreitung der Erkrankung und die Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in vier molekulare Subtypen. Die Therapie im metastasierten Stadium orientiert sich an der Biologie der Erkrankung, Komorbidität, der Vortherapie und den Wünschen der Patientin [2, 3, 4, 5].

3. Stand des Wissens

Die aktuellen Empfehlungen der DGHO zur Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem und metastasiertem Mammakarzinom sind in Abbildung 1 dargestellt [4].

Abbildung 1: Algorithmus für die endokrine Therapie bei HR positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom [4]



¹Tamoxifen ggf. als Monotherapie;

Im Vergleich zur Chemotherapie sind die Nebenwirkungen der endokrinen Therapie meistens geringer. Bei HER2-positivem Karzinom wird die endokrine Therapie in Kombination mit einer anti-HER2-Therapie durchgeführt. Die endokrine Therapie bei Fernmetastasen wird bis zum Progress fortgeführt.

Formal wird im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium zwischen Erst- und Zweitlinientherapie unterschieden. Diese Unterscheidung ist formalistisch. Die Mechanismen endokriner Resistenz sind nicht unterschiedlich beim Einsatz langjähriger endokriner Therapie in der adjuvanten oder der initialen palliativen Situation. Auch die Wahl der sog. Zweitlinientherapie bei Rezidiv oder Progress unter endokriner Therapie ist abhängig vom vorherigen Einsatz dieser Substanzen, vom Zeitpunkt des Rezidivs und von der Verträglichkeit.

Eine Erweiterung der endokrinen Therapieoptionen erfolgte in den letzten Jahren durch die Kombination von antihormonell wirksamen Arzneimitteln mit Substanzen, die gezielt Signalübertragungswege in den Tumorzellen hemmen. Dazu gehört neben dem mTOR-Inhibitor Everolimus die Substanzklasse der CDK4/6-Inhibitoren. CDK4 und CDK6 gehören zur Familie der Serin-Threonin-Kinasen und spielen eine wichtige Rolle in der Regulation des Zellzyklus. Die Interaktion von Cyclin mit CDK4 und CDK6 fördert über die Hyperphosphorylierung des Retinoblastom-Genproduktes den Übergang aus der G1- in die S-Phase des Zellzyklus. Alterationen im CyclinD-CDK4/6-Rb-Signalübertragungsweg sind häufig mit endokriner Resistenz beim HR-positivem Mammakarzinom assoziiert. Die aktuellen Daten aus klinischen Studien zur Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren in Kombination mit Aromatasehemmern sind in [Tabelle 2](#), in Kombination mit Fulvestrant in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: CDK4/6 Inhibitoren in Kombination mit Aromatasehemmern in der endokrinen Therapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Finn, 2016 [6] Dossier AM-NOG	ER+/HER2-, post-menopausal	Letrozol	Letrozol + Palbociclib	666	34,7 vs 42,1 p = 0,004	14,5 vs 27,6 ⁶ 0,57 ⁷ p < 0,0001	
Hortobagyi, 2016 [7] Dossier AM-NOG	ER+, HER2-, post-menopausal	Letrozol	Letrozol + Ribociclib	668	37,1 vs 52,7	16,0 vs 25,3 0,57 p < 0,001	33,0 vs n.e. ⁸ 0,75 p = 0,059
Goetz, 2017 [8], Dossier AM-NOG	ER+/HER2-, post-menopausal	Letrozol/ Anastrozol	Letrozol/ Anastrozol + Abemaciclib	493	37,0 vs 49,7 p = 0,005	14,8 vs 28,2 0,54 p < 0,001	n.e. vs n.e. 1,07 n. s. ⁹
Tripathy, 2018 [9], Dossier AM-NOG	ER+/HER2-, prä-/peri-menopausal	Goserelin + Aromatasehemmer/ Tamoxifen (AI/Tam)	Goserelin + AI/Tam + Ribociclib	672	29,7 vs 40,9 p = 0,002	13,0 vs 23,8 0,55 p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,92 n. s. ⁹

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant; ⁹ n. e. - nicht erreicht;

Tabelle 3: CDK4/6 Inhibitoren in Kombination mit Fulvestrant in der endokrinen Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Cristofanilli 2016 [10], Turner 2018 [11] Dossier	ER+, HER2-, postmeno- pausal	Fulvestrant	Fulvestrant + Palbociclib	413		3,7 vs 9,2 ⁶ 0,41 ⁷ p < 0,0001	27,1 vs 34,8 0,76 p = 0,0335
Cristofanilli 2016 [10], Turner 2018 [11] Dossier	ER+, HER2-, prä-/peri- menopausal	Fulvestrant	Fulvestrant / Goserelin + Palbociclib	108		5,6 vs 9,5 0,44 p = 0,0123	38,0 vs 38,0 1,20 n. s. ⁸
Slamon, 2018 [12] Dossier	ER+, HER2-, post- menopausal	Fulvestrant	Fulvestrant + Ribociclib	726	28,7 vs 40,9	12,8 vs 20,5 0,59 p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,67 p = 0,03
Sledge, 2018 [13]	ER+, HER2-	Fulvestrant	Fulvestrant + Abemaciclib	669	21,3 vs 48,1	9,3 vs 16,4 0,553 p < 0,001	

