

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2021-B-270 Palbociclib**

Stand: September 2021

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Palbociclib

[zur Behandlung des HR-positiven/HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs; Erstlinientherapie; postmenopausale Frauen]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Grundsätzlich im Anwendungsgebiet in Betracht kommende nicht-medikamentöse Behandlungen:

- Operative Resektion
- Strahlentherapie
- Ovariektomie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

**Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:**

- Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 2. Mai 2019 und 3. September 2020
- Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019
- Palbociclib: Beschluss vom 18. Mai 2017 und 22. März 2019
- Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020
- Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020
- Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Februar 2021

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Palbociclib	<p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u></p> <p>Palbociclib ist in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Erstlinientherapie angezeigt.</p>
<b>Antiestrogene</b>	
Tamoxifen L02BA01 Nolvadex®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms.</li> <li>• Metastasierendes Mammakarzinom.</li> </ul>
Toremifен L02BA02 Fareston®	First-line Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen. Fareston kann bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren nicht empfohlen werden.
Fulvestrant L02BA03 Faslodex®	<p>Faslodex ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder</li> <li>• mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie.</li> </ul> <p>-in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-(HR)-positiven humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben</p>
<b>Aromataseinhibitoren (nicht-steroidal):</b>	
Anastrozol L02BG03 Arimidex®	<p>Arimidex® ist angezeigt für die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.</li> <li>• Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen.</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.</li> </ul>
Letrozol L02BG04 Femara®	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom.</li> <li>Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vor-heriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.</li> <li>First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen.</li> <li>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.</li> <li>Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist.</li> </ul>
<b>Gestagene:</b>	
Megestrolacet at L02AB01 Megestat®	Megestat® ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>zur palliativen Behandlung fortgeschrittenener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rekurrente Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern</li> </ul>
Medroxyproges teronacetat L02AB02 MPA Hexal®	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>metastasierendes Mammakarzinom</li> <li>[...].</li> </ul>
<b>Proteinkinase-Inhibitoren:</b>	
Palbociclib L01XE33 IBRANCE®	IBRANCE ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs: <ul style="list-style-type: none"> <li>in Kombination mit einem Aromatasehemmer</li> <li>in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten</li> </ul> Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ribociclib L01XE42 Kisqali®	Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
Abemaciclib L01XE50 Verzenios®	Verzenios ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.
<b>PIK3-Inhibitor:</b>	
Alpelisib L01XX65 Piqrax®	Piqrax wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie.

Quellen: AMIice-Datenbank, Fachinformationen



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse .....	5
3.1 Cochrane Reviews .....	5
3.2 Systematische Reviews .....	5
3.3 Leitlinien .....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	40
Referenzen .....	43

## Abkürzungsverzeichnis

ABC	Advanced Breast Cancer
AE	Adverse Events
AI	Aromatase Inhibitor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BC	Breast Cancer
CBR	Clinical Benefit Rate
CDK	Cyclin-Dependent Kinase
CR	Complete Response
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ER	Estrogen Receptor
ET	Endokrine Therapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER2-	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativ
HR	Hazard Ratio
HR+	Hormonrezeptor-positiv
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinising Hormone-Releasing Hormone
LoE	Level of Evidence
MBC	Metastatic Breast Cancer
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression Free Survival
PR	Partial Response
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTF	Time to Treatment Failure
TPP	Time To Progression
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Erstlinientherapie

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 27.01.2021 durchgeführt, die Folgerecherche am 17.08.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 3223 Referenzen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 14 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### **Zheng J et al., 2020 [14].**

Combination cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and endocrine therapy versus endocrine monotherapy for hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis.

Siehe auch: Messina C et al., 2018 [8], Ding W et al., 2018 [3], Deng Y et al., 2018 [2], Li J et al., 2020 [6], Li Y et al., 2021 [7], Yang L. et al., 2021 [13], Piezzo M et al., 2020 [10]

#### **Fragestellung**

This meta-analysis aimed to assess the efficacy and safety of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors plus endocrine therapy (ET) in hormonal receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC).

#### **Methodik**

##### Population:

- adults with HR+, HER2- advanced breast cancer

##### Intervention:

- CDK 4/6 inhibitors plus ET

##### Komparator:

- single-agent ET

##### Endpunkte:

- progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR), clinical benefit rate (CBR), and adverse events (AEs)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane, ClinicalTrials.gov., ASCO, ESMO and AACR databases from inception to October 10, 2019

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration and PRISMA recommendations

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs with 5043 women

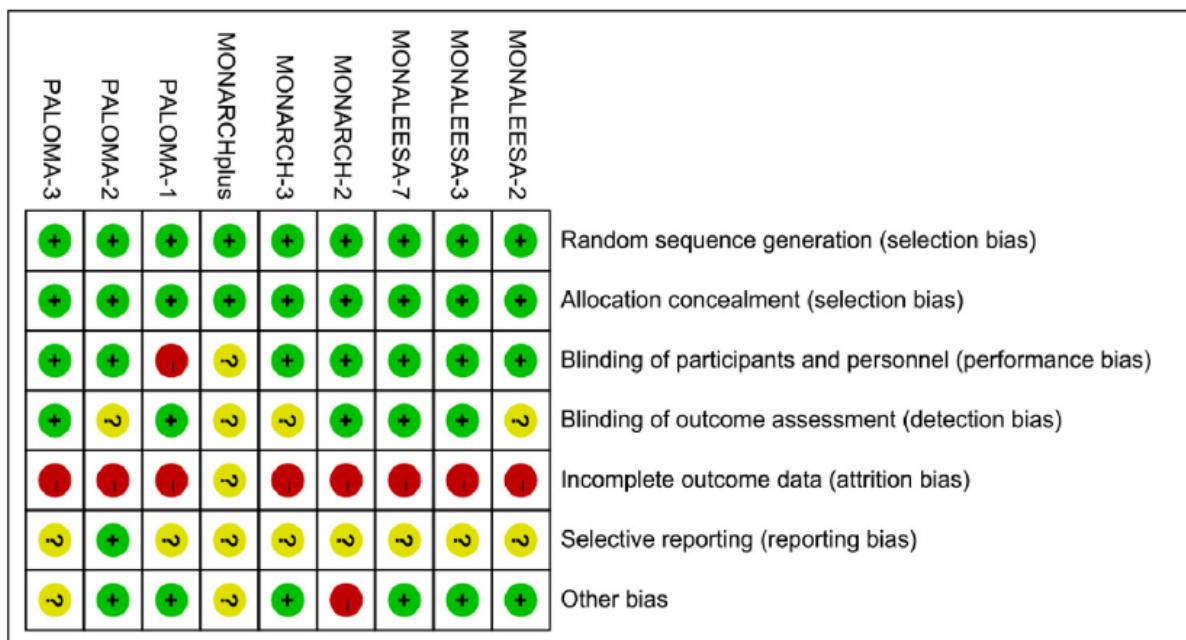
## Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristic of nine included trials.

Study	Year	Phase	Histology	region	Regimen	Dose	Patients	Median age (year)	Treatment strategy for ABC
PALOMA-1 NCT00721409	2017	II	Postmenopausal women; ER +/HER2-ABC	International	Palbociclib + Letrozole vs Letrozole	Palbociclib 125mg daily, 3 weeks on/ 1 week off; LTZ 2.5mg qd	165 (84/81)	63 64	First-line therapy
PALOMA-2 NCT01740427	2018	III	Postmenopausal women; ER +/HER2-ABC	International	Palbociclib + Letrozole vs Placebo+ Letrozole	Palbociclib 125mg daily, 3 weeks on/ 1 week off; LTZ 2.5mg qd	666 (444/222)	62 61	First-line therapy
PALOMA-3 NCT01942135	2018	III	Women; HR +/HER2- ABC	International	Palbociclib + Fulvestrant vs Placebo+ Fulvestrant	Palbociclib 125mg daily 3 weeks on/ 1 week off; Fulvestrant 500mg q4w (additional on d15 of cycle 1)	521 (347/174)	57 56	First-line or Subsequent-line ET; ≤1 line CT
MONALEESA-2 NCT01958021	2019	III	Postmenopausal women; HR +/HER2-ABC	International	Ribociclib+ Letrozole vs Placebo+ Letrozole	Ribociclib 600mg daily 3 weeks on/ 1 week off; LTZ 2.5mg qd	668 (334/334)	62 63	First-line therapy
MONALEESA-3 NCT02422615	2018	III	Postmenopausal women; HR +/HER2-ABC	International	Ribociclib + Fulvestrant vs Placebo+ Fulvestrant	Ribociclib 600mg daily 3 weeks on/ 1 week off; Fulvestrant 500mg q4w (additional on d15 of cycle 1)	726 (484/242)	63 63	First-line or Second-line ET; no CT
MONALEESA-7 NCT02278120	2019	III	Pre- or peri-menopausal Women; HR+/HER2- ABC	International	Ribociclib+ TAM/ NSAI + Goserelin vs Placebo + TAM/ NSAI + Goserelin	Ribociclib 600mg daily 3 weeks on/ 1 week off; 20mg qd; TAM 20mg qd OR LTZ 2.5mg qd OR Anastrozole 1mg qd; Goserelin 3.6mg q4w	672 (335/337)	43 45	First-line ET; ≤1 line CT
MONARCH-2 NCT02107703	2019	III	Women; HR +/HER2- ABC	International	Abemaciclib + Fulvestrant vs Placebo+ Fulvestrant	Abemaciclib 150mg bid; Fulvestrant 500mg q4w (additional on d15 of cycle 1)	669 (446/223)	59 62	First-line or Second-line ET; no CT
MONARCH-3 NCT02246621	2019	III	Postmenopausal women; HR +/HER2-ABC	International	Abemaciclib+ NSAI vs Placebo+ NSAI	Abemaciclib 150mg bid; LTZ 2.5mg qd OR Anastrozole 1mg qd;	493 (328/165)	63 63	First-line therapy
MONARCH plus NCT02763566	2019	III	Postmenopausal women; HR+/HER2-ABC	International	Abemaciclib+ NSAI vs Placebo+ NSAI Abemaciclib + Fulvestrant vs Placebo+ Fulvestrant	Abemaciclib 150mg bid; LTZ 2.5mg qd OR Anastrozole 1mg qd; Fulvestrant 500mg q4w (additional on d15 of cycle 1)	463 (207/99) (104/53)	- -	First-line therapy/ subsequent-line ET ≤1 line CT

ER+: Estrogen receptor positive; HR+: Hormonal receptor-positive; HER2-: Human epidermal growth factor receptor 2-negative; ABC: Advanced breast cancer; NSAI: Nonsteroidal aromatase inhibitor (letrozole or anastrozole); ET: endocrine therapy; CT: chemotherapy; LTZ: Letrozole; TAM: tamoxifen; NR: Not reached.

## Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Compared with ET alone, CDK 4/6 inhibitors and ET combination improved in PFS (hazard ratio (HR) 0.54, 95% confidence interval (CI) 0.50–0.59, p< 0.00001) and OS (HR 0.77, 95% CI 0.69–0.85, p< 0.00001), regardless of
  - ET strategies (HR 0.54, 95% CI 0.50–0.59 in PFS; HR 0.77, 95% CI 0.69–0.85 in OS),
  - treatment line of advanced disease (HR 0.52, 95% CI 0.46– 0.59 in PFS; HR 0.75, 95% CI 0.66–0.85 in OS) and
  - menopausal status (HR 0.54, 95% CI 0.50–0.58 in PFS; HR 0.76, 95% CI 0.68–0.84 in OS).
- Higher risk of grade 3/4 AEs (RR 2.66, 95% CI 2.44–2.90, p< 0.00001) were observed in the combination group than in the ET group.

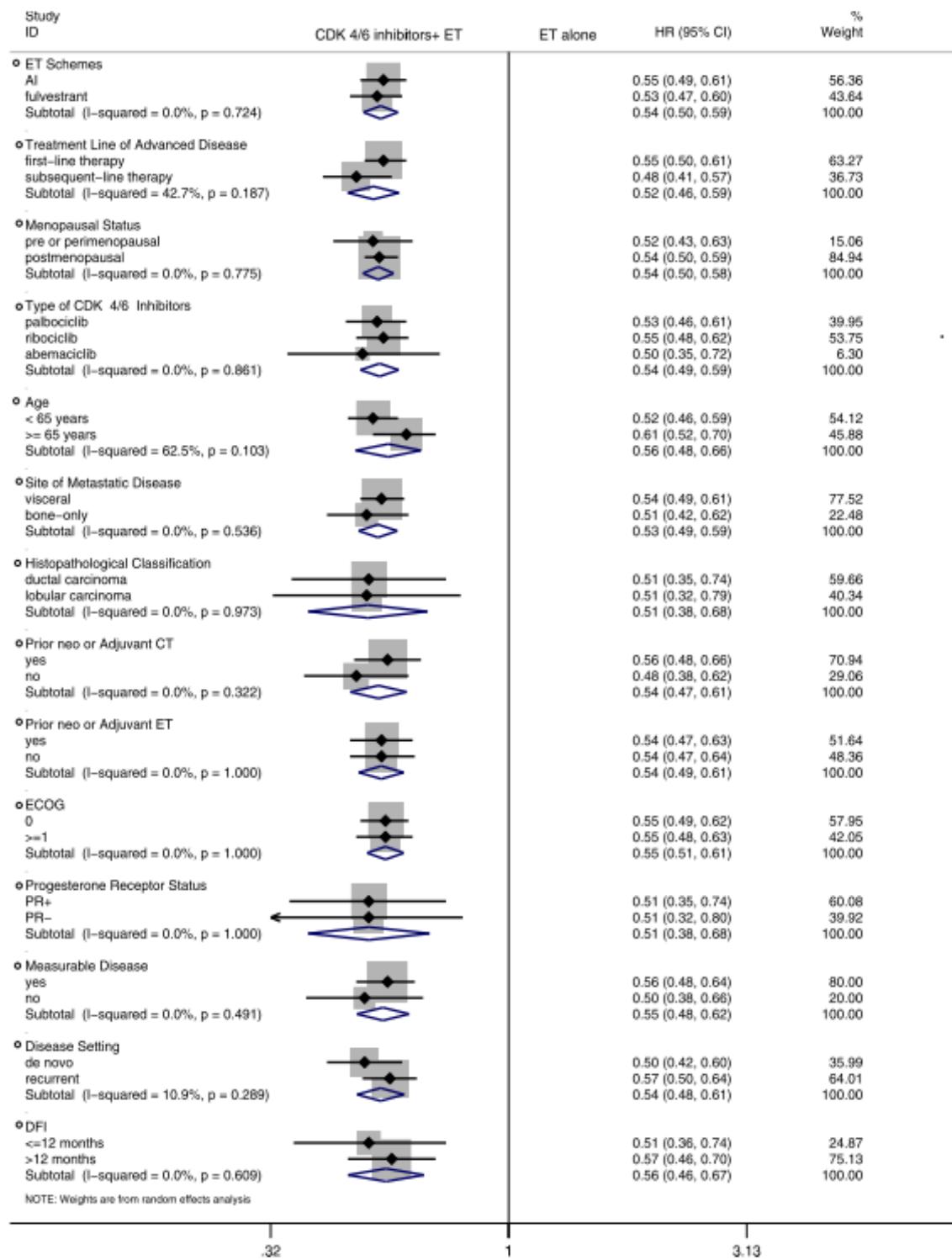


Fig 4. Forest plot of hazard ratio for progression-free survival (PFS) by subgroup analysis in CDK 4/6 inhibitors plus endocrine combination therapy and endocrine monotherapy. ET: endocrine therapy; AI: aromatase inhibitors; CT: chemotherapy; PR: progesterone receptor; DFI: disease-free interval.

### Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren

Combination therapy with CDK 4/6 inhibitors and ET prolongs survival in HR+/ HER2- ABC. This combination is a better therapeutic strategy than endocrine monotherapy in HR

+/HER2- ABC, regardless of treatment line, menopausal status and other individual characteristics.

#### *Kommentare zum Review*

Studien zu Palbociclib selbst sind unter den CDK-4/6-Inhibitoren enthalten. Es wurden zudem nicht nur postmenopausale Frauen in der Erstlinie in den Studien eingeschlossen. Eine entsprechende Subgruppenanalyse wurde nicht identifiziert.

---

#### **Thein KZ et al., 2020 [12].**

Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

#### **Fragestellung**

“The aim of the study was to determine the VTE risk of CDKIs plus ET versus ET alone in patients with HR-positive, HER2-negative MBC.”

#### **Methodik**

##### Population:

- Hormone receptor positive HER-2 negative metastatic BC

##### Intervention:

- combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy

##### Komparator:

- endocrine therapy alone

##### Endpunkte:

- VTE as adverse effects

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and EMBASE from inception until 31 August 2019

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eight randomized controlled trials (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3, MONARCH-2, MONARCH-3, MONALEESA-2, MONALEESA-3, and MONALEESA-7) with 4557 patients

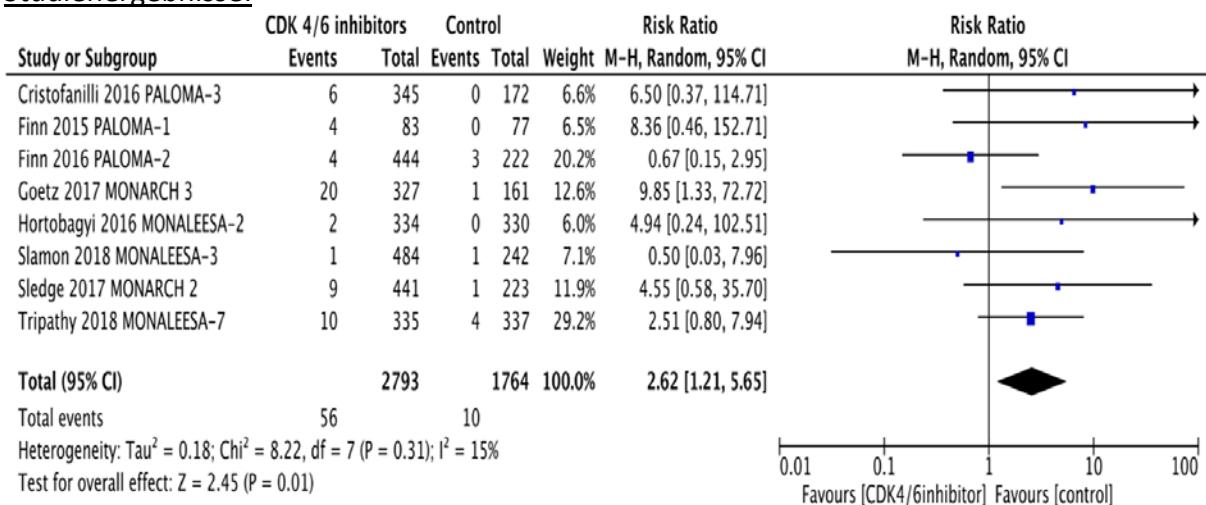
##### Charakteristika der Population:

- Patients in the study arms received palbociclib-letrozole, palbociclib-fulvestrant, ribociclib-letrozole, abemaciclib-fulvestrant, ribociclib-fulvestrant, ribociclib-hormone therapy combination, while those in the control arms had a placebo in combination with letrozole or fulvestrant or hormone therapy

## Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Free of selective reporting (reporting bias)
PALOMA 1 (Finn et al., 2015)	+	+	-	+	+	+
PALOMA 2 (Finn et al., 2016)	+	+	+	+	+	+
PALOMA 3 (Cristofanilli et al., 2016)	+	+	+	+	+	+
MONARCH 2 (Sledge et al., 2017)	+	+	+	+	+	+
MONARCH 3 (Goetz et al., 2017)	+	+	+	+	+	+
MONALEESA 2 (Hortobagyi et al., 2016)	+	+	+	+	+	+
MONALEESA 3 (Slamon et al., 2018)	+	+	+	+	+	+
MONALEESA 7 (Tripathy et al., 2018)	+	+	+	+	+	+

## Studienergebnisse:



**Table 3** Subgroup analyses of pooled RR for venous thromboembolism in patients with metastatic HR-positive HER2-negative breast cancer receiving CDK 4/6 inhibitors containing regimen vs control

Subgroup	Number of studies (number of patients)	VTE events/number of patients (CDKI arm)	VTE events/number of patients (control arm)	Pooled RR (95% CI)	$I^2$ (%), P value
Palbociclib containing regimen	3 (1343)	14/872	3/471	2.33 (0.36, 15.19)	48%, 0.38
Abemaciclib containing regimen	2 (1152)	29/768	2/384	6.77 (1.61, 28.43)	0%, 0.009*
Ribociclib containing regimen	3 (2062)	13/1153	5/909	2.19 (0.80, 5.97)	0%, 0.13
First line treatment	5 (2650)	40/1523	8/1127	2.75 (0.98, 7.75)	34%, 0.06
Second line treatment	2 (1181)	15/786	1/395	5.14 (0.96, 27.38)	0%, 0.06
Fulvestrant ET	3 (1907)	16/1270	2/637	2.73 (0.63, 11.91)	5%, 0.18
Non-fulvestrant ET	5 (2650)	40/1523	8/1127	2.75 (0.98, 7.75)	34%, 0.06

CDKI, CDK 4/6 inhibitors; RR, relative risk; ET, endocrine therapy; VTE, venous thromboembolism; CI, confidence interval

### Anmerkung/Fazit der Autorinnen und Autoren

Our meta-analyses clearly demonstrated that the addition of CDKIs to endocrine therapies in patients with HR-positive HER 2- negative MBC contribute to a higher incidence of VTE, compared to ET alone. VTE remains the second leading cause of death in cancer patients receiving antineoplastic therapy in general. BC patients account for the vast majority of cancer patients in the world. Future well designed randomized controlled trials are required to define the actual relation and definitive incidence of VTE with different CDKIs, and their risk factors.

### Kommentare zum Review

Es sind (mit Ausnahme der Studie MONARCHplus) die gleichen Studien enthalten wie in der Referenz Zheng J et al. 2020 [14]. Die unterschiedliche Risk-of-Bias-Bewertung der Studien ist zu beachten. Auch hier sind Palbociclib als Studienintervention sowie in der Population auch prä- und perimenopausale Frauen und Frauen in späterer Therapielinie enthalten.

### 3.3 Leitlinien

---

**Burstein HJ et al., 2021 [1].**

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update

**Rugo HS et al., 2016 [11].**

Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline

#### Zielsetzung/Fragestellung

“This focused update of the 2016 guideline provides a new recommendation for the use of alpelisib in the treatment of patients with HR-positive MBC; addresses the role of biomarkers in treatment selection for this patient population; and amends prior recommendations concerning the use of CDK4/6 inhibitors in the treatment of these patients. The remaining recommendations from the 2016 guideline are unchanged because there were no new potentially practicechanging data to support substantive revisions (Table 1). The evidence supporting these unchanged recommendations is reviewed in the previous guideline publication.”

#### Methodik

##### Grundlage des Leitlinien-Updates

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Keine formalen Konsensusprozesse und ausschließlich internes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Überprüfung der Aktualität nach Signalen durch Leitliniengruppe beschrieben („For this focused update, phase III randomized trials on alpelisib and additional CDK4/6 inhibitors provided the signals“), keine Gültigkeit angegeben.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- RCT und Meta-Analysen: January 1, 2016 to December 31, 2020 in PubMed
- Lebensqualität: January 1, 2016 to Feb 18, 2021 in PubMed

## LoE

Quality of evidence	
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (eg, balance of benefits v harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect
Intermediate	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the magnitude and/or direction of this net effect
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on the topic until better evidence is available

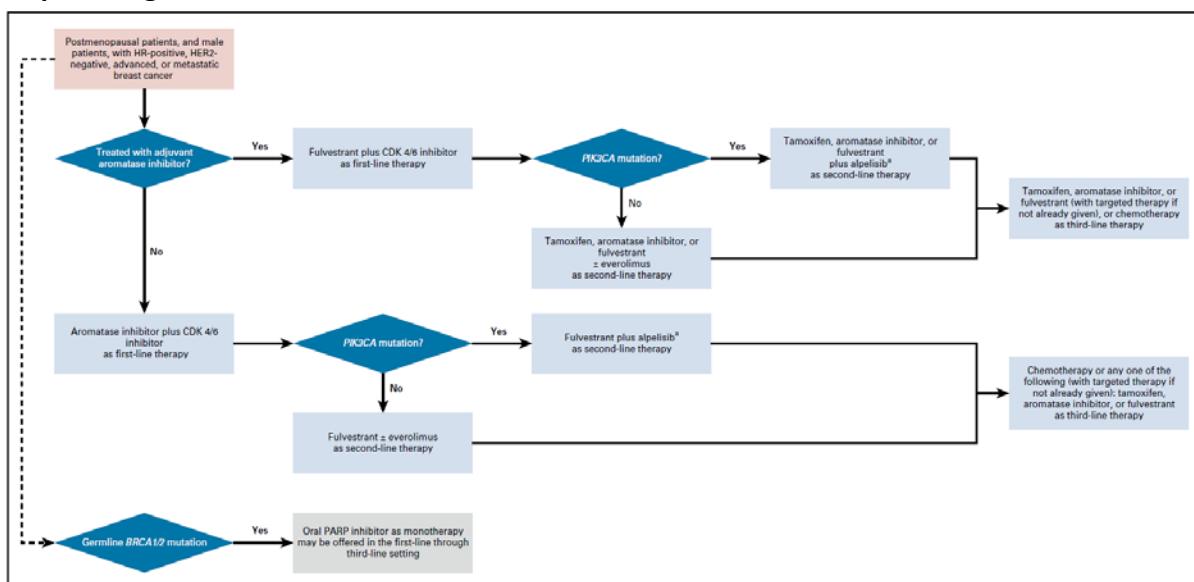
## GoR

Strength of recommendation	
Strong	<p>There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms);</li> <li>b. consistent results, with no or minor exceptions;</li> <li>c. minor or no concerns about study quality; and/or</li> <li>d. the extent of panelists' agreement.</li> </ul> <p>Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation</p>
Moderate	<p>There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms);</li> <li>b. consistent results with minor and/or few exceptions;</li> <li>c. minor and/or few concerns about study quality; and/or</li> <li>d. the extent of panelists' agreement.</li> </ul> <p>Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation</p>
Weak	<p>There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms);</li> <li>b. consistent results, but with important exceptions;</li> <li>c. concerns about study quality; and/or</li> <li>d. the extent of panelists' agreement.</li> </ul> <p>Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation</p>

## Sonstige methodische Hinweise

- Die eingeschlossenen RCT wurden mittels Cochrane Risk of Bias Tool bewertet. Es wurde keine Angabe zur Bewertung anderer Studien (z.B. der Meta-Analysen) identifiziert.
- Es ist unklar, wie das LoE abgeleitet wurde.

## Empfehlungen



**FIG 1.** Algorithm for endocrine treatment and targeted therapy for HR-positive, HER2-negative MBC. \*Patients receiving alpelisib should have laboratory and symptom monitoring weekly for the first 4 weeks of therapy to avoid serious toxicity. CDK, cyclin-dependent kinase; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; MBC, metastatic breast cancer.

**TABLE 1.** Complete List of Recommendations From 2016 ASCO Guideline and From the ASCO 2021 Focused Guideline Update  
New Recommendations from 2021 Focused Guideline Update

Recommendation	Evidence Rating
Alpelisib in combination with ET should be offered to postmenopausal patients in combination with fulvestrant, and to male patients, with HR-positive, HER2-negative, PIK3CA-mutated, ABC, or MBC following prior ET including an AI, with or without a CDK4/6 inhibitor. Careful screening for and management of common toxicities are required	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: moderate
To guide the decision to use alpelisib in combination with fulvestrant in postmenopausal patients, and in male patients, with HR-positive MBC, clinicians should use next-generation sequencing in tumor tissue or cell-free DNA in plasma to detect PIK3CA mutations. If no mutation is found in cell-free DNA, testing in tumor tissue, if available, should be used as this will detect a small number of additional patients with PIK3CA mutations	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
There are insufficient data at present to recommend routine testing for <i>ESR1</i> mutations to guide therapy for HR-positive, HER2-negative MBC. Existing data suggest reduced efficacy of AIs compared with the selective estrogen receptor degrader fulvestrant in patients who have tumor or ctDNA with <i>ESR1</i> mutations	Type: informal consensus Evidence quality: insufficient Strength of recommendation: moderate
Patients with metastatic HR-positive but HER2-negative breast cancer with germline <i>BRCA1</i> or 2 mutations who are no longer benefiting from ET may be offered an oral PARP inhibitor in the first- through third-line setting rather than chemotherapy <i>Qualifying statements:</i> Small single-arm studies show that oral PARP inhibitor therapy demonstrates high response rates in MBC encoding DNA repair defects, such as germline PALB2 mutation carriers and somatic <i>BRCA</i> mutations. It should be noted that the randomized PARP inhibitor trials made no direct comparison with taxanes, anthracyclines, or platinums; comparative efficacy against these compounds is unknown	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: intermediate Strength of recommendation: strong
A nonsteroidal AI and a CDK4/6 inhibitor should be offered to postmenopausal patients and to premenopausal patients combined with chemical ovarian function suppression, and to male patients (with a gonadotropin-releasing hormone analog) with treatment-naïve HR-positive MBC	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
Fulvestrant and a CDK4/6 inhibitor should be offered to patients with progressive disease during treatment with AIs (or who develop a recurrence within 1 year of adjuvant AI therapy) with or without one line of prior chemotherapy for metastatic disease, or as first-line therapy. Treatment should be limited to those without prior exposure to CDK4/6 inhibitors	Type: evidence-based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong

Recommendations Unchanged From 2016 Guideline

Postmenopausal women with metastatic, HR-positive breast cancer should be offered AIs as first-line ET
Combination hormone therapy with fulvestrant with a loading dose followed by 500 mg every 28 days combined with a nonsteroidal AI may be offered for patients with MBC without prior exposure to adjuvant ET
Premenopausal women with metastatic HR-positive breast cancer should be offered ovarian suppression or ablation in combination with hormonal therapy. Ovarian suppression with either GnRH agonists or ablation with oophorectomy appears to achieve similar results in MBC. For most patients, clinicians should use guidelines for postmenopausal women to guide the choice of hormone treatment, although sequential therapy can also be considered. Patients without exposure to prior hormone therapy can also be treated with tamoxifen or ovarian suppression or ablation alone, although combination therapy is preferred. Treatment should be based on the biology of the tumor and the menopausal status of the patient with careful attention paid to production of ovarian estrogen
Treatment should take into account the biology of the tumor and the menopausal status of the patient with careful attention paid to ovarian production of estrogen
The choice of second-line hormonal therapy should take into account prior treatment exposure and response to previous ET
Sequential hormonal therapy should be offered to patients with endocrine responsive disease
Fulvestrant should be administered using the 500 mg dose and with a loading schedule
Exemestane and everolimus may be offered to postmenopausal women with HR-positive MBC progressing on prior treatment with nonsteroidal AIs, either before or after treatment with fulvestrant, as PFS but not OS is improved compared with exemestane alone. This combination should not be offered as first-line therapy for patients who relapse more than 12 months from prior nonsteroidal AI therapy or for those who are naïve to hormonal therapy
Hormonal therapy should be offered to patients whose tumors express any level of estrogen and/or progesterone receptors
Treatment recommendations should be offered based on the type of adjuvant treatment, disease-free interval, and extent of disease at the time of recurrence. A specific hormone agent may be used again if recurrence occurs > 12 months from last treatment
ET should be recommended as initial treatment for patients with HR-positive MBC, except in patients with immediately life-threatening disease or in those with rapid visceral recurrence on adjuvant ET
The use of combined ET and chemotherapy is not recommended
Treatment should be given until there is unequivocal evidence of disease progression as documented by imaging, clinical examination, or disease-related symptoms. Tumor markers or circulating tumor cells should not be used as the sole criteria for determining progression
The addition of HER2-targeted therapy to first-line AIs should be offered to patients with HR-positive, HER2-positive MBC in whom chemotherapy is not immediately indicated. The addition of HER2-targeted therapy to first-line AIs improves PFS without a demonstrated improvement in OS. HER2-targeted therapy combined with chemotherapy has resulted in improvement in OS and is the preferred first-line approach in most cases
Patients should be encouraged to consider enrolling in clinical trials, including those receiving treatment in the first-line setting. Multiple clinical trials are ongoing or planned, with a focus on improving response to hormonal therapy in metastatic disease

Abbreviations: AI, aromatase inhibitor; CDK, cyclin-dependent kinase; ctDNA, circulating tumor DNA; ET, endocrine therapy; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; MBC, metastatic breast cancer; OS, overall survival; PARP, poly (ADP-ribose) polymerase; PFS, progression-free survival.

## Update

### Clinical Question 1: Should alpelisib be given to postmenopausal women, and to male patients, with HRpositive, HER2-negative, PIK3CA-mutated, ABC, or MBC?

**Recommendation 1.1.** Alpelisib in combination with ET should be offered to postmenopausal patients in combination with fulvestrant, and to male patients, with HRpositive, HER2-negative, PIK3CA-mutated, ABC, or MBC following prior ET including an AI, with or without a CDK4/6 inhibitor. Careful screening for and management of common toxicities are required (type: evidence-based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: moderate).

**Literature review and analysis.** The systematic review identified two articles reporting on one randomized trial that inform the use of alpelisib in combination with ET. [...].3,23

Patients who received alpelisib-fulvestrant had significantly prolonged progression-free survival (PFS), the primary study end point (11.0 months v 5.7 months, P , .001). This benefit was not observed in the group of patients without PIK3CA-mutated breast cancer who received alpelisib-fulvestrant. In safety analyses, the most frequent AEs observed in the overall population were hyperglycemia and rash. Grade 3 hyperglycemia occurred in 36.6% of patients in the alpelisib-fulvestrant group and in 0.7% of patients in the placebo-fulvestrant group; rash occurred in 9.9% of patients in the alpelisib-fulvestrant group and 0.3% of patients in the placebo-fulvestrant group. Grade 3 diarrhea occurred in 6.7% of patients who received alpelisib-fulvestrant versus 0.3% of patients who received placebo-fulvestrant.

In the final overall survival (OS) results from the SOLAR-1 trial, the authors that reported no statistically significant differences in OS were detected between treatment groups. There was an improvement of 7.9 months in OS in the PIK3CA-mutated breast cancer cohort who received alpelisib-fulvestrant (39.3 months; 95% CI, 34.1 to 44.9) compared with patients who received placebo-fulvestrant (31.4 months; 95% CI, 26.8 to 41.3). However, the OS results did not cross the prespecified efficacy boundary. No new safety signals were seen in this follow-up analysis.

[...]

Global Health Status/QoL scores and functioning and symptom scale scores were similar between the alpelisib and the placebo arms at baseline; and, over time, there was no overall change from baseline in either arm. [...] In the alpelisib arm, there was a larger deterioration in Social functioning (treatment difference, 24.98; 95% CI, 28.86 to 21.09; P = .012), but there were no other differences between arms in overall adjusted mean changes from baseline in other EORTC QLQ-C30 functioning scale scores.

Several differences were observed between treatment arms in overall mean changes from baseline in symptoms scores. Patients who received alpelisib experienced worsening scores from baseline in appetite loss (10.96 v 1.83; P < .001), diarrhea (13.39 v 1.63; P < .001), nausea or vomiting (6.97 v 4.14; P = .019), and fatigue (9.85 v 3.34; P = .014); however, the constipation score (28.54 v 23.61; P = .004) improved from baseline among patients in the alpelisib arm.

**Clinical interpretation.** Patients with estrogen receptor-positive (ER1) ABC have multiple hormonal therapy options and, increasingly, have targeted therapy options, to improve important outcomes. Based on the multiple randomized trials of CDK4/6 inhibitors (see section 3, below) showing substantial improvements in PFS and in some instances OS, and the tolerability profile of CDK4/6 inhibitors, patients should receive ET plus a CDK4/6 inhibitor before initiation of PIK3CA- or mammalian target of rapamycin (mTOR)-targeted therapy.

In the SOLAR-1 trial, adding alpelisib yielded improvement in PFS, a trend for improved OS in patients with visceral metastases, and an 8.5-month delay in time to chemotherapy.

However, use of alpelisib is associated with significant toxicities that must be carefully monitored and managed. In SOLAR-1, the deterioration in Global Health Status and Quality of Life were similar between the placebo and alpelisib arms, with improvement in Worst Pain Score with alpelisib.<sup>48</sup> However, symptom subscales favored placebo for the common side effects seen with alpelisib, diarrhea, appetite loss, nausea or vomiting, and fatigue.

All patients who are being considered for treatment with alpelisib should have a baseline hemoglobin A1c and fasting glucose. SOLAR-1 eligibility was modified part-way through the trial to better manage toxicity, including only patients with baseline hemoglobin A1c, 6.5% (compared with , 8% at study start). Patients with uncontrolled diabetes should not receive alpelisib, although patients with well-controlled type 2 diabetes can be treated. Risk factors such as an elevated baseline hemoglobin A1c and obesity should be considered. The median time to onset of grade 3 hyperglycemia and rash in SOLAR-1 was 15 and 13 days, respectively. This is critical information, as patients receiving alpelisib should have laboratory and symptom monitoring weekly for the first 4 weeks of therapy to avoid serious toxicity. Interestingly, diarrhea is a later toxicity, with grade 3 events occurring at a median of 139 days.

The majority of patients in SOLAR-1 received metformin alone or in combination with other hypoglycemic agents. Preventive agents appeared to reduce the incidence of higher-grade rash; the most commonly used agents were nonsedating antihistamines or steroids. Preventive agents for rash should be considered in patients who are planned to start alpelisib. In addition to the medications noted above, and antipropulsive agents for

diarrhea, dose delays and reductions were commonly used to manage toxicity. In SOLAR-1, using detailed side-effect management guidelines resulted in a decrease in discontinuations for higher-grade AEs.

The SOLAR-1 trial was conducted before CDK4/6 inhibitors were routinely used in combination with ET as treatment for metastatic, HR-positive and HER2-negative breast cancer.

Therefore, only 5.9% of patients with PIK3CA-mutated disease enrolled in SOLAR-1 had received prior CDK4/6 inhibitors. Additional data on outcomes with alpelisib after prior treatment with a CDK4/6 inhibitor are available from the nonrandomized BYLIEVE trial, which enrolled 3 cohorts of patients with known PIK3CA-mutated MBC.53 Patients receiving alpelisib and fulvestrant after an AI and a CDK4/6 inhibitor had a median PFS of 7.3 months and 50.4% were alive without disease progression at 6 months (n = 121).

These data provide some support for the sequential use of alpelisib after CDK4/6 inhibitors. Based on tolerability and efficacy, the Expert Panel strongly recommends that patients receive CDK4/6 inhibitors in combination with ET before the line of therapy including alpelisib or everolimus.

In the previous guideline,<sup>1</sup> the Expert Panel considered the role of the mTOR inhibitor, everolimus, in the management of ER-positive ABC, and recommended that exemestane and everolimus may be offered to postmenopausal women with HR-positive MBC who experience progression during treatment with nonsteroidal AIs, either before or after treatment with fulvestrant, because PFS but not OS was improved compared with exemestane alone. That recommendation is unchanged.

There are limited data for the use of everolimus after CDK4/6 inhibitors. Following CDK4/6 inhibitor therapy, the duration of treatment with everolimus paired with ongoing ET is diminished compared with that seen among patients without prior CDK4/6 inhibitor treatment, with clinical evidence for 4 to 5 months' treatment duration.<sup>54</sup> Thus, everolimus may be an option in second or subsequent lines of endocrine-based therapy, although the clinical benefits in contemporary practice in patients treated with CDK4/6 inhibitors are not well defined.

It is not known how the efficacy of everolimus-based therapy compares to that seen with alpelisib; in particular, there are no data for use of everolimus in direct comparison to alpelisib. These targeted agents broadly affect similar PI3K/mTOR pathways in the tumor cell, with overlapping toxicity profiles. If PIK3CA status is not or cannot be determined, if PIK3CA is wild-type, or if the tolerability profile of everolimus in a given patient may be preferable to that of alpelisib, everolimus may be offered as a clinical option. There are no data for the use of alpelisib after everolimus, or vice versa, to guide clinical recommendations.

3. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al: Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 380:1929-1940, 2019
23. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, et al: Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: Final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol* 32:208-217, 2021
48. Ciruelos EM, Rugo HS, Mayer IA, et al: Patient-reported outcomes in patients with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer from SOLAR-1. *J Clin Oncol* 39:2005-2015, 2021
51. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85:365-376, 1993
52. Cleeland CS, Ryan KM: Pain assessment: Global use of the Brief pain Inventory. *Ann Acad Med Singap* 23:129-138, 1994
53. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al: Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): One cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol* 22:489-498, 2021

54. Rozenblit M, Mun S, Soulos P, et al: Patterns of treatment with everolimus exemestane in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer in the era of targeted therapy. *Breast Cancer Res* 23:14, 2021

Clinical Question 3: What is the role of CDK4/6 inhibitors in the treatment of patients with HR-positive MBC?

