



**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: 2023-B-215-z Elacestrant**

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

### Elacestrant

[ER-positiver, HER2-negativer, lokal fortgeschrittenem oder metastasierter Brustkrebs mit ESR1-Mutation nach mind. 1 endokriner Therapie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitor]

#### 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
- Ovariectomie

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, 3. September 2020 und 19. Mai 2022
- Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019
- Palbociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Mai 2017 und 22. März 2019
- Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 18. Mai 2017
- 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
- Talazoparib: Beschluss vom 20.11.2020
- Olaparib: Beschluss vom 16.01.2020

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten

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

**Elacestrant**

**[ER-positiver, HER2-negativer, lokal fortgeschrittenem oder metastasierter Brustkrebs mit ESR1-Mutation  
nach mind. 1 endokriner Therapie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitor]**

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

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:	
Elacestrant L02BA04 Orserdu	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> ORSERDU wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist.
<b>Antiestrogene</b>	
Tamoxifen L02BA01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms.</li> <li>• Metastasierendes Mammakarzinom.</li> </ul>
Toremifen L02BA02 Fareston <sup>1</sup>	First-line Behandlung des hormonabhängigen metastasierenden Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen. Fareston kann bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren nicht empfohlen werden.
Fulvestrant L02BA03 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faslodex ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen: <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> </li> <li>• 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</li> </ul>
<b>Aromataseinhibitoren (nicht-steroidal):</b>	
Anastrozol L02BG03 generisch	<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>

	<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 generisch	<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 vorheriger 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>Aromataseinhibitoren (steroidal):</b>	
Exemestan L02BG06 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven, frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 – 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen.</li> <li>• Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Bei Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor-Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.</li> </ul>
<b>Gestagene:</b>	
Megestrolacetat L02AB01 Megestat	Megestat ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zur palliativen Behandlung fortgeschrittener Mammakarzinome (nicht operable metastasierende bzw. rezurrenente Erkrankungen), bei Progression nach einer Therapie mit Aromatasehemmern</li> </ul>
Medroxyprogesteronacetat L02AB02 MPA Hexal	Zur palliativen Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• metastasierendes Mammakarzinom</li> <li>• [...].</li> </ul>
<b>Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga:</b>	
Leuprorelin L02AE02 generisch	Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Goserelin L02AE03 Zoladex	Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

<b>Proteinkinase-Inhibitoren:</b>	
Everolimus L01EG02 generisch	Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom: Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.
Palbociclib L01EF01 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.
Ribociclib L01EF02 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 L01EF03 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-Inhibitoren:</b>	
Alpelisib L01EM03 Piqray <sup>1</sup>	Piqray 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.
<b>PARP-Inhibitoren:</b>	
Olaparib L01XK01 Lynparza	Mammakarzinom Lynparza wird angewendet als: <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...]</li> </ul>

<sup>1</sup> Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein.</li> </ul>
Talazoparib L01XK04 Talzenna	Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2023-B-117z (Elacestrant)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 24. Mai 2023



## **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.....	7
3.4 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung.....	33
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	34
Referenzen.....	37
Anhang.....	38

## Abkürzungsverzeichnis

ABC	Advanced Breast Cancer
AI	Aromatase Inhibitor
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BC	Breast Cancer
CBR	Clinical Benefit Rate
CDK	Cyclin-Dependent Kinase
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(HER2)-negativ
HR	Hazard Ratio
HR+	Hormonrezeptor (HR)-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
OS	Overall Survival
PFS	Progression Free Survival
PR	Partial Response
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, der nach mindestens einer endokrinen Therapie fortgeschritten ist.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 21.04.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 3543 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen 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 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es konnte kein CR identifiziert werden.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Ramos-Esquivel et al., 2020 [5].

Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in combination with fulvestrant for previously treated metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

##### **Fragestellung**

the aim of this systematic review and meta-analysis was to compare the efficacy and safety of the CDK 4/6 inhibitors used in combination with fulvestrant in previously treated patients with advanced (inoperable locally advanced or metastatic) hormone receptor positive, HER2 negative BC.

##### **Methodik**

###### Population:

- previously treated patients with advanced (inoperable locally advanced or metastatic) hormone receptor positive, HER2 negative BC.

###### Intervention:

- CDK 4/6 inhibitors used in combination with fulvestrant (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib)

###### Komparator:

- Fulvestrant

###### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

###### Recherche/Suchzeitraum:

- December 2009 to December 2019
- Durchgeföhrt am 23.12.2019 in MEDLINE und EMBASE

###### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Tool

##### **Ergebnisse**

###### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3

###### Charakteristika der Population/Studien:

- Insgesamt 1277 Patientinnen in Interventionsgruppe und 639 behandelt mit Fulvestrant alleine

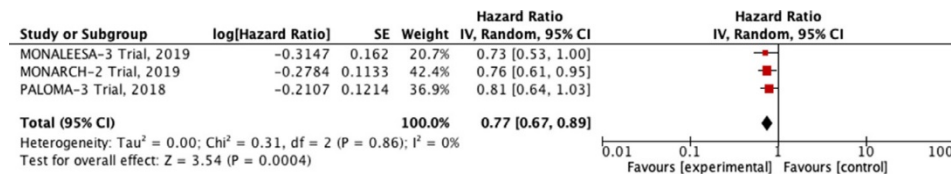
- Zu >60% ECOG 0
- Postmenopausal (>75% der eingeschlossenen Patientinnen)
- Hormon-Rezeptor Positiv zu mehr als 75%

### Qualität der Studien:

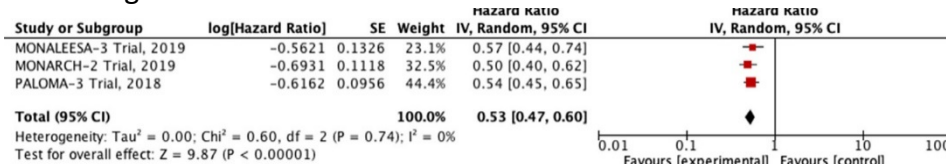
- All included trials were double blind with low risk of selection, performance, attrition, detection, and reporting bias. We did not detect evidence of publication bias in the funnel plot analysis
  - Funnelplot konnte in der Publikation nicht identifiziert werden