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;

Zugelassen von der EMA wurden bisher (in alphabetischer Reihenfolge): Abemaciclib, Palbociclib und Ribociclib. Ribociclib wurde im September 2017 von der EU für die Kombinationstherapie mit Aromatasehemmern zugelassen. Im Dezember 2018 erfolgte die Erweiterung auf die Kombination mit Fulvestrant und die Therapie von prä- und perimenopausalen Patientinnen.

4. Dossier und Bewertung von Ribociclib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie folgen den Zulassungsbestimmungen und weitgehend den Empfehlungen der Fachgesellschaften [2-5].

Ein inhaltlicher Fehler ist bei der Bestimmung der ZVT bei den prä- und perimenopausalen Patientinnen passiert (Subgruppe A2). Hier sind Aromatasehemmer in Kombination mit GnRH-Analoga indiziert, insbesondere nach adjuvanter Therapie mit Tamoxifen. Dies ist durch die Zulassung abgedeckt bei:

- Letrozol: Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden.

- Exemestan: Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung.

4. 2. Studien

Grundlagen der frühen Nutzenbewertung sind diese Studien:

- Kombination mit Fulvestrant: MONALEESA-3, Datenschnitt vom 3. November 2017
- prä-/perimenopausale Patientinnen, Kombination von GnRH-Analoga mit Aromatasehemmern oder Tamoxifen: MONALEESA-7, Datenschnitt vom 20. August 2017. Die Wahl der endokrinen Therapie reflektiert unsere Anmerkung in Kapitel 4.1.:
 - o Tamoxifen in Kombination mit GnRH-Analoga: 26,9%
 - o Aromatasehemmer (Anastrozol/Letrozol) in Kombination mit GnRH-Analoga: 73,1%

Beide Phase-III-Studien sind multizentrisch, international, Placebo-kontrolliert. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9, 12].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudien.

- Kombination mit Fulvestrant: Die Auswertung mit Datenschnitt vom November 2017 zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,67 und einem p-Wert von 0,03. Der Median der Überlebenszeit wurde in beiden Armen nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 24 Monaten liegt im Ribociclib-Arm bei 80,4 vs 72,1% im Kontrollarm. Die Rate von Ereignissen ist mit 14,5% im Verum- und mit 20,7% im Placebo-Arm niedrig.
- prä-/perimenopausale Patientinnen, GnRH-Analoga in Kombination mit Aromatasehemmern oder Tamoxifen: Die Auswertung mit Datenschnitt vom August zeigt keinen Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Die Rate von Ereignissen ist mit 12,8% im Verum- und mit 13,6% im Placebo-Arm relativ niedrig. Im Dossier fehlt eine getrennte Analyse für Tamoxifen und Aromatasehemmer.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien.

- Kombination mit Fulvestrant: Ribociclib führt zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,59 und einem Median von 7,7 Monaten.
- prä-/perimenopausale Patientinnen, GnRH-Analoga in Kombination mit Aromatasehemmern oder Tamoxifen: Ribociclib führt zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,55 und einem Median von 10,8 Monaten.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden folgendermaßen erhoben und ausgewertet:

- Kombination mit Fulvestrant: Erhebung mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und BPI-SF sowie der visuellen Analogskala EQ-5D. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.
- prä-/perimenopausale Patientinnen, GnRH-Analoga in Kombination mit Aromatasehemmern oder Tamoxifen: Erhebung mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-BR23 sowie der visuellen Analogskala EQ-5D erhoben. Hier zeigten sich Unterschiede zugunsten von Ribociclib bei der Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands und bis zum Auftreten der Symptome Fatigue und Schmerz

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In beiden Studien war die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 im Ribociclib- viel höher als im Kontroll-Arm auf:

- Kombination mit Fulvestrant: **77,3** vs **26,4**%. Auch die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen war mit 16,0 vs 6,2% deutlich höher.
- prä-/perimenopausale Patientinnen, GnRH-Analoga in Kombination mit Aromatasehemmern oder Tamoxifen: **81,2** vs **40,8**%.

Schwere Nebenwirkungen, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Neutropenie, Erhöhung der SGPT, Infektionen und eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG. Klinisch kam es zu keiner Häufung kardialer Komplikationen.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Fachexperten und ohne Beteiligung von Patienten erstellt. Es ist beunruhigend, dass das IQWiG in dieser wichtigen Indikation keinen Zugang mehr zu den ärztlich-wissenschaftlichen Experten und zu den gut organisierten Selbsthilfe-Organisationen hat.