**Recommendation 3.1**

A nonsteroidal AI and a CDK4/6 inhibitor should be offered to postmenopausal patients and to premenopausal patients combined with chemical ovarian function suppression, and to male patients (with a gonadotropin-releasing hormone analog), with treatment-naïve HR-positive MBC (type: evidence-based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong).

Literature review and analysis.

Use of a nonsteroidal AI and a CDK4/6 inhibitor in postmenopausal women with treatment-naïve HR-positive MBC. The systematic literature review identified 16 articles reporting the results of distinct analyses of data from one of four large-scale phase III RCTs—PALOMA-2, MONALEESA-2, MONALLES-7, or MONARCH-3—that inform the recommendation on the use of a nonsteroidal AI and a CDK4/6 inhibitor in postmenopausal women with treatment-naïve HR-positive MBC. In what follows, the results of the relevant RCTs are summarized by broad trial end point—PFS and OS; AEs; and PROs, most frequently HRQoL. The detailed efficacy and PRO results from the individual studies are presented in the Data Supplement; data on the incidence of AEs (grade  $\geq 3$ ) from reports of the major RCTs are provided in the Data Supplement.

[...]

Clinical interpretation. The efficacy and overall tolerability of CDK4/6 inhibitors in combination with ET have changed treatment options for patients with HR-positive MBC. Marked PFS benefits in the first-line setting in postmenopausal as well as premenopausal and perimenopausal women receiving AIs and all three CDK4/6 inhibitors, including patients with visceral disease and high risk features, as well as OS benefit in premenopausal and perimenopausal women receiving AIs and CDK4/6 inhibitors, suggest that in most patients, these combinations are the preferred first-line treatment. Survival data from the majority of first-line studies evaluating AIs in combination with CDK4/6 inhibitors are still awaited, but crossover to CDK4/6 inhibitors from placebo following disease progression may affect these results.

The MONALEESA-3 trial also evaluated fulvestrant in the first-line setting in a combined study including patients with early relapse or in the second-line setting (see full results below). However, given the efficacy data of fulvestrant in the second-line setting, the difficulty separating patients treated in the first-line setting, and the convenience of oral therapy with AIs, the Panel recommends that first-line therapy in patients either naïve to prior ET, or with recurrent disease at least 1 year from prior exposure to an AI, include an AI as the endocrine partner with CDK4/6 inhibition.

The large number of randomized trials of ET1/2 CDK4/6 inhibitor therapy has allowed the US FDA to do pooled analyses of subsets of patients. The efficacy benefits of adding CDK4/6 inhibitor therapy were similar in younger ( $< 70$  years) and older ( $> 70$  years) women, including women  $> 75$  years.<sup>41</sup> However, in the analysis of older patients ( $\geq 75$  years), there was more toxicity among women age  $\geq 75$  years, including greater risks of fatigue, diarrhea, neutropenia, and hepatotoxicity. Older patients were more likely to have dose reductions

or treatment interruptions because of side effects. Patients > 75 years were also more likely to have decreased quality of life, with less mobility, self-care, and activity, while on CDK4/6 inhibitors than were younger patients. Clinicians and patients should be aware of the greater toxicity experience and greater risk of adverse impact on quality of life in older patients receiving CDK4/6 inhibitors, and factor that into decision making along with the documented improvement in PFS seen with this class of drugs among elderly patients with breast cancer.

Although the majority of patients appear to benefit from combination therapy, there are postmenopausal women for whom endocrine monotherapy may be the best choice for first-line therapy. This decision should be influenced by limited disease burden, long disease-free interval, patient age, patient choice, and other factors such as treatment tolerance. In this case, it is recommended that CDK4/6 inhibitors be combined with second-line ET. Optimal sequencing is an ongoing research question.

4. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al: Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 375:1925-1936, 2016
5. Im SA, Mukai H, Park IH, et al: Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in postmenopausal Asian women with metastatic breast cancer: Results from the phase III, randomized PALOMA-2 study. *JCO Glob Oncol* 5:1-19, 2019
6. Rugo HS, Finn RS, Dieras V, et al: Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 174:719-729, 2019
12. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al: Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 381:307-316, 2019
13. 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
14. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al: Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 29:1541-1547, 2018
17. 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
18. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al: MONARCH 3 final PFS: A randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 5:5, 2019
21. 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
24. Goetz MP, Martin M, Tokunaga E, et al: Health-related quality of life in MONARCH 3: Abemaciclib plus an aromatase inhibitor as initial therapy in HR1, HER2-advanced breast cancer. *Oncologist* 25:e1346-e1354, 2020
28. Janni W, Alba E, Bachelot T, et al: First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR1, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 169:469-479, 2018
29. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al: Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib 1 letrozole: Results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat* 170:535-545, 2018
30. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, et al: Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR1, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 168:127-134, 2018
31. Sonke GS, Hart LL, Campone M, et al: Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 167:659-669, 2018
32. Harbeck N, Franke F, Villanueva-Vazquez R, et al: Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: Results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol* 12:1758835920943065, 2020
41. Howie LJ, Singh H, Bloomquist E, et al: Outcomes of older women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer treated with a CDK4/6 inhibitor and an aromatase inhibitor: An FDA pooled analysis. *J Clin Oncol* 37:3475-3483, 2019

51. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85:365-376, 1993

61. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, et al: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality-of-Life questionnaire module: First results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 14:2756-2768, 1996

### Recommendation 3.2

Fulvestrant and a CDK4/6 inhibitor should be offered to patients with progressive disease during treatment with AIs (or who develop a recurrence within 1 year of adjuvant AI therapy) with or without one line of prior chemotherapy for metastatic disease, or as first-line therapy. Treatment should be limited to those without prior exposure to CDK4/6 inhibitors in the metastatic setting (type: evidence-based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong).

### Literature review and analysis. [...]

The systematic literature review identified 11 articles reporting the results of analyses of data from one of three large-scale phase III RCTs—PALOMA-3, MONALEESA-3, or MONARCH-2—that inform the recommendation concerning the use of fulvestrant and a CDK4/6 inhibitor in patients with progressive disease during treatment with AIs, or who develop a recurrence within 1 year of adjuvant AI therapy, either with or without one line of prior chemotherapy for metastatic disease or as first-line therapy. The results of the relevant RCTs are summarized by broad trial end point—PFS and OS; AEs; and PROs, most frequently HRQOL. The efficacy and PRO results from the individual studies are presented in the Data Supplement; data on the incidence of AEs (grade  $\geq 3$ ) from reports of the major RCTs are provided in the Data Supplement.

[...]

Clinical interpretation. The survival benefits seen with the addition of CDK4/6 inhibitors to fulvestrant in the chemotherapy naive second-line setting are impressive, and along with tolerability and maintained or improved quality of life, have further solidified the role of these targeted agents in the treatment of metastatic HR-positive breast cancer. For the majority of patients, treatment with CDK4/6 inhibitors in the first-line setting is preferable, but combinations with fulvestrant may be optimal for those intolerant to AIs; for those who have developed recurrent disease within 1 year of last adjuvant AI therapy; or for those for whom single-agent ET is the preferred first-line treatment. We learned inadvertently from these trials that prior chemotherapy affects PFS and OS in response to subsequent ET. In PALOMA-3, approximately one third of patients had received prior chemotherapy, compared with none in MONARCH-2 and MONALEESA-3. Interestingly, the PFS to fulvestrant alone was shorter in PALOMA-3 compared with the other two trials, although the impact of adding the CDK4/6 inhibitor was similar by hazard ratios across all three trials. A subset analysis also suggests that the survival impact in PALOMA-3 was limited to those patients who had not received prior chemotherapy. These data serve to further emphasize the importance of sequential ET before use of chemotherapy for the treatment of HR-positive MBC, except in situations with primary endocrine resistance or immediately life-threatening visceral disease.

Given the extensive efficacy data, there has been interest in the use of CDK4/6 inhibitors following progression on the same or different CDK4/6 inhibitor, given either alone or in combination with the same or sequential ET. To date, retrospective data suggest potential efficacy confounded by the nature of the analyses, but support future study. Several prospective randomized phase II trials are evaluating this question.

A new question is likely to arise in the near future. Recent preliminary data have demonstrated potential efficacy of the CDK4/6 inhibitor, abemaciclib, in the adjuvant high-risk setting in combination with ET-62. If these data are confirmed with longer follow-up, we will need to understand the efficacy of CDK4/6 inhibitors in the metastatic setting in patients who received adjuvant CDK4/6 inhibition, and what the optimal time from last exposure is to see efficacy in the metastatic setting. At the moment, there are no data to inform this question, and there is no current approved indication for CDK4/6 inhibitors in early-stage disease.

7. Cristofanilli 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
8. Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al: Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: Patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. Ann Oncol 27:1047-1054, 2016
9. Turner NC, Ro J, Andre F, et al: Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 373:209-219, 2015
10. 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
11. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, et al: Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: Detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). Oncologist 21:1165-1175, 2016
15. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al: Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med 382:514-524, 2020
16. 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, 2018
22. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al: MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR1/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol 35:2875-2884, 2017
27. Loibl S, Turner NC, Ro J, et al: Palbociclib combined with fulvestrant in premenopausal women with advanced breast cancer and prior progression on endocrine therapy: PALOMA-3 results. Oncologist 22:1028-1038, 2017
62. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al: Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR1, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). J Clin Oncol 38:3987-3998, 2020

## Originalleitlinie

### Recommendation 1.1

Postmenopausal women with HR-positive MBC should be offered AIs as first-line endocrine therapy (Fig 1) (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Qualifying statements. Treatment decisions must take into account exposure to adjuvant endocrine therapy. There is no survival difference between patients treated with AIs or tamoxifen in randomized controlled trials. Stronger evidence exists for nonsteroidal AIs (eg, letrozole or anastrozole) compared with steroidal AIs (eg, exemestane) in the first-line setting. This recommendation includes patients without prior exposure to AIs or those experiencing relapse. 12 months after completing adjuvant AI therapy. There is insufficient evidence to recommend fulvestrant in the first-line setting (defined as 500 mg every 2 weeks for three doses followed by 500 mg administered once per month [ie, optimal dose

and schedule of fulvestrant]); a prospective study is ongoing. Emerging data on targeted agents must be taken into consideration.

**Literature review and analysis.** Previous studies compared AIs with tamoxifen as first-line therapy for metastatic disease.<sup>32,37,57-59</sup>

AIs generally resulted in improved PFS or TTP without having an impact on OS. A meta-analysis<sup>30</sup> concluded that tamoxifen and toremifene were similar in efficacy, with some differences in reported adverse events.

One small phase II trial and one placebo-controlled phase III trial<sup>22</sup> compared single-agent anastrozole with exemestane in the first-line setting. Although TTP was numerically longer with anastrozole in the phase II trial, this difference was not significant. The phase III trial demonstrated similar TTP, overall response, and OS, and both agents were well tolerated. The phase II FIRST trial<sup>14</sup> compared anastrozole with fulvestrant at a 250-mg dose followed by 500 mg (500 mg on days 0, 14, and 28, then 500 mg every 28 days) in the first-line setting.<sup>14</sup>

The primary end point of this trial was CBR, which was similar between the two arms. With longer follow-up, fulvestrant was associated with a significant improvement in TTP, without an increase in toxicity. On the basis of these data, survival was added as a secondary end point by amendment, although some patients were lost to follow-up and were censored at the time of last contact. OS was improved in patients treated with fulvestrant<sup>15</sup> (Table 3); the phase III FALCON trial (Data Supplement 7; ClinicalTrials.gov identifier NCT01602380) is comparing these treatments.

Two trials compared the combination of fulvestrant and the nonsteroidal AI anastrozole with anastrozole alone in the first-line metastatic setting, with opposing results. The FACT (Fulvestrant and Anastrozole Combination Therapy) trial<sup>13</sup> found no impact on TTP or OS, whereas SWOG 022612 found a significant improvement in PFS, with a borderline 6.4-month improvement in OS.

Major differences in the trial populations are thought to explain this difference; almost half of the patients in the SWOG trial had de novo metastatic disease, with no prior exposure to adjuvant hormone therapy (ie, tamoxifen). In contrast, 60% of patients in the FACT trial had received prior endocrine therapy, and 20% were diagnosed as having de novo metastases. There were no significant toxicity differences between single-agent and combination therapy.

A recent study evaluated the addition of the CDK 4/6 inhibitor palbociclib to the nonsteroidal AI letrozole and demonstrated a significant improvement in PFS, without an improvement in OS.<sup>7</sup> These data led to accelerated FDA approval of this combination in the first-line setting, pending results from an ongoing phase III trial in the same setting.

There were no recent trials comparing chemotherapy with chemotherapy plus concurrent hormone therapy in the treatment of HR-positive metastatic disease. ECOG 318610 randomly assigned 231 women to receive chemotherapy or chemotherapy with tamoxifen and fluoxymesterone. This trial included patients with both ER-positive and ER-unknown disease, as well as both post- and premenopausal women. Time to treatment failure (TTF) was similar between the two treatment groups, although in the subset of women with ER-positive disease, TTF was longer in patients receiving combination therapy.

There was no difference in OS. Of note, all recent studies have included only postmenopausal women (regardless of age).

**Clinical interpretation.** In postmenopausal women, AIs may provide better disease control compared with tamoxifen in the firstline setting, without a benefit in OS. Available data suggest that either nonsteroidal or steroidal AIs can be used without differential efficacy. Toremifene is a reasonable alternative to tamoxifen, with a slightly different toxicity profile

and substantially higher cost. Toremifene can be used in conjunction with inhibitors of CYP2D6 and may be an option in some women receiving such inhibitors (eg, fluoxetine).

Although results from the FIRST trial are encouraging, definitive data from an ongoing phase III trial will be required (Data Supplement 7; ClinicalTrials.gov identifier NCT01602380) to understand the potential differences in efficacy between fulvestrant (at the currently approved dose) and AIs.

It is reasonable to combine palbociclib with an AI as first-line therapy, because this combination prolongs PFS. Phase III data are expected in 2016. Toxicity, the need for monthly blood counts, and drug access must be taken into account in making this decision.

Treatment should be administered until disease progression is documented by imaging, examination, or symptoms. Care should be taken in the interpretation of bone imaging and serum tumor markers, because results may be misleading. Withdrawal responses have been observed in patients after long periods of disease control with hormone therapy.

32. Xu HB, Liu YJ, Li L: Aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with advanced breast cancer: A literature-based meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 11:246-251, 2011
37. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al: Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as firstline hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 26:4883-4890, 2008
57. Bonneterre J, Thuillimann B, Robertson JF, et al: Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 18:3748-3757, 2000
58. Mouridsen H, Gershonovitch M, Sun Y, et al: Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 19:2596-2606, 2001
59. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al: Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of a North American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 18:3758-3767, 2000
30. Chi F, Wu R, Zeng Y, et al: Effects of toremifene versus tamoxifen on breast cancer patients: A meta-analysis. *Breast Cancer* 20:111-122, 2013
22. Iwata H, Masuda N, Ohno S, et al: A randomized, double-blind, controlled study of exemestane versus anastrozole for the first-line treatment of postmenopausal Japanese women with hormonereceptor-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 139:441-451, 2013
14. Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, et al: Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: Follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat* 136:503-511, 2012
15. Robertson JFR, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al: Fulvestrant 500 mg versus anastrozole as firstline treatment for advanced breast cancer: Overall survival from the phase II 'FIRST' study. *Cancer Res* 75, 2015 (abstr S6-04)
13. Bergh J, Joansson PE, Lidbrink EK, et al: FACT: An open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 30:1919-1925, 2012
7. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al: The cyclindependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/ TRIO-18): A randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 16:25-35, 2015

### Recommendation 1.2

Combination hormone therapy with fulvestrant, with a loading dose followed by 500 mg every 28 days, plus a nonsteroidal AI may be offered to patients with MBC without prior exposure to adjuvant endocrine therapy (Fig 1) (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

**Qualifying statements.** The recommendation for combination therapy in patients treated in the first-line setting without prior exposure to adjuvant hormone therapy (tamoxifen) is on the basis of positive survival results from the SWOG 0226 randomized phase III trial; the

greatest benefit in PFS was observed in an unplanned subset analysis of approximately 400 patients who had no prior exposure to hormone therapy. A similar study showed no benefit from combination therapy, but important differences in study design and patient populations existed between the two trials. The use of fulvestrant 500 mg with a loading schedule in combination with anastrozole is being studied in a phase III neoadjuvant trial.<sup>60</sup> There are no ongoing trials studying high-dose fulvestrant in combination with AIs in MBC.

**Literature review and analysis.** Conflicting data exist regarding the value of first-line combined endocrine therapy with low-dose fulvestrant and a nonsteroidal AI compared with an AI alone. These data are further complicated by the use of low-dose fulvestrant in these trials, because the 500-mg dose was shown to be superior to 250 mg in the trial and is now the approved dose. Benefit from the combination of low-dose fulvestrant and a nonsteroidal AI seems to be limited to patients without prior exposure to hormone therapy for breast cancer or with de novo HR-positive metastatic disease. Ongoing trials are evaluating the combination of high-dose fulvestrant with a nonsteroidal AI.

Older studies compared the combination of chemotherapy and hormone therapy with chemotherapy. A cooperative group trial randomly assigned 231 patients with MBC to cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with or without tamoxifen and fluoxymesterone from 1988 to 1992.<sup>10</sup> The response rate was similar between the two arms. TTF was longer in patients with HRpositive disease receiving chemotherapy plus hormone therapy, but there was no difference in OS.

**Clinical interpretation.** On the basis of the SWOG 0226 data, the combination of low-dose fulvestrant and an AI could be considered in the unique population of patients with HR-positive MBC without prior exposure to hormone therapy. This recommendation will be affected by the results of ongoing trials evaluating fulvestrant 500 mg and combination studies with targeted agents.

Limited efficacy data do not support a compelling clinical advantage for the use of combined chemotherapy and endocrine therapy. Sequential therapy is preferred.

12. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al: Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 367:435-444, 2012
60. Suman VJ, Ellis MJ, Ma CX: The ALTERNATE trial: Assessing a biomarker driven strategy for the treatment of post-menopausal women with ER1/Her2-invasive breast cancer. *Chin Clin Oncol* 4:34, 2015
10. Sledge GW Jr, Hu P, Falkson G, et al: Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormonesensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 18:262-266, 2000

## **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), 2021 [4] & [5].**

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms,  
Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms,  
Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Leitlinienreport 4.2

### **Fragestellung**

Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Interdisziplinäre LL-Entwicklergruppe, Beteiligung von Patientenvertreterinnen;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (letzte Recherche Juni 2017);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt. Es wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt.

#### LoE

- Evidenzgraduierung nach Klassifikation des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Version 2009)

#### Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

- Entwurfserstellung und Diskussion der Empfehlungen durch Arbeitsgruppen (nach Regeln des nominalen Gruppenprozesses)
- Konsentierung der Empfehlungen und der dazu gehörigen Empfehlungsgrade durch Leitliniengruppe im moderierten, formalen Konsensusverfahren (Nominaler Gruppenprozess).

#### GoR:

Tabelle 9: verwendete Empfehlungsgrade		
Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

- Empfehlungen, welche nicht durch Leitlinienadaptation oder durch Primärrecherche generiert wurden, sind als Expertenkonsens (EK) ausgewiesen. Der Empfehlungsgrad ergibt sich lediglich anhand der Ausdrucksweise (soll/sollte/kann) und wird nicht explizit mit A/B/O gekennzeichnet.

## Festlegung des Empfehlungsgrades

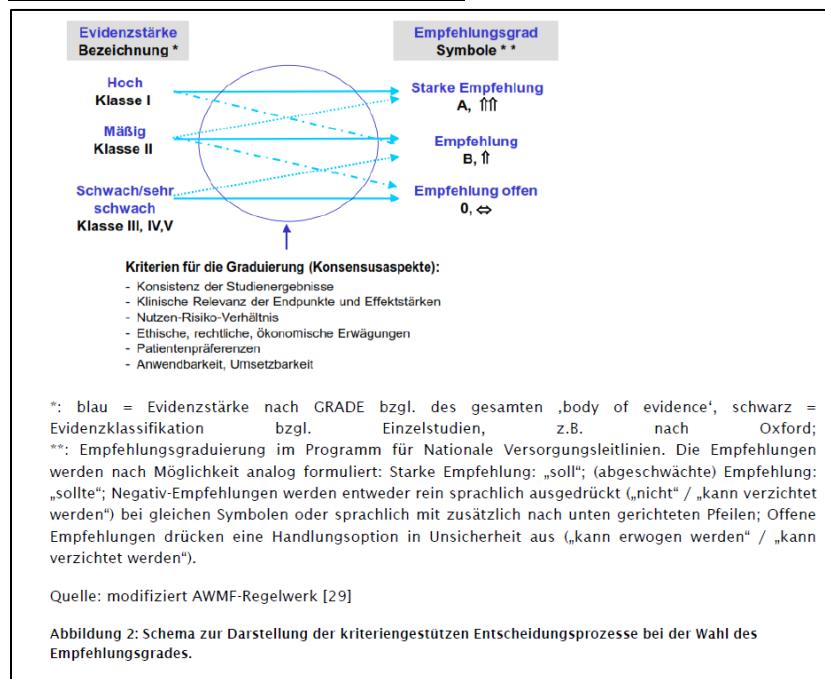


Tabelle 10: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimberechtigten
Dissens	≤50% der Stimberechtigten

### Sonstige methodische Hinweise

- Version 4.4 (Mai 2021) in Form eines Amendments: Es erfolgte eine Überarbeitung der Kapitel:
  - 5.4.1. Systemische Therapie bei prä- und perimenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status
  - 5.4.2. Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status
 Die Aktualisierung im Rahmen eines Amendments erfolgte aufgrund der Zulassung mehrerer CDK4/6-Inhibitoren.
- 05.07.2021: Amendment publiziert / Konsultationsphase zum Amendment (bzgl. CDK-4/6-Inhibitoren) abgeschlossen.

## Empfehlungen

### 4. Lokoregional begrenzte Primärerkrankung

#### 4.6. Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms

##### Radiotherapie bei lokal weit fortgeschrittenem Tumor und bei primärer Inoperabilität

4.104.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patientinnen mit primär inoperablen bzw. inflammatorischen Karzinomen soll eine primäre Systemtherapie, gefolgt von Operation und postoperativer Strahlentherapie, oder bei weiter bestehender Inoperabilität alleiniger oder präoperativer Strahlentherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1b</b>	Quellen: [700, 701]
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Das lokal fortgeschrittene Mammakarzinom (LABC, locally advanced breast cancer) beschreibt eine Gruppe von Tumoren, die zwei Kriterien vereinen: 1. Eine primäre Resektion ist nicht möglich oder wird als nicht sinnvoll erachtet. 2. Primär wird eine neoadjuvante Therapie in Betracht gezogen.

[...]

Die Einleitung einer primären, systemischen Therapie gilt als Behandlungsstandard bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom und inflammatorischem Karzinom sowie bei Patientinnen mit distanter Metastasierung. Das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie (NAC), insbesondere das Erzielen einer pathologischen kompletten Remission (pCR), konnte als günstiger Prognosemarker, assoziiert mit einem verbesserten Überleben, gezeigt werden. Randomisierte klinische Studien fokussierten auf der Weiterentwicklung effektiver Systemtherapien, wobei die Strahlentherapie meistens integraler Bestandteil dieser Studien war, da die Bedeutung für die lokoregionäre Tumorkontrolle unangefochten war. Hier hat sich das wissenschaftliche Feld insofern verändert, als dass die Bedeutung der Strahlentherapie im Falle einer kompletten Remission nach Mastektomie hinterfragt wird.

Das heute verwendete neoadjuvante Therapiekonzept mit Systemtherapie bei LABC wurde erstmals in den späten 70er-Jahren von De Lena [702] beschrieben. Durch eine neoadjuvante Chemotherapie konnte oft eine Größenreduktion des Tumors und der inflammatorischen Komponente erreicht werden. [...]

1971 wurde die Phase III-Studie der EORTC publiziert, zur Behandlung lokal fortgeschrittenener und inflammatorischer Mammakarzinome. [...] Mit alleiniger Strahlentherapie konnte ein 10-Jahres-Gesamtüberleben von 13% und ein distant metastasenfreies Überleben von 15% erzielt werden, was als Hinweis für ein kuratives Potenzial gewertet wurde. Erwartungsgemäß führten die Hinzunahme der Chemo- bzw. Hormontherapie jeweils zu einer signifikanten Zunahme der Zeit bis zum Lokalrezidiv, bis zur distanten Metastasierung bzw. der Verbesserung des Gesamtüberlebens. Mit der Kombinationsbehandlung konnte der größte therapeutische Effekt erzielt werden [...].

In den Folgejahren konnte im Rahmen entsprechender Studien die Systemtherapie verbessert werden durch die Hinzunahme von Anthrazyklinen und Taxanen mit

schrittweiser Verbesserung des 5-Jahres-Gesamtüberleben für LABC von ca. 70% bzw. 40% für inflammatorische Mammakarzinome. Die Bestrahlung nach Mastektomie (im Falle der eingetretenen Resektabilität) nach neoadjuvanter Chemotherapie wurde in der überwiegenden Anzahl der Patientinnen durchgeführt. Auch hier zeigte sich, dass Patientinnen mit pCR im Rahmen der Mastektomie ein substantiell besseres Gesamtüberleben aufwiesen als Patientinnen mit partiellem Ansprechen oder Tumorrest. [...]

Unabhängig vom Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie, stellte sich die Frage, inwieweit zusätzliche Lokalbehandlungen die Ergebnisse verbessern würden. Randomisierte Studien zur Frage der Notwendigkeit der Operation und Strahlentherapie in dieser Situation sind nicht verfügbar. Üblicherweise wird die Strahlentherapie bei persistierender Resektabilität nach NAC empfohlen. Die Resektabilität sollte dann erneut ca. 6-12 Wochen nach Abschluss der Bestrahlung überprüft werden.

Bei Stadium III-Patientinnen mit resektablem Tumor nach neoadjuvanter Chemotherapie (NAC) wurde der Effekt von Operation und Strahlentherapie in drei kleinen randomisierten Studien untersucht. Patientinnen wurden nach neoadjuvanter Chemotherapie (in zwei Studien mit Anthrazyklinen, in einer Studie mit CMF) randomisiert, um sich entweder einer Mastektomie oder einer Strahlentherapie zu unterziehen. Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und lokoregionäre Tumorkontrolle waren vergleichbar zwischen beiden Lokaltherapien. Allerdings lag die Lokalrezidivrate nach 2-5 Jahren in der Größenordnung von 40-60%, unabhängig davon, ob operiert oder bestrahlt wurde. Letztlich ein indirekter Hinweis, dass Patientinnen sowohl operiert und bestrahlt werden sollten, um die Lokalrezidivraten zu senken. In keiner dieser Studien wurde die Ansprechrate nach neoadjuvanter Therapie dokumentiert. Insofern ist die Frage nach wie vor offen, inwieweit nach Komplettremission nach neoadjuvanter Chemotherapie Operation und Strahlentherapie erforderlich sind.

Die Herausforderung für die Strahlentherapie liegt in der Entscheidung, welche Patientinnen nach NAC gefolgt von Mastektomie von einer Postmastektomie-Radiotherapie (PMRT) profitieren. [...] Aktuell präferiert die aktuelle Datenlage eher eine Ausdehnung in der Indikation zur PMRT auch im Rahmen nodal positiver Karzinome mit niedriger Lymphknotenbeteiligung (1-3 positive Lymphknoten). Durch die Hinzunahme unterschiedlicher Systemtherapien konnte die Rate an Patientinnen mit Komplettremission nach NAC gesteigert werden. [...]

Die Rolle der PMRT wurde letztlich begründet in den beiden großen Studien der dänischen Studiengruppe (Danish Breast Cooperative Group, DBCG) und des sogenannten British Columbia Trial. [...]. Diese Studien zeigten eine substantielle Abnahme in der langfristigen lokoregionären Rezidivrate, die sich auch in einem verbesserten brustkrebspezifischen Überleben und Gesamtüberleben widerspiegeln. Aufgrund dieser Ergebnisse wird die PMRT für Patientinnen mit  $\geq 4$  pathologisch befallenen Lymphknoten bzw. Patientinnen im Stadium III letztlich uneingeschränkt empfohlen.

In zwei kleineren Studien wurde die Bedeutung der Operation nach stattgehabter Strahlentherapie (nach neoadjuvanter Chemotherapie) untersucht:

Merajver et al. [704] behandelten 90 Patientinnen im Stadium III zunächst mit 9 Zyklen einer Anthracyclin-haltigen neoadjuvanten Chemotherapie. [...] Der Verzicht auf die Operation bei Patientinnen mit pCR war nicht assoziiert mit einer höheren Lokalrezidivrate, die ca. 20% betrug nach fünf Jahren Follow-up.

Ring et al. [705] (n=136) und Daveau et al. [706] (n=165) extrahierten aus ihren prospektiven Datensammlungen die Behandlungsergebnisse von Stadium III Patientinnen mit kompletter Remission nach neoadjuvanter Chemotherapie, die eine Strahlentherapie erhalten hatten, aber keine Operation. [...] Ein Trend hinsichtlich verbesserter

lokoregionärer Tumorkontrolle wurde beobachtet für Patientinnen, die sowohl Operation gefolgt von Bestrahlung erhalten hatten. [...]

Die Festlegung der Art des operativen Vorgehens nach neoadjuvanter Chemotherapie (NAC) ist komplex und nicht standardisiert. [...]

Zusammengefasst zeigen diese Studienergebnisse, dass Frauen im klinisch fortgeschrittenen Stadium III (insbesondere mit cN2-N3 Befall und mit zum Zeitpunkt der Operation noch residuell befallenen ypN+ Lymphknoten) nach neoadjuvanter Chemotherapie und Mastektomie dem höchsten Lokalrezidivrisiko unterliegen. Das Lokalrezidivrisiko scheint für Patientinnen im klinischen T3N0 Stadium deutlich geringer, insbesondere mit einem ypN0-Status zum Zeitpunkt der Operation.

662. Overgaard, M., et al., Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med, 1997. 337(14): p. 949-55.

663. Overgaard, M., et al., Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet, 1999. 353(9165): p. 1641-8.

702. De Lena, M., et al., Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol, 1978. 1(1): p. 53-9.

703. Ragaz, J., et al., Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst, 2005. 97(2): p. 116-26.

704. Merajver, S.D., et al., Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: the University of Michigan experience. J Clin Oncol, 1997. 15(8): p. 2873-81.

705. Ring, A., et al., Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? J Clin Oncol, 2003. 21(24): p. 4540-5.

706. Daveau, C., et al., Is radiotherapy an option for early breast cancers with complete clinical response after neoadjuvant chemotherapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. 79(5): p. 1452-9.

#### 4.7. Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)

##### **4.7.2. Endokrine Therapie**

4.108.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
<b>A</b>	Patientinnen mit östrogen- und/oder progesteronrezeptor-positiven (*) invasiven Tumoren sollen eine endokrine Therapie erhalten. * (>/=10% progesteronrezeptor-positive Tumorzellkerne)
<b>1a</b>	Quellen: [29, 726-729]
	Starker Konsens

4.109.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
<b>A</b>	Eine endokrine Therapie soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen.
<b>1a</b>	Quellen: [29, 580, 726-729]
	Starker Konsens

Adjuvante endokrine Therapien wie Tamoxifen und Aromatasehemmer reduzieren signifikant die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um relativ ca. 40% und die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um relativ ca. 30% [227, 363, 727, 730].

Diese relative Risikoreduktion ist unabhängig vom Alter der Patientin, dem Tumorstadium und der Vortherapie wie einer adjuvanten Chemotherapie, bezieht sich allerdings immer auf Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom.

[...]

#### Therapie bei postmenopausalen Patientinnen

4.115.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad	Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem ER+ Mammakarzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten.
Level of Evidence	Leitlinienadaptation: [730]
<b>1b</b>	
	Starker Konsens

In den Metaanalysen [363, 726, 727, 745] zeigen sich in Bezug auf das OS und das DFS eine Überlegenheit der adjuvanten Aromatasegabe (AI) allein oder in Sequenz mit Tamoxifen im Vergleich zum Tamoxifen allein bei postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom. [...]

#### 4.7.4. Neoadjuvante Therapie

##### Neoadjuvante systemische Therapie

4.122.	Konsensbasiertes Statement
EK	Eine neoadjuvante (primäre, präoperative) systemische Therapie wird als Standardbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen, primär inoperablen oder inflammatorischen Mammakarzinomen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angesehen.
	Starker Konsens

4.123.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert ist, sollte eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden.
	Starker Konsens

## Neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie

4.124.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
<b>0</b>	<p>Ist eine Chemotherapie indiziert, kann diese vor der Operation (neoadjuvant) oder danach (adjuvant) durchgeführt werden. Beide Verfahren sind hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig.</p> <p>Die neoadjuvante Therapie kann zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen.</p>
<b>1a</b>	Quellen: [558, 560, 793]
	Starker Konsens

## Primäre Hormontherapie bei postmenopausalen Patientinnen

4.127.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei postmenopausalen Patientinnen mit endokrin sensitivem Mammakarzinom kann, wenn eine Operation oder Chemotherapie nicht möglich oder nicht gewünscht sind, eine primäre endokrine Therapie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

4.128.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die neoadjuvante endokrine Therapie ist keine Standardtherapie, in speziellen Situationen (inoperabel, multimorbide Patientin) kann eine neoadjuvante endokrine Therapie erwogen werden.
	Starker Konsens

## Neoadjuvante Chemotherapiekombination

4.129.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	<p>Wenn eine neoadjuvante Chemotherapiekombination zum Einsatz kommt, sollte diese ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten. Die Dauer der präoperativen Therapie sollte 18–24 Wochen betragen.</p> <p>Bei HER2-positiven Tumoren und Indikation zur neoadjuvanten Chemotherapie sollte eine Therapie mit Trastuzumab erfolgen. Bei HER2-Positivität und High-risk Situation (klinisch/sonographisch oder stanzbiotisch N+, Tumorgröße &gt; 2cm) sollte die Therapie durch Pertuzumab ergänzt werden.</p>
	Starker Konsens

29. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [Updated 2014]. 2009; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>.
227. Department of Health, National Clinical Guideline - Diagnosis, staging and treatment of patients with Breast Cancer. National Clinical Guideline No. 7. 2015.
363. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet, 2005. 365(9472): p. 1687-717
558. von Minckwitz, G., et al., Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. Breast Cancer Res Treat, 2011. 125(1): p. 145-56.
560. Cortazar, P., et al., Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet, 2014. 384(9938): p. 164-72.
580. Blamey, R.W., et al., Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. Eur J Cancer, 2013. 49(10): p. 2294-302.
726. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet, 1998. 352(9132): p. 930-42.
727. Davies, C., et al., Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet, 2011. 378(9793): p. 771-84.
728. Fisher, B., et al., Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst, 1997. 89(22): p. 1673-82.
729. Thuerlimann, B., et al., Randomized controlled trial of ovarian function suppression plus tamoxifen versus the same endocrine therapy plus chemotherapy: Is chemotherapy necessary for premenopausal women with node-positive, endocrine-responsive breast cancer? First results of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. The Breast, 2001. 10: p. 130-138.
727. Davies, C., et al., Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet, 2011. 378(9793): p. 771-84.
730. Eisen, A., et al., Optimal Systemic Therapy for Early Female Breast Cancer. Evidence-based series, 2014: p. 1-21.
745. Ryden, L., et al., Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. Breast, 2016. 26: p. 106-14
793. Kaufmann, M., et al., Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol, 2006. 24(12): p. 1940-9.

## 5. Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom

### 5.4. Fernmetastasen

#### **5.4.2. Systemische Therapie bei postmenopausalen Patientinnen und positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status**

5.32.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei postmenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie angeboten werden.  Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Quellen: [985-991]	
	S	

5.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad	<b>A</b> Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie wird nicht empfohlen. Sie kann zwar die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.	
Level of Evidence	Quelle: [992, 993]	
1a		
	Starker Konsens	

Hintergrund 5.26. bzw. 5.32.

Eine endokrine Therapie ist weniger toxisch als eine Chemotherapie und sollte daher grundsätzlich als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Insbesondere diejenigen Patientinnen, die ein langes krankheitsfreies Intervall hatten, die auf vorherige antihormonelle Therapiemaßnahmen angesprochen haben und die nicht zu der kleinen Gruppe von Patientinnen gehören, bei denen ein sehr rascher Wirkeintritt von Nöten ist (z.B. bei Luftnot bei diffuser Lungenmetastasierung oder drohendem Leberversagen bei Lebermetastasierung oder möglichem Ileus bei Peritonealkarzinose), profitieren von einer endokrinen Therapie. Bei positivem Hormonrezeptorstatus ist eine Remission bei 60% der Patientinnen zu erwarten, bei negativem Hormonrezeptorstatus bei weniger als 10%. Bei den seltenen Fällen mit unbekanntem Hormonrezeptorstatus kann die Indikation zur endokrinen Therapie allerdings auch in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf gestellt werden.

Spricht eine Patientin auf eine endokrine Therapie an, wird diese bis zur Progression durchgeführt. Bei Progression ist der Einsatz alternativer endokriner Substanzen indiziert und gerechtfertigt. Erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf die endokrine Therapie sollte eher auf eine zytostatische Therapie umgestellt werden.

Bei Vorliegen einer HER2-Überexpression ist mit einem schlechteren Therapieansprechen einer endokrinen Therapie zu rechnen. Studien zur Kombination endokriner Therapie mit HER2-gerichteter Therapie konnten keinen Überlebensvorteil durch die zusätzliche HER2-gerichtete Therapie zeigen. Deshalb wird bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-positiven Tumoren bevorzugt eine Chemotherapie in Kombination mit HER2-gerichteter Therapie empfohlen, siehe hierzu den Abschnitt Fernmetastasen – Chemotherapie [988, 1007-1018].

Hintergrund 5.27. bzw. 5.33.

In einer Metaanalyse von 26 Studien mit 3.606 Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom konnten Fossati et al [985] zeigen, dass die Kombination aus Chemotherapie und endokriner Therapie im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie zwar zu einer erhöhten Remissionsrate, nicht aber zu einem verlängerten Überleben führte. Unter der kombinierten Chemoendokrinen Therapie waren unerwünschte Wirkungen wie Ödemneigung und kardiovaskuläre Komplikationen signifikant gesteigert.

#### 5.4.2.1. Erstlinientherapie

5.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
<b>Empfehlungsgrad B</b>	Die Kombinationstherapien eines Aromatasehemmers oder Fulvestrant mit CDK 4/6-Inhibitoren sollte durchgeführt werden, sofern diese Substanzgruppe noch nicht eingesetzt wurde.	
<b>Level of Evidence 1b</b>	Quellen: [1021, 1037-1042]	
Starker Konsens		

5.35.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
<b>EK</b>	ine Behandlung mit Fulvestrant sollte insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer erfolgen, kann aber auch als erste Therapielinie eingesetzt werden, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen.	
Starker Konsens		

Hintergrund 5.34.

Erstlinientherapie postmenopausaler Patientinnen mit CDK4/6-Inhibitoren

Für postmenopausale Patientinnen liegen zur Erstlinientherapie mit CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer endokrinen Therapie Daten aus insgesamt fünf randomisierten kontrollierten Studien zu drei Substanzen vor (Abemaciclib: MONARCH-3; Palbociclib: PALOMA-1 und PALOMA-2; Ribociclib: MONALEESA-2 und MONALEESA-3). Bei MONARCH-3, PALOMA-2, MONALEESA-2 und MONALEESA-3 handelt es sich um randomisierte, kontrollierte und verblindete klinische Studien, während PALOMA-1 als open label-Studie durchgeführt wurde und damit einem höheren Verzerrungspotenzial unterliegt.

Gesamtüberleben

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten sich bislang keine signifikanten Vorteile für die postmenopausalen Patientinnen in der Erstlinientherapie [...].

Progressionsfreies Überleben

Dagegen zeigten sich in allen Studien deutliche Vorteile der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens gegenüber Placebo. [...]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es gibt keine Anhaltspunkte für einen Effekt der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität postmenopausaler Patientinnen [...].

Unerwünschte Ereignisse

Die Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren war auch für postmenopausale Patientinnen grundsätzlich mit einer signifikant höheren Inzidenz unerwünschter Ereignisse assoziiert [...].

Fazit postmenopausale Patientinnen in der Erstlinientherapie

Insgesamt zeigt die Evidenz bei postmenopausalen Patientinnen in der Erstlinientherapie mit CDK4/6-Inhibitoren einen Behandlungsvorteil gegenüber der Vergleichstherapie lediglich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit der CDK4/6-Inhibitoren waren für alle analysierten Patientenkollektive vergleichbar und

deuteten auf signifikant höhere Ereignisraten gegenüber der Vergleichstherapie hin. Kommentare zu den Nutzenbewertungen durch das IQWiG und den Beschlüssen des G-BA sind Kapitel 5.4.1 zu entnehmen. Eine tabellarische Übersicht in Form von Evidenztabellen über die aufgeführten Effektschätzer befindet sich im Evidenzbericht zu dieser Leitlinie.

985. Fossati, R., et al., Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol*, 1998. 16(10): p. 3439-60.
986. Stockler, M., et al., The management of advanced breast cancer: systemic reviews of randomised controlled trials regarding the use of cytotoxic chemotherapy and endocrine therapy. Woolloomooloo, NHMRC National Breast Cancer Centre, 1997.
987. Stockler, M., et al., Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*, 2000. 26(3): p. 151-68.
988. Rugo, H.S., et al., Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*, 2016. 34(25): p. 3069-103.
989. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009 [addendum 2014]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/addendum-242246990>.
990. Cancer Australia. Recommendations for the management of early breast cancer in women with an identified BRCA1 or BRCA2 gene mutation or at high risk of a gene mutation. 2014 Available from: [http://guidelines.canceraustralia.gov.au/guidelines/guideline\\_17.pdf](http://guidelines.canceraustralia.gov.au/guidelines/guideline_17.pdf).
991. Partridge, A.H., et al., 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.
992. Sledge, G.W., Jr., et al., Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2000. 18(2): p. 262-6.
993. Carrick, S., et al., Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): p. Cd003372.
1007. Wilcken, N., J. Hornbuckle, and D. Ghersi, Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(2): p. Cd002747.
1008. De Laurentiis, M., et al., A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(13): p. 4741-8.
1009. Gibson, L., et al., Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. Cd003370.
1010. Ferretti, G., et al., Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. *Br J Cancer*, 2006. 94(12): p. 1789-96.
1011. Nabholz, J.M., et al., Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol*, 2000. 18(22): p. 3758-67.
1012. Thurlimann, B., et al., Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer*, 2003. 39(16): p. 2310-7.
1013. Bonneterre, J., et al., Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer*, 2001. 92(9): p. 2247-58.
1014. Buzdar, A., et al., Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol*, 2001. 19(14): p. 3357-66.
1015. Mouridsen, H., et al., Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2003. 21(11): p. 2101-9.
1016. Kaufmann, M., et al., Exemestane improves survival compared with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer who have failed on tamoxifen. results Of a double-blind randomised phase III trial. *Eur J Cancer*, 2000. 36 Suppl 4: p. S86-7.
1017. Paridaens, R., et al., Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2003. 14(9): p. 1391-8.
1018. Mauri, D., et al., 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.
1021. Johnston, S., et al., MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *npj Breast Cancer*, 2019. 5(1): p. 5.

1037. Lilly Deutschland GmbH. Abemaciclib (Verzenios®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A. 2019; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2701/2018-10-26\\_Modul4A\\_Abemaciclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2701/2018-10-26_Modul4A_Abemaciclib.pdf).
1038. Pfizer Pharma GmbH. Palbociclib (IBRANCE®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A 2016; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1744/2016-11-22\\_Palbociclib\\_Modul4A.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1744/2016-11-22_Palbociclib_Modul4A.pdf).
1039. Novartis Pharma GmbH. Ribociclib (Kisqali®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4. 2017; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2078/2017-08-29\\_Modul4\\_Ribociclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2078/2017-08-29_Modul4_Ribociclib.pdf).
1040. Slamon, D.J., et al., Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019.
1041. Slamon, D.J., 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*, 2018. 36(24): p. 2465-2472.
1042. Novartis Pharma GmbH. Ribociclib (Kisqali®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4A. 2019; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2865/2019-01-11\\_Modul4A\\_Ribociclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2865/2019-01-11_Modul4A_Ribociclib.pdf).

---

## NICE, 2009 [9].

Advanced breast cancer (update) Diagnosis and treatment; Issued: February 2009, last modified: August 2017. NICE (CG81)

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

What is the most effective hormone treatment for (1) women and (2) men with metastatic breast cancer?

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- systematische Evidenzaufbereitung (Formulierung von PICO-Fragen; Systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken; Datenextraktion, Qualitätsbewertung der gefundenen Literatur auf Basis der SIGN Kriterien für systematische Reviews/Metanalysen und RCTs)
- Formulierung der Empfehlung basierend auf klinischer und ökonomischer Evidenz in Konsensusprozessen; bei schwacher Evidenz basierend auf informellen Konsens

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Literaturrecherche der LL-Version 2009: bis 30.06.2008. Future guideline updates will consider evidence published after this cut-off date.

## LoE

Level	Source of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies; high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytical studies (for example case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus

**Table A** Levels of evidence for intervention studies. Data source: 'NICE guidelines manual' (NICE 2007).

## GoR

- Anwendung von GRADE - GoR finden sich in den Formulierungen wieder: "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations."

### Sonstige methodische Hinweise

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität der Empfehlungen: letzter Surveillance Report vom Januar 2018: Es wurden in Bezug auf die Therapieempfehlungen keine neuen Evidenz identifiziert, die zu einer Änderung dieser Empfehlungen führen würde

### Aktualisierungen:

- Update 2014: review of the evidence on exercise for people with or at risk of lymphoedema and addition of 2 recommendations to section 1.5
- Update 2017: Review of the evidence and update of recommendations in section 1.1 on assessing oestrogen receptor (ER) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status on disease recurrence.
- Surveillance Report Januar 2018: Kein Update notwendig.

## Empfehlungen

### Systemic disease-modifying therapy

#### *Recommendations*

- 1.3.1 Offer endocrine therapy as first-line treatment for the majority of patients with ER positive advanced breast cancer. [2009]
- 1.3.2 Offer chemotherapy as first-line treatment for patients with ER-positive advanced breast cancer whose disease is imminently life-threatening or requires early relief of symptoms because of significant visceral organ involvement, providing they understand and are prepared to accept the toxicity. [2009]
- 1.3.3 For patients with ER-positive advanced breast cancer who have been treated with chemotherapy as their first line treatment, offer endocrine therapy following the completion of chemotherapy. [2009]

**Qualifying statement:** These recommendations are based on one systematic review and GDG consensus

**Clinical Evidence:** Only one paper was appraised for this topic. A high quality systematic review (Wilcken et al. 2006) examined ten RCTs of chemotherapy vs endocrine therapy, the most recent of which was published in 1995 (even though Cochrane databases were searched as recently as October 2006). Neither chemotherapy nor endocrine therapy demonstrated an advantage in overall survival and tumour response was variable between studies. No data were presented for quality of life (QOL) or adverse events but, in narrative form, the reviewers stated that in the majority of studies chemotherapy had resulted in higher levels of toxicity (predominantly nausea, vomiting and alopecia) but that it was not clear in which direction QOL had been affected as the results were conflicting.

## Endocrine Therapy

### *Recommendation*

1.3.4 Offer an aromatase inhibitor (either non-steroidal or steroid) to:

- postmenopausal women with ER-positive breast cancer and no prior history of endocrine therapy
- postmenopausal women with ER-positive breast cancer previously treated with tamoxifen. [2009]

**Qualifying statement:** These recommendations are based on high quality evidence of clinical and cost effectiveness. There is no evidence directly comparing these agents so it is not possible to recommend any particular aromatase inhibitor. All aromatase inhibitors appear to be equally effective in terms of primary outcome (overall survival).

1.3.5 Offer tamoxifen and ovarian suppression as first-line treatment to premenopausal and perimenopausal women with ER-positive advanced breast cancer not previously treated with tamoxifen. [2009]

1.3.6 Offer ovarian suppression to premenopausal and perimenopausal women who have previously been treated with tamoxifen and then experience disease progression. [2009]

**Qualifying statement:** These recommendations are based on 1 moderate quality RCT report showing a survival benefit for combination therapy over single agents in pre-menopausal patients. There is also evidence of clinical effectiveness from one high-quality systematic review of randomised trials in pre-menopausal women. There was GDG consensus that perimenopausal women should be treated in the same manner. The GDG has made no recommendation on the optimal endocrine management of patients with ER-positive disease who relapse whilst on adjuvant tamoxifen as there is no data in this area. Current UK practice varies, with the use of either ovarian suppression or ovarian suppression in combination with aromatase inhibitors being used.

**Clinical Evidence:** The evidence base for this topic comprises one guideline (Eisen et al. 2004), five systematic reviews (Mauri et al. 2006; Gibson et al. 2007; Ferretti et al. 2006; Klijn et al. 2001 and Crump et al. 1997), five RCTs (Chia et al. 2008; Mouridsen et al. 2007; Taylor et al. 1998; Klijn et al. 2000 and Goss et al. 2007) a pooled analysis of RCT data (Howell et al. 2005) and a small, low quality comparative study (Catania et al. 2007a). The number of study participants exceeded 30,500 women, the majority of whom were post-menopausal with metastatic breast cancer. Most of the papers were of moderate to high quality, although the guideline did review non-published abstracts.

Mauri D, et al. (2006) Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst 98(18): 1285–1291.

Chia S, et al. (2008) Double-blind, Randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptorpositive, advanced breast cancer: Results from EFACT. J Clin Oncol 26: 1664–1670.

Mouridsen HT (2007) Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial. Breast Cancer Res Treat 105(1): 19–29.

Catania C, et al. (2007a) Fulvestrant in heavily pre-treated patients with advanced breast cancer: results from a single compassionate use programme centre. Breast Cancer Res Treat 106: 97–103.

[...]

Fulvestrant and exemestane showed equal clinical benefit for women that had previously received non-steroidal AIs for the treatment of advanced breast cancer. Limited evidence also suggested that fulvestrant conferred short term benefit to heavily pre-treated women with metastatic disease by postponing the requirement for chemotherapy. An equivalence analysis of pooled data (Howell et al. 2005) from two trials

showed that fulvestrant and anastrozole were not significantly different from one another in their effects on overall survival. Study participants given fulvestrant reported fewer incidences of joint pain.

Howell A, et al. (2005) Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 104: 236–239 –nicht systematisch erstellt, Dosierung von 250mg/Monat Fulvestrant nicht zulassungskonform, identisch mit Robertson, et al. 2003 (siehe oben)

Good evidence showed that there was significant clinical benefit, increased progression-free survival and ~13% reduction in the risk of death with third generation AIs compared with standard endocrine therapy (the analyses included all treatment lines). No individual AI was better than another in this regard. Very limited evidence suggested that there was no significant difference between the AIs and standard therapy in patient reported quality of life. However, more gastro-intestinal symptoms and hot flushes were associated with AI therapy compared to standard endocrine therapy but there were fewer reports of blood clots and vaginal bleeding.

A moderate quality systematic review (Klijn et al. 2001) and meta-analysis of data from four RCTs (one unpublished) concluded that combination therapy with LHRH agonists, buserelin or goserelin, combined with tamoxifen produced significant improvements in tumour response, reduction in the risk of death (~22%) and disease progression (~30%) than LHRH agonist monotherapy. Lack of methodological detail suggests caution in the interpretation of these results.

One RCT (Klijn et al. 2000) compared buserelin alone versus tamoxifen alone versus the two agents combined. Tumour response was not significantly different between combined and monotherapies unless data from patients with stable disease for > 6 months was included. The re-analysis showed a superior response for the combined therapy compared with tamoxifen but not LHRH. Combined therapy significantly improved actuarial survival at 5 and 7 years, together with overall survival and progression-free survival compared with monotherapy with either buserelin or tamoxifen.

A second RCT (Taylor et al. 1998) compared goserelin with surgical ovarian ablation (oophorectomy). The authors found that the outcomes for tumour response, overall survival and failure free survival were not significantly different between treatments and concluded that either treatment could reasonably be offered to patients and their physicians. The study was terminated prematurely due to poor accrual, believed to be because of the unwillingness of patients to be randomised to the surgical arm.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2021)  
am 17.08.2021

#	Suchfrage
1	[mh ^“Breast Neoplasms”]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	(advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps* OR progression*):ti,ab,kw
5	(#1 OR (#2 AND #3)) AND #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Aug 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 17.08.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH[majr]
2	((breast[ti]) OR mamma*[ti]) AND (neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH)
3	(#1) OR #2
4	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
5	(#4) AND (((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab])
6	(#5) AND ((((((advanced[tiab]) OR metastat*[tiab]) OR metastas*[tiab]) OR recurren*[tiab]) OR relaps*[tiab]) OR progression*[tiab]) OR progressive*[tiab]) OR disseminat*[tiab])
7	(#6) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
8	#3 OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta])) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw])) OR ((evidence

#	Suchfrage
	based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw])) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri*[tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab])) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab]))) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
10	((#9) AND ("2016/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

#### Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.08.2021

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))

#	Suchfrage
7	((#6) AND ("2016/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al.** Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;Jco2101392.
2. **Deng Y, Ma G, Li W, Wang T, Zhao Y, Wu Q.** CDK4/6 inhibitors in combination with hormone therapy for HR(+)/HER2(-) advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Breast Cancer* 2018;18(5):e943-e953.
3. **Ding W, Li Z, Wang C, Ruan G, Chen L, Tu C.** The CDK4/6 inhibitor in HR-positive advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(20):e10746.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Langversion 4.4 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 18.08.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2021-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf).
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Interdisziplinäre S3-Leitlinie, Leitlinienreport 4.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 18.08.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLm\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2021-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLm_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf).
6. **Li J, Fu F, Yu L, Huang M, Lin Y, Mei Q, et al.** Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020;180(1):21-32.
7. **Li Y, Li L, Du Q, Li Y, Yang H, Li Q.** Efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy in HR+/HER-2- abc patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Invest* 2021;39(5):369-378.
8. **Messina C, Cattrini C, Buzzatti G, Cerbone L, Zanardi E, Messina M, et al.** CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2018;172(1):9-21.
9. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. 08.2017. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 18.08.2021]. (NICE Clinical guideline; Band 81). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/evidence/full-guideline-pdf-242246993>.
10. **Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, Cocco S, Caputo R, Cianniello D, et al.** Progression-free survival and overall survival of CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2020;21(17):6400.

11. **Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al.** Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3069-3103.
12. **Thein KZ, Htut TW, Ball S, Swarup S, Sultan A, Oo TH.** Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020;183(2):479-487.
13. **Yang L, Xue J, Yang Z, Wang M, Yang P, Dong Y, et al.** Side effects of CDK4/6 inhibitors in the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med* 2021;10(5):5590-5599.
14. **Zheng J, Wu J, Wang C, Zhuang S, Chen J, Ye F.** Combination cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and endocrine therapy versus endocrine monotherapy for hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(6):e0233571.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2021-B-270**

**Kontaktdaten**

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

**Stellungnehmer:**

*Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)*  
*Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)*  
*Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)*  
*Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)*  
*Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)*  
*Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)*  
*Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)*  
*Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)*  
*Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)*  
*Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)*

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten

Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

**Zusammenfassung**

Behandlungsstandard ist die endokrin-basierte Therapie, d. h. die Kombination einer endokrinen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor. Welche endokrine Therapie eingesetzt wird, hängt vor allem von der Vortherapie in der (neo-)adjuvanten Situation ab und vom Eintritt des Rezidivs ab.

Derzeit existiert kein prädiktiver Faktor, mit dem sich eine Subgruppe definieren ließe, die nicht oder besonders von der Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor profitiert. Auch liegen bisher keine direkt vergleichenden Daten zur Überlegenheit eines spezifischen CDK4/6-Inhibitors in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit vor. Aktuelle Daten zur statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Überlebenszeit durch Ribociclib können zu einer Neubewertung der Standardtherapie führen.

Eine Chemotherapie sollte nur bei drohendem, insbesondere viszeralem Organversagen und Notwendigkeit einer schnellen Remission eingesetzt werden.

Unsere Stellungnahme basiert auf den aktuellen Leitlinien [1, 2].

## **Kontaktdaten**

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

### **Stellungnehmer:**

*Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)*  
*Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)*  
*Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)*  
*Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)*  
*Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)*  
*Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)*  
*Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)*  
*Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)*  
*Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)*  
*Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)*

## **Indikation gemäß Beratungsantrag**

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten

Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

## **Stand des Wissens**

Das Hormonrezeptor-(HR)-positive, humanen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-(HER2)-negative, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinoms ist eine nicht heilbare Erkrankung. Dennoch konnte in den letzten Jahren insbesondere durch den Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren die Prognose, d.h. die mittlere Überlebenszeit, bei gleichzeitig möglichst lang andauerndem Erhalt einer hohen Lebensqualität verbessert werden [3-15]. Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und Erhalt bzw. Verbesserung der Lebensqualität (z.B. durch Reduktion von Symptomen) sind zugleich die beiden wichtigsten Therapieziele in dieser inkurablen Behandlungssituation [1, 2]. Hieraus ergibt sich auch, dass Therapien mit spürbaren Nebenwirkungen nach Möglichkeit vermieden werden sollten. Nebenwirkungen, die durch die Patientin nicht wahrgenommen werden (z.B. Laborveränderungen) spielen, sofern die oben genannten Therapieziele erreicht werden, eine untergeordnete Rolle. Entsprechend sollte eine Chemotherapie so lange wie möglich vermieden werden.

## **Postmenopausale Patientinnen**

Postmenopausale Patientinnen bilden die größte Gruppe. Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt [1]:

## Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

### Stellungnehmer:

*Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)*  
*Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)*  
*Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)*  
*Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)*  
*Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)*  
*Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)*  
*Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)*  
*Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)*  
*Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)*  
*Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)*

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

5.32.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei postmenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie angeboten werden.  Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Quellen: [985-991]	
	S	

## Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

### Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)  
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)  
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)  
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)  
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)  
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)  
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)  
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)  
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)  
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

### Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten

Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

5.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Kombinationstherapien eines Aromatasehemmers oder Fulvestrant mit CDK 4/6-Inhibitoren sollte durchgeführt werden, sofern diese Substanzgruppe noch nicht eingesetzt wurde.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Quellen: [1021, 1037-1042]	
	Starker Konsens	
5.35.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
<b>EK</b>	ine Behandlung mit Fulvestrant sollte insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer erfolgen, kann aber auch als erste Therapielinie eingesetzt werden, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen.	
	Starker Konsens	

Die endokrin-basierte Therapie stellt die erste Therapieoption dar [14-17]. Hierfür kommen folgende Substanzkombinationen in Frage:

## Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

## Stellungnehmer:

*Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)*  
*Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)*  
*Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)*  
*Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)*  
*Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)*  
*Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)*  
*Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)*  
*Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)*  
*Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)*  
*Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)*

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten

Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

- CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) + nicht-steroidaler Aromataseinhibitor
- CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) + Fulvestrant
- Aromataseinhibitor Monotherapie
- Fulvestrant Monotherapie
- Tamoxifen Monotherapie

Aus oben genannten Gründen sollte nach Möglichkeit ein CDK4/6-Inhibitor eingesetzt werden, wobei keine direkte Evidenz für die Überlegenheit eines der drei CDK4/6-Inhibitoren existiert. Aktuelle, am 19. September 2021 auf dem ESMO-Kongress vorgestellte Daten der MONALEESA-2-Studie zeigen eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit von Letrozol + Ribociclib gegenüber Letrozol mit einem HR von 0,76 und einem Median von 12,5 Monaten [16]

Die Wahl des endokrinen Partners orientiert sich an Vortherapien und Komorbiditäten [1, 2, 17].

## Prämenopausale Patientinnen

Prämenopausale Patientinnen stellen aufgrund des jungen Alters eine besondere Herausforderung dar. Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt:

## Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

### Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)  
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)  
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)  
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)  
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)  
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)  
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)  
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)  
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)  
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten

Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

5.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei prä- und perimenopausalen Patientinnen soll bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie angeboten werden.  Die rein endokrine Monotherapie ist nicht indiziert bei Patientinnen, bei denen die Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs besteht.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Quellen: [985-991]	
Starker Konsens		

## Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

## Stellungnehmer:

*Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)*  
*Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)*  
*Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)*  
*Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)*  
*Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)*  
*Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)*  
*Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)*  
*Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)*  
*Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)*  
*Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)*

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten

Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

5.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei prämenopausalen Patientinnen sollte die endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor unter Ausschaltung der Ovarialfunktion und in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant erfolgen (in Abhängigkeit von der Vortherapie).	
Level of Evidence <b>1b</b>	Quellen: [994-1002]	
Starker Konsens		

Prämenopausale Patientinnen werden unter GnRH-Analoga-Therapie oder nach Ovarektomie analog zu postmenopausalen Patientinnen behandelt; auch hier ist der Einsatz des CDK4/6-Inhibitors Therapie der Wahl [1, 2, 17]. Tamoxifen kann zudem ohne den gleichzeitigen Einsatz eines GnRH-Analogons eingesetzt werden, wobei der Kombination mit GnRH der Vorzug zu geben ist.

Dementsprechend ist der Therapiestandard bei prämenopausalen Frauen:

- CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) + nicht-steroidaler Aromataseinhibitor + GnRH-Analogen
- CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib oder Ribociclib) + Fulvestrant + GnRH-Analogen
- Tamoxifen + GnRH-Analogen

## Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

### Stellungnehmer:

*Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)*  
*Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)*  
*Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)*  
*Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)*  
*Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)*  
*Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)*  
*Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)*  
*Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)*  
*Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)*  
*Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)*

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten

Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

- Aromataseinhibitor + GnRH-Analogon (bei Kontraindikationen gegen Tamoxifen)

## Viriles Mammakarzinom

Für die endokrine Therapie des Mannes liegen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung keine evidenzbasierten Behandlungsoptionen vor; die Leitlinien orientieren sich (ebenso wie die klinische Praxis) an der endokrinen Therapie der prämenopausalen Frau, d.h. bei Einsatz eines Aromataseinhibititors sollte simultan ein GnRH-Analogon gegeben werden [1, 2, 17].

## BRCA1/2 mutiertes Mammakarzinom

Eine weitere Therapie-Optionen für post- und prämenopausale Patientinnen sowie Männern mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom ist bei Vorliegen einer pathogenen Keimbahnmutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 der Einsatz von PARP-Inhibitoren als Monotherapie (Olaparib oder Talazoparib), sofern in der (neo)adjuvanten Therapiesituation bereits eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Chemotherapie erfolgt ist oder deren Einsatz nicht möglich ist [18, 19].

## Chemotherapie (Zytostatika)

Eine Chemotherapie sollte nur eingesetzt werden, wenn bei drohendem Organausfall eine schnelle Remission vonnöten ist; hierbei wird aufgrund des günstigeren therapeutischen Index einer

## Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

## Stellungnehmer:

*Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)*  
*Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)*  
*Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)*  
*Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)*  
*Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)*  
*Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)*  
*Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)*  
*Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)*  
*Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)*  
*Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)*

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten

Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Monochemotherapie der Vorzug gegeben. Die Wahl der Behandlung orientiert sich an Vortherapie, Alter und Komorbiditäten [1, 2, 17]. Folgende Substanzen kommen zum Einsatz:

- Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin oder Peg-liposomales Doxorubicin)
- Taxane (Paclitaxel, Docetaxel oder nabPaclitaxel) nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen in der (neo)adjuvanten Situation, oder wenn deren Einsatz nicht möglich ist; in der klinischen Praxis werden Paclitaxel und nabPaclitaxel entgegen der Zulassung als wöchentliches Schema und auch ohne Anthrazyklinvorbehandlung eingesetzt
- Vinorelbine (nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen in der (neo)adjuvanten Situation oder wenn deren Einsatz nicht möglich ist)
- Capecitabin (nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen und Taxanen in der (neo)adjuvanten Situation oder wenn deren Einsatz nicht möglich ist)
- Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) und Taxan (Paclitaxel oder Docetaxel)
- Anthrazyklin (Doxorubicin oder Epirubicin) und Cyclophosphamid
- Paclitaxel und Gemcitabin (nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen in der (neo)adjuvanten Situation oder wenn deren Einsatz nicht möglich ist)
- Capecitabin und Docetaxel (nach Vorbehandlung mit Anthrazyklinen in der (neo)adjuvanten Situation oder wenn deren Einsatz nicht möglich ist)

## Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

## Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)  
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)  
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)  
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)  
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)  
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)  
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)  
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)  
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)  
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten

Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

## Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulation zu untersuchen:

- postmenopausale Frauen in Erstlinientherapie.

Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?

Nein, die relevanten Faktoren sind oben aufgeführt.

## Literatur / Referenzen

1. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Juni 2021. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-045OL.html>
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Endokin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Status März 2021. [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2021/Einzeldateien\\_Literatur/2021D\\_18\\_Endokrine\\_und\\_zielger\\_Therapie\\_met\\_MaCa\\_MASTER\\_final\\_20210301\\_inklRef.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2021/Einzeldateien_Literatur/2021D_18_Endokrine_und_zielger_Therapie_met_MaCa_MASTER_final_20210301_inklRef.pdf)
3. 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.
4. 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,

## Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

### Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)  
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)  
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)  
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)  
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)  
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)  
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)  
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)  
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)  
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

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.

5. Turner, NC, Ro, J, Andre, F, Loi, S, Verma, S, Iwata, H, Harbeck, N, Loibl, S, Huang Bartlett, C, Zhang, K, Giorgotti, 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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

## Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

## Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)  
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)  
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)  
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)  
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)  
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)  
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)  
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)  
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)  
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol, 2018. **36**(24): p. 2465-2472.

9. 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-Saghier, 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.
10. 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.
11. 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, Giorgotti, 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.
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, 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.

## Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

## Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)  
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)  
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)  
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)  
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)  
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)  
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)  
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)  
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)  
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

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, 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.
14. 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.
15. 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.
16. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al.: Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts)with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advancedbreast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB)ESMO LBA 17, 2021. [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.esmo/static/esmo2021\\_abstractsv2/LBA17.html.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/m-anage.com.storage.esmo/static/esmo2021_abstractsv2/LBA17.html.pdf)
17. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al.: 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 31:1623-1649, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.09.010](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010)

## Kontaktdaten

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

### Stellungnehmer:

Prof. Dr. A. Bleckmann (DGHO)  
Prof. Dr. Sara Brucker (DGS)  
Prof. Dr. Andreas Hartkopf (DGS)  
Prof. Dr. Diana Lüftner (DGHO)  
Prof. Dr. Anton Scharl (DGGG)  
Prof. Dr. Marcus Schmidt (DGGG, AGO)  
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (DGS)  
Prof. Dr. Hans Tesch (DGHO)  
Prof. Dr. Achim Wöckel (AGO)  
Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO)

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

Bei prä- und perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

18. Robson, M, Im, SA, Senkus, E, Xu, B, Domchek, SM, Masuda, N, Delaloge, S, Li, W, Tung, N, Armstrong, A, Wu, W, Goessl, C, Runswick, S and Conte, P, *Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation*. N Engl J Med, 2017. **377**(6): p. 523-533.
19. Litton, JK, Rugo, HS, Ettl, J, Hurvitz, SA, Goncalves, A, Lee, KH, Fehrenbacher, L, Yerushalmi, R, Mina, LA, Martin, M, Roche, H, Im, YH, Quek, RGW, Markova, D, Tudor, IC, Hannah, AL, Eiermann, W and Blum, JL, *Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation*. N Engl J Med, 2018. **379**(8): p. 753-763.