### Studienergebnisse:

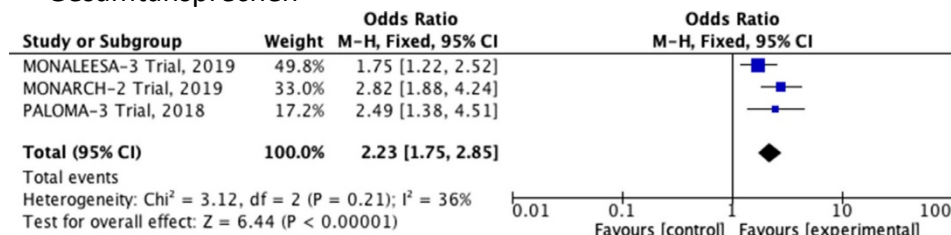
- Gesamtüberleben



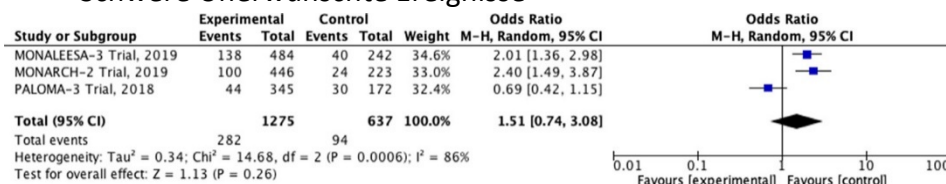
- Progressionsfreies Überleben



- Gesamtansprechen



- Schwere Unerwünschte Ereignisse



### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our findings provide the most updated analysis regarding the OS benefit of CDK 4/6 inhibitors for previously treated patients with metastatic hormone-receptor positive and HER2 negative BC. In summary, the addition of any CDK 4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) to fulvestrant significantly improved PFS and OS regardless of age, endocrine sensitivity and ethnic origin. The only found differences among these drugs rely in their toxicity profile.

### Kommentare zum Review

Die Einschlusskriterien sind breiter als das vorliegende Anwendungsgebiet, entsprechen diesem aber zum Großteil der eingeschlossenen Patientinnen

### 3.3 Leitlinien

---

#### **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften), 2021 [3,4].**

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

#### **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.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Die Systematische Primärliteraturrecherche wurde im Zeitraum vom 06. April – 2. November 2016 durchgeführt.
- Es wurden folgende Datenbanken verwendet: MEDLINE (via Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (via Cochrane Library) und Database of Abstracts of Reviews of Effects (via PubMed Health/via Cochrane Library)
- Für das Amendment zu den CDK-4/6-Inhibitoren wurde eine systematische Literaturrecherche in Medline (via Pubmed) am 17.06.2020 durchgeführt.

##### LoE

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

##### GOR:

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

- Empfehlungen, welche nicht durch Leitlinienadaptation oder durch Recherche 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/0 gekennzeichnet.

### Festlegung des Empfehlungsgrades

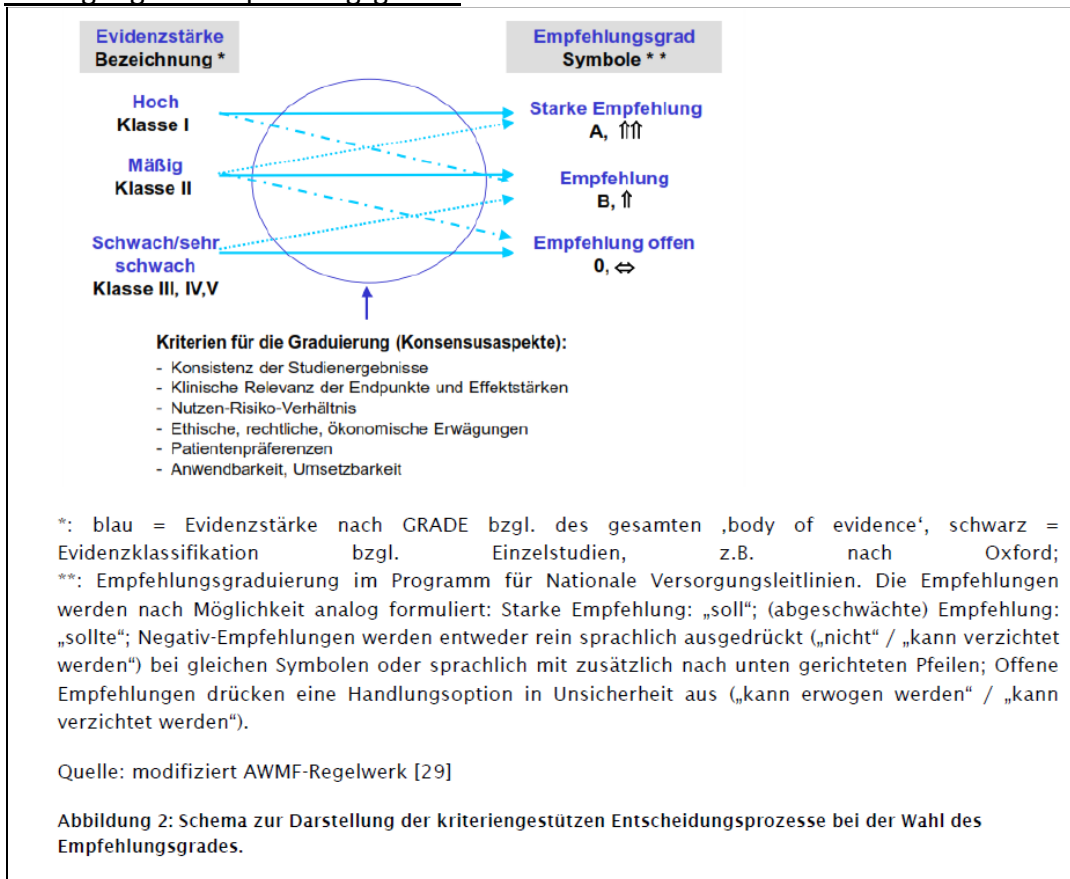


Tabelle 10: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

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

### 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.

## Empfehlungen

### 5.3. Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs

#### 5.3.1. Lokales (intramammäres) Rezidiv

5.8.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Verdachtsdiagnose eines lokoregionären Rezidivs soll zunächst eine histologische Sicherung mit erneuter Bestimmung von ER, PR und HER2 und ein komplettes Re-Staging erfolgen, um Metastasen auszuschließen und die Planung einer interdisziplinären Therapiestrategie zu ermöglichen.
	Starker Konsens

5.9.	<b>Konsensbasiertes Statment</b>
<b>EK</b>	Beim intramammären Rezidiv (DCIS/invasives Karzinom) wird durch die sekundäre Mastektomie die höchste lokale Tumorkontrolle erzielt.
	Starker Konsens

5.10.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei günstiger Ausgangssituation, z. B. DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreiem Intervall und fehlendem Hautbefall, kann nach sorgfältiger Aufklärung erneut brusterhaltend operiert werden.
Level of Evidence <b>4a</b>	Quellen: [950-953]
	Starker Konsens

5.11.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Vor einer erneuten brusterhaltender Operation sollte/sollten die Möglichkeit einer Re-Bestrahlung (Teilbrustbestrahlung) geprüft, in einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert und die Patientin ggf. einem Strahlentherapeuten vorgestellt werden.
	Konsens

5.12.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei brusterhaltender Operation soll die Patientin auf ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv hingewiesen werden.
	Starker Konsens



### 5.3.2. Lokalrezidiv nach Mastektomie

5.13.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Ein isoliertes Thoraxwandrezidiv soll nach Möglichkeit operativ vollständig (R0) entfernt werden. Bei V.a. Befall der Rippen/Interkostalmuskulatur sollte die Therapieentscheidung interdisziplinär mit der Thoraxchirurgie erfolgen.
	Starker Konsens

5.14.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei symptomatischem Lokalrezidiv (z.B. Ulzeration, Schmerzen) kann eine lokale Therapie (operative Intervention, Radiotherapie) auch bei Vorliegen von Fernmetastasen mit dem Ziel der Symptomreduktion erwogen werden.
	Starker Konsens

### 5.3.3. Axilläres Lymphknotenrezidiv

5.15.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Im Fall eines axillären Lymphknotenrezidivs sollte eine lokale Kontrolle der Erkrankung durch erneute operative axilläre Intervention ggf. mit Radiotherapie erfolgen. Präoperativ sollte ein CT-Thorax zur Ausdehnung der Lymphknotenmetastasierung erfolgen.
	Starker Konsens

### 5.3.4. Medikamentöse Therapie

5.16.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine Systemtherapie nach R0-Resektion eines lokoregionären Rezidivs soll für ein verlängertes krankheitsfreies Intervall als auch ein verlängertes Gesamtüberleben erwogen werden.
	Starker Konsens

### 5.3.5. Strahlentherapie Bestrahlung nach Rezidivoperation

5.17.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	<p>Eine Bestrahlung nach Rezidivoperation sollte interdisziplinär diskutiert und entschieden werden.</p> <p>Eine postoperative Radiotherapie sollte durchgeführt werden, wenn keine vorangegangene Radiotherapie erfolgt war oder das Lokalrezidiv nicht radikal operiert wurde (R1-2).</p>
	Starker Konsens

5.18.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	<p>Bei inoperablem Lokalrezidiv kann eine palliative Radiotherapie, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie, zur Symptomkontrolle sinnvoll sein.</p>
	Starker Konsens

5.24.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	<p>Für Rezidive, die nicht in einem zuvor bestrahlten Bereich liegen und R1/R2-reseziert wurden - ohne Möglichkeit mit vertretbarem Risiko chirurgisch eine R0-Situation zu erzeugen -, soll eine zusätzliche Strahlentherapie in dieser Situation empfohlen werden.</p>
	Starker Konsens

5.25.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	<p>Bei Vorliegen von Rezidiven nach R1/R2-Resektion und erfolgter Vorbestrahlung ohne Möglichkeit, mit vertretbarem Risiko operativ eine R0-Situation zu erzeugen, sollte die Indikation zu einer erneuten Strahlentherapie interdisziplinär diskutiert werden.</p> <p>Diese kann bei Patientinnen ohne gravierende Spätfolgen von der 1. Strahlentherapie gestellt werden.</p>
	Starker Konsens

#### 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 <b>1a</b>	Quelle: [992, 993]	
	Starker Konsens	

##### 5.4.2.1. Erstlinientherapie

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	

#### 5.4.2.2. Zweit- und Folgelinientherapie

5.36.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Sofern in der Erstlinie noch kein CDK4/6-Inhibitor eingesetzt worden war, sollte er in weiteren endokrinbasierten Therapielinien eingesetzt werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Quellen: [994, 997, 1040].	
	Starker Konsens	

5.37.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
<b>EK</b>	Nach antihormoneller Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer sowie CDK4/6-Inhibitoren kann eine Folgetherapie mit Exemestan und dem mTOR-Inhibitor Everolimus durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

5.38.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2020
<b>EK</b>	Weitere Schritte in der endokrinen Behandlungssequenz bei postmenopausalen Patientinnen stellen je nach Vorbehandlung der Einsatz von Alpelisib (bei Nachweis einer entsprechenden PI3KA Mutation) bzw. Antiöstrogenen, Östrogenrezeptor-Antagonisten, der Wechsel des Aromatasehemmers von einem steroidalen auf einen nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder vice versa dar.	
	Starker Konsens	

#### Hintergrundtext 5.36.

#### Zweit- und Folgelinientherapie postmenopausaler Patientinnen mit CDK4/6-Inhibitoren

Für postmenopausalen Patientinnen liegen zur Zweit- und Folgelinientherapie mit CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer endokrinen Therapie Daten aus insgesamt drei randomisierten kontrollierten Studien zu drei Substanzen vor (Abemaciclib: MONARCH-2, Palbociclib: PALOMA-3; Ribociclib: MONALEESA-3). Bei diesen Studien handelt es sich um randomisierte, kontrollierte und verblindet durchgeführte klinische Studien. Die Population der postmenopausalen Patientinnen in der Zweit- und Folgelinientherapie wurde für die Studien MONARCH-2 und PALOMA-3 in Form von Subgruppen extrahiert, um die vom G-BA geforderte Patientengruppe abbilden zu können. Die im Folgenden aufgeführten Daten zu Abemaciclib und Palbociclib sind daher Resultate von Subgruppenanalysen. Diese verfügen bei nicht signifikanten Effektschätzern nicht über eine ausreichende Teststärke, um eine statistisch abgesicherte Interpretation zu ermöglichen und sind daher als explorative Ergebnisse zu sehen.

#### *Gesamtüberleben*

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigten sich Vorteile für die postmenopausalen Patientinnen in der Zweit- und Folgelinientherapie. Ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber Placebo bestand hier für Abemaciclib (HR 0,77 [0,61; 0,98]) und Palbociclib (HR 0,73 [0,57; 0,95]) [994, 997]. Für Ribociclib lag das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben knapp unter der Signifikanzschwelle (HR 0,73 [0,53; 1,00]) [1040]. Für die Gruppe der

postmenopausalen Patientinnen in der Zweit- oder Folgelinientherapie liegen keine Subgruppenanalysen (bspw. bezüglich Alter oder Ethnie) vor.

#### *Progressionsfreies Überleben*

Es zeigten sich in allen Studien deutliche Vorteile der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens gegenüber Placebo. Unter Abemaciclib: HR 0,58 [0,46; 0,73], unter Palbociclib: HR 0,41 [0,30; 0,56] und unter Ribociclib HR 0,58 [0,42; 0,80] [995, 998, 1041].

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Es gibt keine Anhaltspunkte für einen Effekt der Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität postmenopausaler Patientinnen in Form eines klinisch relevanten Unterschieds des EORTC QLQ-C30-Scores (siehe Leitlinienreport).

#### *Unerwünschte Ereignisse*

Die Behandlung mit CDK4/6-Inhibitoren war auch für postmenopausale Patientinnen grundsätzlich mit einer signifikant höheren Inzidenz unerwünschter Ereignisse assoziiert: Für Abemaciclib betrug der Effektschätzer für UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  unter jeglicher Therapielinie HR 3,34 [2,43; 4,59], für Palbociclib HR 4,54 [3,22; 6,41] und für Ribociclib HR 4,46 [3,45; 5,77] [996, 999, 1042]. Patienten brachen die Behandlung unter der Behandlung mit Abemaciclib und Ribociclib signifikant öfter ab als unter Placebo. Unter Abemaciclib lag der Effektschätzer bei HR 2,32 [1,03; 5,23] und unter Ribociclib bei HR 2,73 [1,58; 4,74] [996, 999, 1042].

#### *Fazit Zweit- und Folgelinientherapie postmenopausaler Patientinnen mit CDK4/6-Inhibitoren*

Insgesamt spricht die Evidenz für einen Vorteil der Behandlung postmenopausaler Patientinnen in der Zweit- und Folgelinientherapie mit CDK4/6-Inhibitoren in Form von in der Vergangenheit bisher nicht erzielten, signifikanten Effektschätzern sowohl für progressionsfreies Überleben als auch für das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit der CDK4/6-Inhibitoren waren für alle analysierten Patientenkollektive vergleichbar und deuteten auf signifikant höhere Ereignisraten gegenüber Placebo hin.

#### Hintergrund 5.37. und 5.38.

Medikamente der ersten Wahl sind Aromatasehemmer der dritten Generation. Subgruppenanalysen für drei überwiegend angewendete Aromatasehemmer (Anastrozol, Exemestan und Letrozol) zeigen ähnliche Überlebensvorteile [1009].

Nach Versagen eines nicht-steroidalen Aromatasehemmers (Anastrozol oder Letrozol) hat die Gabe von Everolimus zusätzlich zu Exemestan zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens geführt. Dieser Ansatz stellt somit eine weitere Behandlungsoption dar.

Bei erneuter Progression des Tumorgeschehens können Antiöstrogene, Östrogenrezeptor-Antagonisten und schließlich hoch dosierte Gestagene bzw. Östrogene eingesetzt werden [1043, 1044].

Die Aromatasehemmer-Behandlung geht mit einer signifikanten Erhöhung von Nebenwirkungen einher, die durch den Hormonentzug induziert werden [736]. Unter der Therapie mit Aromatasehemmern treten als Nebenwirkungen im Vergleich zu Tamoxifen weniger Hitzewallungen, thromboembolische Ereignisse und Endometriumkarzinome auf, jedoch ist die Rate an Arthralgien und Myalgien erhöht. Ferner ist mit einem höheren Knochendichteverlust und u.U. einer höheren Rate osteoporotischer Frakturen zu rechnen. Diese Aspekte stehen allerdings in der palliativen Behandlungssituation häufig nicht im Vordergrund.

Eine Kombination von Fulvestrant und Aromatasehemmern wird aufgrund der kontroversen Daten nicht empfohlen [1006, 1020, 1045-1053].

## 9. Mammakarzinom des Mannes

9.1.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine frühzeitige ärztliche Konsultation soll durch Information von Männern über die Erkrankung, insbesondere über Symptome und Veränderungen der Brust und durch die Aufforderung zur Selbstbeobachtung, gefördert werden.
	Starker Konsens

9.2.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Basisdiagnostik soll bei Verdacht auf maligne Befunde durch Anamnese, klinische Untersuchung, Mammographie sowie Ultraschalldiagnostik der Brust und der Lymphabflussregionen erfolgen. Zum diagnostischen Einsatz der KM-MRT liegen keine Daten vor.
	Starker Konsens

9.3.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die weiterführende Diagnostik und das Staging/ Ausbreitungsdiagnostik soll bei Brust- und Axillabefunden entsprechend der Empfehlung für Frauen erfolgen, wobei zum diagnostischen Einsatz von KM-MRT keine Daten vorliegen.
	Starker Konsens

9.4.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Operation hat die vollständige Tumorentfernung zum Ziel und sollte als Mastektomie durchgeführt werden. Bei günstigem Größenverhältnis zwischen Tumor und Brust sollte die Brusterhaltung erwogen werden.
	Starker Konsens

9.5.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei klinisch unauffälliger Axilla (cNO) soll eine Sentinel-Lymphknotenentfernung nach den gleichen Regeln wie bei der Frau vorgenommen werden.
	Starker Konsens
9.6.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei größeren Tumoren ( $\geq 2\text{cm}$ ), bei axillärem Lymphknotenbefall und bei negativem Hormonrezeptor soll eine adjuvante Radiotherapie der Brustwand und ggf. der Lymphabflusswege (Indikation wie bei der Frau) unabhängig vom Operationsverfahren erfolgen.
	Starker Konsens
9.7.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die adjuvante Chemotherapie sowie die Antikörpertherapie (Anti-HER2) soll nach den gleichen Regeln wie bei der Frau indiziert und durchgeführt werden.
	Konsens
9.8.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom sollen eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen in der Regel über 5 Jahre erhalten. Für eine Behandlung über 5 Jahre hinaus liegen keine Daten vor. Analog zum weiblichen Mammakarzinom kann diese in Einzelfällen erwogen werden.
	Starker Konsens
9.9.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	a.) Die Therapie bei metastasierter Erkrankung sollte nach den gleichen Regeln wie bei der Frau erfolgen.  b.) Es ist unklar, ob Aromatasehemmer ohne Suppression der testikulären Funktion beim Mann ausreichend wirksam sind. Daher sollten Aromatasehemmer in Kombination mit einer Suppression der testikulären Funktion gegeben werden.
	Starker Konsens

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.
994. Sledge, G.W., et al., LBA6\_PRMONARCH 2: Overall survival of abemaciclib plus fulvestrant in patients with HR+, HER2- advanced breast cancer. *Annals of Oncology*, 2019. 30(Supplement\_5).
995. Sledge, G.W., Jr., et al., MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*, 2017. 35(25): p. 2875-2884.
996. Lilly Deutschland GmbH. Abemaciclib (Verzenio®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4B. 2019; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2707/2018-10-26\\_Modul4B\\_Abemaciclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2707/2018-10-26_Modul4B_Abemaciclib.pdf).
997. Turner, N.C., et al., Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 379(20): p. 1926-1936.
998. Turner, N.C., et al., Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373(3): p. 209-19.
999. Pfizer Pharma GmbH. Palbociclib (IBRANCE®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 B 2018; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2609/2018-09-28\\_Modul4B\\_Palbociclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2609/2018-09-28_Modul4B_Palbociclib.pdf).
1000. Im, S.A., et al., Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 381(4): p. 307-316.
1001. Tripathy, D., 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*, 2018. 19(7): p. 904-915.
1002. Novartis Pharma GmbH. Ribociclib (Kisqali®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4B. 2019; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2866/2019-01-11\\_Modul4B\\_Ribociclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2866/2019-01-11_Modul4B_Ribociclib.pdf).
1003. Klijn, J.G., et al., Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol*, 2001. 19(2): p. 343-53.
1004. (NBOCC), N.B.a.O.C.C., Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer. 2010, Surry Hills.
1005. Taylor, C.W., et al., Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol*, 1998. 16(3): p. 994-9.
1006. Loibl, S., et al., Palbociclib (PAL) in combination with fulvestrant (F) in pre-/peri-menopausal (PreM) women with metastatic breast cancer (MBC) and prior progression on endocrine therapy—results from Paloma-3. *J Clin Oncol*, 2016. 34(suppl): p. abstr 524.
1007. Wilcken, N., J. Hornbuckle, and D. Gherzi, 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. Bonnetterre, 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.
1019. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Bericht Nr. 781 - Ribociclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Addendum zum Auftrag A19-06. 2019.
1020. Finn, R.S., et al., Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375(20): p. 1925-1936.
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.
1022. Yardley, D.A., MONALEESA clinical program: a review of ribociclib use in different clinical settings. *Future Oncol*, 2019. 15(23): p. 2673-2686.
1023. Osoba, D., et al., Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*, 1998. 16(1): p. 139-44.
1024. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). 2016; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16\\_AM-RL-XII\\_Crizotinib\\_nAWG\\_D-205\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf)
1025. Cazzaniga, M.E., et al., Management of toxicities associated with targeted therapies for HR-positive metastatic breast cancer: a multidisciplinary approach is the key to success. *Breast Cancer Res Treat*, 2019. 176(3): p. 483-494
1026. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Kombination mit Fulvestrant / prä-, perimenopausale Frauen). 2019 29.08.2019]; Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/430>
1027. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib. 2019 29.08.2019]; Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/311/>.
1028. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib. 2018 29.08.2019]; Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/269/>.
1029. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf – Patientenpopulation b1 und b2). 2019 29.08.2019]; Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/394/>.
1030. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer). 2019 29.08.2019]; Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/410/>.
1031. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant). 2019 29.08.2019]; Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/409/>.
1032. Klijn, J.G., et al., Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst*, 2000. 92(11): p. 903-11.
1033. Jonat, W., et al., A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer*, 1995. 31a(2): p. 137-42.
1034. Boccardo, F., et al., Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in premenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol*, 1994. 5(4): p. 337-42.
1035. Forward, D.P., et al., Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *Br J Cancer*, 2004. 90(3): p. 590-4.

1036. Bartsch, R., et al., Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*, 2012. 48(13): p. 1932-8.
1037. Lilly Deutschland GmbH. Abemaciclib (Verzenio®) - 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).
1043. Gershonovich, M., et al., Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Letrozole International Trial Group (AR/BC3)*. *Ann Oncol*, 1998. 9(6): p. 639-45.
1044. Robertson, J.F., et al., Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer*, 2003. 98(2): p. 229-38.
1045. Finn, R.S., et al., The cyclin-dependent 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*, 2015. 16(1): p. 25-35.
1046. Cristofanilli, M., 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*, 2016. 17(4): p. 425-439.
1047. Harbeck, 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*, 2016. 27(6): p. 1047-54.
1048. Bell, T., et al., Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer as first-line treatment. *Curr Med Res Opin*, 2016. 32(5): p. 959-65.
1049. Finn, R.S., et al., Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res*, 2016. 18(1): p. 67.
1050. Verma, S., 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*, 2016. 21(10): p. 1165-1175.
1051. Hortobagyi, G.N., et al., Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375(18): p. 1738-1748.
1052. Baselga, J., et al., Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366(6): p. 520-9.
1053. Piccart, M., et al., Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 dagger. *Ann Oncol*, 2014. 25(12): p. 2357-62.

---

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

*ASCO (American Society of Clinical Oncology)*

Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO Guideline Update

### 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 practice changing data to support substantive revisions (Table 1). The evidence supporting these unchanged recommendations is reviewed in the previous guideline publication.”

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- 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 angeben.

#### 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

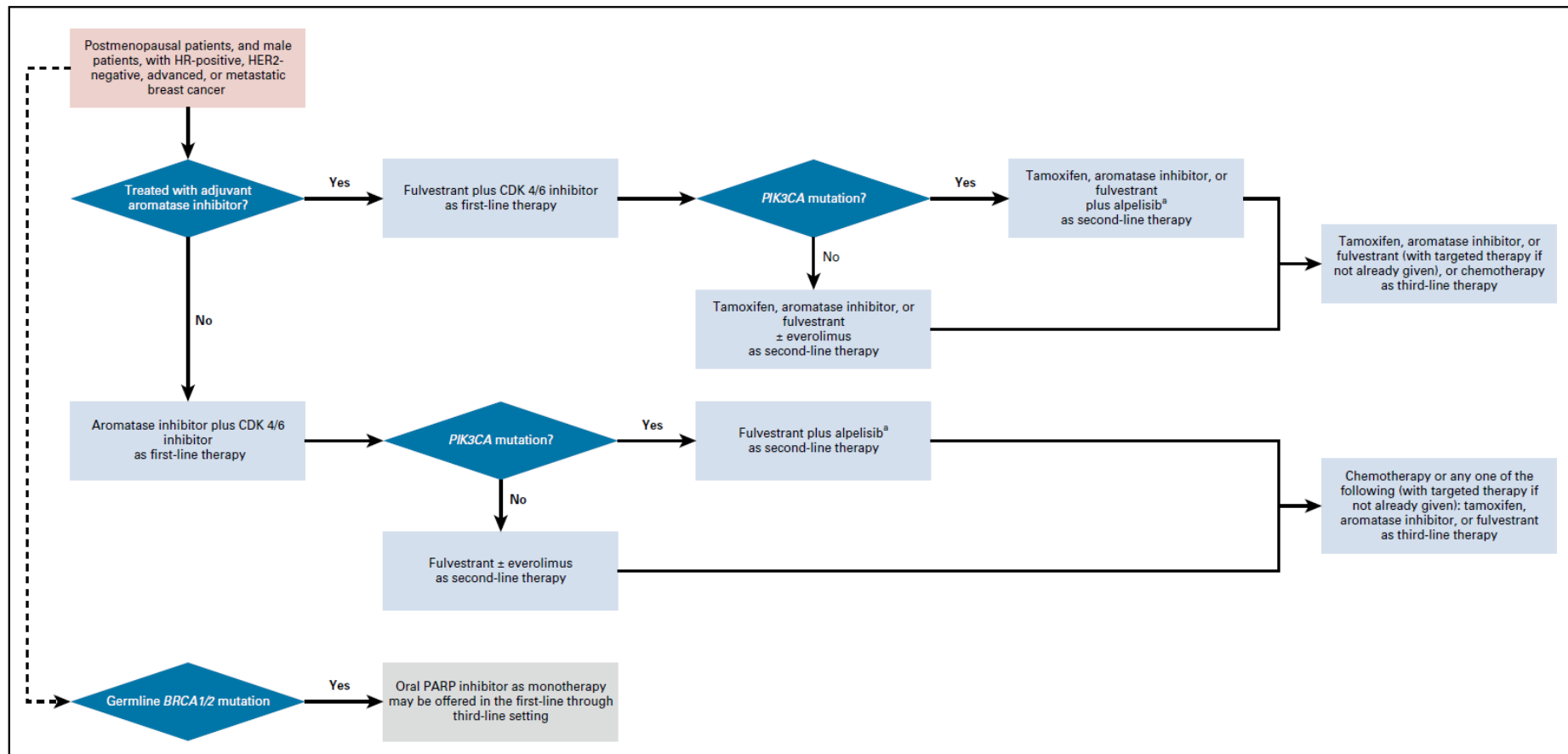
## GoR

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. <sup>a</sup>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, <i>PIK3CA</i> -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 <i>PIK3CA</i> 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 <i>PIK3CA</i> 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 <i>2</i> 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: 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 BRCA 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</i>	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.<sup>53</sup> 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-naive 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-naive 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, MONALEESA-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-naive 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 (≥ 75 years), there was more toxicity among women age ≥ 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 JL, 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

---

## **Hasset MJ et al., 2020 [2].**

ASCO

Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline

### **Zielsetzung/Fragestellung**

To develop recommendations concerning the management of male

Guideline Question: What is the optimal management for men with breast cancer including use of adjuvant endocrine therapy, use of endocrine therapy for advanced or metastatic disease, targeted therapies, management of treatment-related adverse effects, genetic testing, and post-treatment surveillance?

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed: January 1, 1998 - September 20, 2019

#### LoE

#### Strength of Total Body of Evidence

Rating	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus 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

Type of Recommendation	Definition
Evidence-based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in an online data supplement.
Informal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak").
No Recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

#### Sonstige methodische Hinweise

- Because of the limited evidence available for most of the clinical questions, recommendations were developed using the ASCO modified Delphi formal consensus methodology. [...] Ratings for the type and strength of recommendation and quality of evidence are provided with each recommendation. A "strong" rating was assigned when the observed consensus agreement was between 90% and 100%; otherwise, a "moderate" rating was assigned.

## Empfehlungen

### CLINICAL QUESTION 4: Which endocrine therapies should be offered to men with advanced or metastatic, hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer?

- Recommendation 4.1 Men with advanced or metastatic, hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer should be offered endocrine therapy as first-line therapy except in cases of visceral crisis or rapidly progressive disease. Options include tamoxifen, an AI with a GnRH agent, and fulvestrant. CDK 4/6 inhibitors can be used in men as they are used in women (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.2 Men who develop recurrent metastatic, hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer while receiving adjuvant endocrine therapy should be offered an alternative endocrine therapy except in cases of visceral crisis or rapidly progressive disease (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.3 Endocrine therapy for men with advanced or metastatic, hormone receptor–positive, HER2-negative breast cancer may be sequenced as in women (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate)

#### Literature review and analysis:

*Metastatic breast cancer in men is treated with the same endocrine therapies used to treat metastatic breast cancer in women. Endocrine treatment options include tamoxifen, an AI with a GnRH agent, and fulvestrant. There is no evidence from clinical trials in men with advanced or metastatic breast cancer to inform clinical questions regarding the optimal sequencing of endocrine therapies. In general, the Expert Panel recommends using the therapies in the order listed above. The recommendations offered here reflect the best clinical opinion of the Expert Panel members based on their personal clinical experience managing male breast cancer, and based on extrapolation from studies of endocrine therapy conducted in women with advanced breast cancer.<sup>35</sup> As with women, men experiencing visceral crisis and/or rapidly progressive disease should consider chemotherapy as an initial treatment option. Available data from case reports and small case series do not support strong conclusions about the use of monotherapy versus combination endocrine therapy in men with metastatic breast cancer, but some studies<sup>7,8</sup> have reported greater responses when an AI is combined with a GnRH analog. Based on this information, the Expert Panel suggests combining AIs with GnRH analogs but acknowledges that single-agent AIs may be reasonable for patients unlikely to tolerate combined therapy who have unmeasurable estrogen levels. A pooled analysis of case reports and case series conducted by Zagouri et al<sup>15</sup> suggests a promising role for fulvestrant.*

*Among women with hormone receptor–positive metastatic breast cancer, endocrine therapy is often combined with CDK inhibitor therapy, because multiple studies have demonstrated that this treatment increases the response rate and prolongs progression-free survival.<sup>36,37</sup> Data regarding the benefits and adverse effects of CDK4/6 inhibitors in men with metastatic breast cancer are sparse, but selected trials of these targeted agents have included men and small case series have been reported. Consequently, the FDA granted approval for the use of one CDK4/6 inhibitor in men with metastatic hormone receptor–positive breast cancer (<https://www.ascopost.com/News/59909>). The Expert Panel suggests that it would be reasonable to use CDK4/6 inhibitors in men as they are used in women.*

Referenzen aus Leitlinien

7. Di Lauro L, Vici P, Del Medico P, et al: Letrozole combined with gonadotropin-releasing hormone analog for metastatic male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 141:119-123, 2013
8. Doyen J, Italiano A, Largillier R, et al: Aromatase inhibition in male breast cancer patients: Biological and clinical implications. *Ann Oncol* 21:1243-1245, 2010
15. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al: Fulvestrant and male breast cancer: A pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat* 149:269-275, 2015
35. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al: Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology guideline. *J Clin Oncol* 34:3069-3103, 2016. Turner NC, Ro J, André F, et al: Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 373:209-219, 2015
37. 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 [Erratum: *Lancet Oncol* 17:429, 2016; *Lancet Oncol* 17:431, 434, 435, 2016]

### 3.4 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung

(Kapitelüberschrift ist bei Vorliegen von Quellen mit systematischer Evidenzbasierung aus der Synopse zu löschen.)

---

Erstautor NN et al., Jahr {#}.

Titel



## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2023)  
am 21.04.2023

#	Suchfrage
1	[mh ^"Breast Neoplasms"]
2	(breast*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR malignan*):ti,ab,kw
4	((local* NEXT 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 Apr 2018 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 21.04.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	breast neoplasms/TH[majr]
2	breast[tiab]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	advance*[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR relaps*[tiab] OR progression*[tiab] OR progressive*[tiab] OR neoplasm metastasis/TH OR neoplasm recurrence, local/TH
5	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 chemotherapy[tiab] OR chemotherapies[tiab] OR immunotherapy[tiab] OR immunotherapies[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab] OR Combined Modality Therapy/TH
6	#2 AND #3 AND #4 AND #5
7	#1 AND #4
8	#6 OR #7
9	(#8) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-

#	Suchfrage
	synthes*[tiab] OR metasyntes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
10	((#9) AND ("2018/04/01"[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] OR preprint[pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 21.04.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) AND (cancer*[ti] OR tumour*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR carcinom*[ti] OR neoplas*[ti] OR malignan*[ti])
3	(#1 OR #2) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[tij)</i>
4	((#3) AND ("2018/04/01"[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]))
5	(#4) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 21.04.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## 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;39(35):3959-3977.
  2. **Hassett MJ, Somerfield MR, Giordano SH.** Management of male breast cancer: ASCO guideline summary. *JCO Oncol Pract* 2020;16(8):e839-e843.
  3. **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: 21.04.2023]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf).
  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, Leitlinienreport 4.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-045OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 21.04.2023]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Leitlinienreport\\_4.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Leitlinienreport_4.2.pdf).
  5. **Ramos-Esquivel A, Hernandez-Romero G, Landaverde DU.** Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in combination with fulvestrant for previously treated metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Cancer Treat Res Commun* 2020;23:100175.
- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

## **Anhang**

*Abbildung 1: Abbildungsbeschriftung*

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2023-B-215-z

Verfasser	
Institution	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)
Datum	30. September 2023

Indikation
Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, die eine Krankheitsprogression nach mindestens einer Linie einer endokrinen Therapie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Der Standard in der Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit ER-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, die eine Krankheitsprogression nach mindestens einer Linie einer endokrinen Therapie einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors haben, entspricht der Behandlung des HR+/HER2-negativen Mammakarzinoms. Spezifische Therapieempfehlungen auf der Basis von aktivierenden ESR1-Mutationen gibt es bisher nicht.</p> <p>Aktueller Standard bei Pat. mit HR+/HER2- Mammakarzinom, die bereits eine systemische Therapie erhalten haben und deren Krankheit fortschreitet, ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Biologie der Erkrankung</li> <li>- Krankheitsaktivität / Symptomatik</li> <li>- Vortherapie</li> <li>- Komorbidität.</li> </ul>

Optionen sind ein Wechsel der endokrinen Therapie (Aromatasehemmer, Fulvestrant), oder die Chemotherapie, ggf. in Kombination mit Bevacizumab.

Weitere Optionen auf der Basis des Nachweises prädiktiver, genetischer Aberrationen sind:

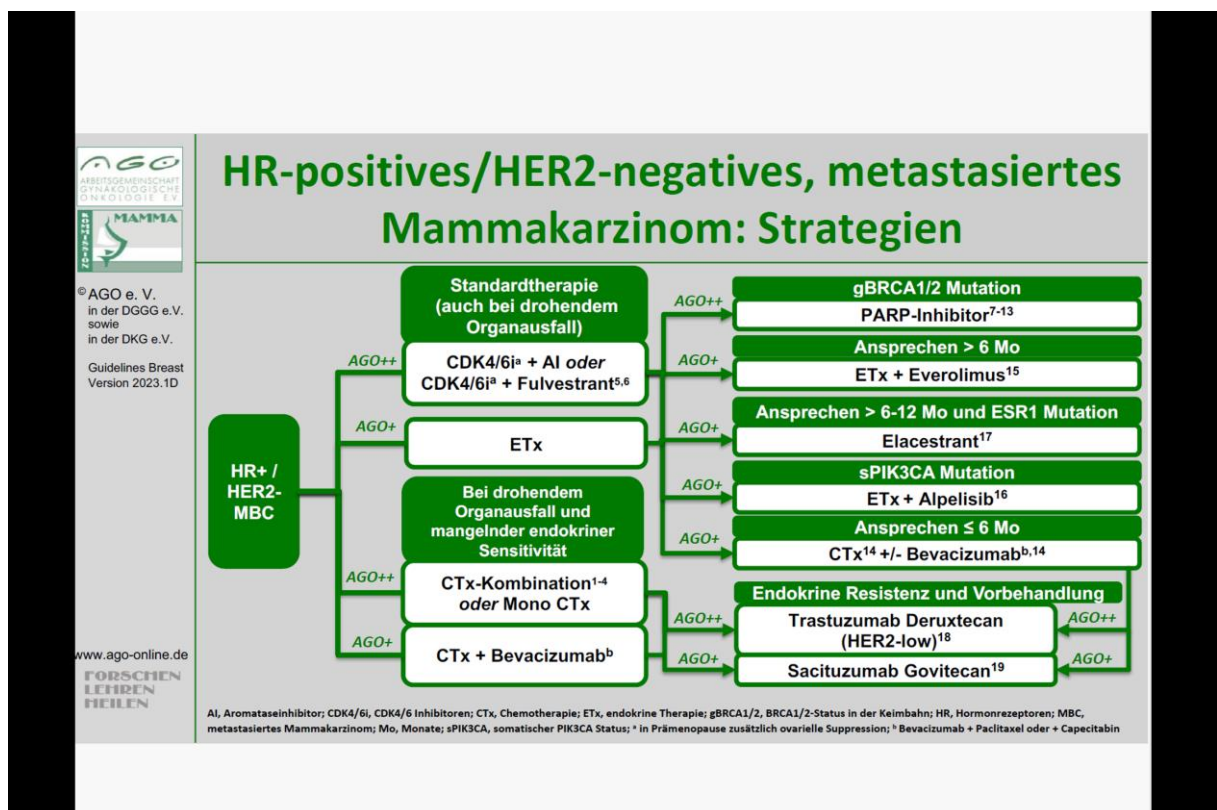
- PIK3CAmut: Fulvestrant/Alpelisib oder Exemestan/Everolimus
- gBRCAmut: Olaparib oder Talazoparib

Der Standard ändert sich aktuell durch die Zulassung von Elacestrant (9/2023).

Die ESR1-Mutationsanalyse gehört bisher nicht zum Standard der Diagnostik. Eine ESR1-Mutation schließt die (Rest-)Wirksamkeit einer endokrinen Behandlung nicht aus.

### Stand des Wissens

Ein Algorithmus zu den Therapiestrategien beim HR+/HER2-, metastasierten Mammakarzinom ist in der Abbildung dargestellt [1].



Innerhalb der verschiedenen Strategien stehen folgende Arzneimittel zur Verfügung [1]:

- Endokrine Therapie: Aromatasehemmer, Fulvestrant, Exemestan/Everolimus
- PIK3CAmut: Fulvestrant/Alpelisib
- gBRCAmut: Olaparib oder Talazoparib
- Chemotherapie: Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin, (liposomale) Anthrazykline, ggf. auch Retherapie mit Taxanen.

Bei 30-40% der Pat. entsteht unter Therapie mit Aromatase-Inhibitoren eine erworbene endokrine Resistenz. Verantwortlich sind häufig Mutationen im ESR1-Gen [2]. Ein Wechsel der endokrinen Therapie kann diese Resistenz umgehen. Konzepte mit neuen, oralen SERD (Selective Estrogen Receptor Degradier) werden gezielt bei Pat. mit erworbener endokriner Resistenz und Nachweis von ESR1-Mutationen getestet.

Anzumerken ist, dass es bisher keinen etablierten Standard in der Analyse von ESR1-Mutationen gibt.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind in der oben skizzierten Therapie nach ärztlicher Maßgabe enthalten.

#### *Referenzliste:*

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Endokrine und zielgerichtete Therapie metastasiertes Mammakarzinom. Status März 2023. [Kommission Mamma | Leitlinien & Empfehlungen | Leitlinien & Stellungnahmen | AGO - Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie \(ago-online.de\)](#)
2. Razavi P, Chang MT, Xu G, et al.: The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers. Cancer Cell 34:427-438 e6, 2018. DOI: [10.1016/j.ccell.2018.08.008](#)
3. Patel HK, Bihani T: Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. Pharmacol Ther 186:1-24, 2018. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2017.12.012](#)