Trotz dieser Bedenken stellt die Zusammenfassung der Daten zur Kombination von Ribociclib mit Fulvestrant aus der sog. Erst- und Zweitlinie ein sinnvolles Vorgehen dar. Allerdings wurde der Fehler bei der Festlegung der ZVT (Nicht-Berücksichtigung der Aromatasehemmer in Kombination ovarieller Suppression) nicht kompensiert. Das wohl erforderliche Addendum wäre vermeidbar gewesen.

Die deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in der MONALEESA-7-Studie in Kombination mit einer Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten belastender Symptome wurde nicht als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt. Der blinde Fleck in der hier angewandten Methodik muss dringend korrigiert werden.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Ribociclib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [14, 15].

ESMO-MCBS v1.1 Ribociclib, Kombination mit Fulvestrant: 3

Allerdings wurde in dieser Berechnung die im Dossier erstmals dargestellte Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nicht berücksichtigt, weil diese Daten bisher nicht in einem Peer-Review-Journal publiziert worden sind.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Inzwischen wurden drei Arzneimittel aus der Substanzklasse der CDK4/6 Inhibitoren zugelassen. Alle drei Arzneimittel führen zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, je nach Patientenkollektiv zwischen 4 – 14 Monate. In den bisher publizierten Studien liegt der Hazard Ratio jeweils zwischen 0,4 und 0,6.

Keine der Zulassungsstudien zur den CDK4/6 Inhibitoren hat Gesamtüberleben als primären Endpunkt. Das Gesamtüberleben war in den bisher publizierten Studien nicht signifikant verlängert. Die Fachgesellschaften haben wiederholt darauf hingewiesen, dass das Gesamtüberleben als Endpunkt in diesen frühen Nutzenbewertungen wenig geeignet ist. Hauptgründe sind

- relativ lange Überlebenszeit in dieser Indikation
- vielfältige und heterogene Postprogressionstherapie.

Mit längerer Nachbeobachtungszeit kommen jetzt die ersten Ergebnisse, in denen die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit zu signifikanten Verlängerungen der Gesamtüberlebenszeit führen. Das erste Beispiel war die vom G-BA getriggerte Subgruppenbildung bei Palbociclib, das zweite Beispiel war die Subgruppe der Patientinnen mit viszeralen Metastasen bei Abemaciclib, das dritte Beispiel ist jetzt Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant. Die Entwicklung ist nicht unerwartet, dennoch handelt es sich um frühe Analysen mit wenigen Ereignissen.

In ONKOPEDIA haben wir uns entschieden, die Substanzklasse der CDK4/6 Inhibitoren im Therapiealgorithmus für das metastasierte HR+ Mammakarzinom in der Erst- und in der Zweitlinientherapie zu empfehlen, ohne Priorisierung eines spezifischen Arzneimittels. Diese Empfehlung entspricht dem Vorgehen in nahezu allen internationalen Leitlinien.

Ribociclib ist, wie auch Palbociclib, mit einer Neutropenie belastet. Diese ist spontan reversibel und führt selten zu einer febrilen Neutropenie. Die prophylaktische Gabe von G-CSF ist nicht erforderlich. Die von der EMA hervorgehobene Verlängerung der QT-Zeit im EKG ist ebenfalls ein seltenes Ereignis, das nicht zu einer klinischen Symptomatik führt.

Die Fortsetzung der Subgruppenbildung in prä-/perimenopausal vs postmenopausal und Erst- vs Zweitlinientherapie ist artifiziell und führt mehr zu Verwirrung als zur Klärung des Zusatznutzens.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie, Status Februar 2015. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_20_Chemotherapie_mit_oder_ohne_zielgerichtete_Substanzen_beim_metastasierten_Mammakarzinom.pdf
3. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
4. Wörmann B et al.: Mammakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2017. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/mammakarzinom-der-frau>
5. Cardoso F, Costa A, Norton L et al.: 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast 31:244-259, 2017. DOI: 10.1016/j.breast.2016.10.001

6. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al.: Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 375:1925-1936, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1607303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303)
7. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al.: Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 375:1738-1748, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1609709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709)
8. Goetz MP, Toi M, Campone M et al.: MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol 35:3638-3646, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.75.6155](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155)
9. Tripathy D, Im SA, Colleoni M et al.: Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase-3 trial. Lancet Oncol 19:904-915, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4)
10. Cristofallini M, Turner NC, Bondarenko I et al.: Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 17:425-439, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0)
11. Turner NC, Slamon DJ, Ro J et al.: Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med 379:1926-1936, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1810527](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810527)
12. Slamon DJ, Neven P, Chia S et al.: 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 36:2465-2472, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2018.78.9909](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909)
13. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P et al.: 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 35:2875-2884, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.73.7585](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585)
14. Cheryn NI, Sullivan R, Dafni U et al.: 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). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
15. Cheryn NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. D. Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt), Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) Prof. Dr. N. I. Cheryn (Shaare Zedek Medical Center, Department of Medical Oncology, Jerusalem, Israel) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand