



DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

**Präsidentin**

Prof. Dr. med. Birgit Seelbach-Göbel

Direktorin  
Geburtshilfe  
Klinik für Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe  
Universität Regensburg – St. Hedwig

Repräsentanz der DGGG und  
Fachgesellschaften  
Hausvogteiplatz 12  
D – 10117 Berlin  
Telefon: +49 (0) 30 514883333  
Telefax: +49 (0) 30 51488344  
info@dggg.de  
www.dggg.de

**DGGG-Stellungnahmensekretariat**

Frauenklinik  
Universitätsklinikum Erlangen  
Universitätsstraße 21-23  
91054 Erlangen  
Telefon: +49 (0) 9131-85-44063  
+49 (0) 9131-85-33507  
Telefax: +49 (0) 9131-85-33951  
E-Mail: fk-dggg-stellungnahmen@uk-  
erlangen.de  
www.frauenklinik.uk-erlangen.de

19.05.2017

**252. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)**

**zu Palbociclib (Mammakarzinom)**

Beim metastasierten Mammakarzinom ist neben einer Verbesserung der Symptomkontrolle induziert durch eine Verzögerung der Progression und damit verbunden der Lebensqualität auch eine Verlängerung des Überlebens ein Ziel [11]. Wenn allerdings bei einer metastasierten Erkrankung mehrere weitere Therapielinien nach Progress durchgeführt werden, kann das Gesamtüberleben nicht mehr als ein verlässlicher Indikator der Therapieeffektivität in klinischen Studien betrachtet werden [18]. Demgegenüber ist das progressionsfreie Überleben (PFS) ein akzeptierter Endpunkt für Studien beim metastasierten Mammakarzinom unter der Voraussetzung einer substantiellen Verbesserung und eines günstigen Verhältnisses von Nutzen und Risiko [6]. Für die Patientin selbst kann ein Fortschreiten der Erkrankung sich negativ auf die Lebensqualität auswirken und eine Verzögerung der Progression somit die Lebensqualität verbessern. Ein günstiges Nutzen-Risiko Verhältnis konnte mittels Untersuchung von „patient-reported outcomes“ (PROs) für Palbociclib / Fulvestrant in der PALOMA-3 Studie mit Erhaltung der globalen Lebensqualität und Reduktion der Schmerzintensität gezeigt werden [12]. In dieser Arbeit konnte klar demonstriert werden, dass der patientenrelevante Endpunkt Lebensqualität durch die verlängerte progressionsfreie Zeit bei einer Therapie mit Palbociclib im Vergleich zum Kontrollarm signifikant verbessert werden konnte.

Die Größenordnung der Verlängerung des PFS durch Hinzunahme von Palbociclib zu Letrozol als erste endokrine Therapielinie (PALOMA-1 [9]: +10 Monate, Hazard Ratio [HR] 0,49; PALOMA-2 [10]: +10,3 Monate, HR 0,58), der sich über alle klinisch relevanten Subgruppen erstreckt, ist deutlich ausgeprägter als die durch Letrozol erreichte Zeit bis zum Progress verglichen mit Tamoxifen [14, 15] (+3,4 Monate, HR 0,7) oder die Verlängerung des PFS durch Fulvestrant verglichen mit Anastrozol [16] (+2,8 Monate, HR 0,8).



Bei größtenteils vorbehandelten Patientinnen wird durch Kombination von Palbociclib und Fulvestrant verglichen mit Fulvestrant Monotherapie das PFS ebenfalls signifikant verlängert. [7] (+4,9 Monate, HR 0,46) und zeigt sich in allen klinisch relevanten Subgruppen verbessert. Dieser Effekt ist deutlich stärker ausgeprägt als der Vorteil von Fulvestrant 500 mg verglichen mit Fulvestrant 250 mg [8] (+1,0 Monate, HR 0,8) bei Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom, deren Erkrankung nach einer vorausgegangenen Aromatasehemmertherapie voranschreitet.

Insgesamt muss man für die drei bislang vorliegenden Studien mit Palbociclib beim ER+HER2-metastasierten Mammakarzinom eine konsistente Datenlage mit einer klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [7, 9, 10] bei verbesserter Lebensqualität [12, 19] gegenüber den gewählten Vergleichstherapien konstatieren. Die signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens über alle Studien und Subgruppen hinweg hat dazu geführt, dass die Kombination aus Palbociclib mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant beim endokrin sensitiven oder resistenten Mammakarzinom in nationale und internationale Konsensusempfehlungen aufgenommen wurde [5, 17].

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Das Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG ist die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, Humanem-epidermalem-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch sind aus unserer Sicht einzelne Aspekte der in der Nutzenbewertung dargelegten Methodik:

„Fragestellung A1: Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen

Für die vorliegende Fragestellung werden die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 in die Nutzenbewertung eingeschlossen. (...) Studien, in denen eine Kombination aus Palbociclib und Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht wird, legt der pU für die Fragestellung A1 jedoch nicht vor. (...)“

In seiner Bewertung akzeptiert das IQWiG die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie Letrozol für die Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, Erstlinientherapie). Die PALOMA-3 Studie wird für die Fragestellung A1 aufgrund des Einsatzes von Fulvestrant als Vergleichstherapie vom IQWiG nicht berücksichtigt. Diese kategorische Ablehnung von Fulvestrant als mögliche Vergleichstherapie widerspricht sowohl der der aktuellen Datenlage [13, 16] als auch nationalen und internationalen Konsensusempfehlungen [5, 17], die Fulvestrant als effektive Erstlinientherapie berücksichtigen. Des Weiteren widerspricht die Ablehnung von Fulvestrant der Zulassung („...Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie...“). Dieser Zulassungstext ermöglicht durchaus den Einsatz von Fulvestrant als Erstlinientherapie.

Daher können wir die Ansicht des IQWiG, bei der Fragestellung A1 PALOMA-3 nicht zu berücksichtigen, nicht nachvollziehen.



„Fragestellung A2: Erstlinientherapie bei prä- / perimenopausalen Frauen  
Für Fragestellung A2 legt der pU keine relevanten Studien vor.“

Insgesamt ergibt sich für die Fragestellung A2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Palbociclib ist für diese Fragestellung nicht belegt.“

Für die Fragestellung A2 (prämenopausale Frauen, Erstlinientherapie) akzeptiert das IQWiG die in PALOMA-3 gewählte Vergleichstherapie nicht. 21% der Patientinnen in PALOMA-3 waren vor Beginn der Therapie mit ovarieller Suppression und Fulvestrant +/- Palbociclib prämenopausal. Es ist unstrittig, dass rezeptorpositive metastasierte prämenopausale Patientinnen mit einer ovariellen Suppression behandelt werden sollten [5, 17]. Auf welche Weise diese Ausschaltung der ovariellen Funktion erfolgt (Operation oder medikamentös) obliegt dem Selbstbestimmungsrecht der Patientin – medizinisch sind beide Verfahren als gleichwertig zu werten. Aufgrund der ovariellen Suppression sind diese ursprünglich prämenopausalen Patientinnen dann funktionell postmenopausal. Dies musste im Rahmen der PALOMA-3 Studie auch mittels Hormonwerten nachgewiesen werden, nachdem prämenopausale Frauen mindestens 4 Wochen vor Studienantritt mit der GnRH Therapie beginnen mussten. Fulvestrant kann bei ovariell supprimierten Frauen eingesetzt werden [1]. Da die meisten hormonrezeptorpositiven prämenopausalen Patientinnen adjuvant bereits mit Tamoxifen [4] oder mit einer ovariellen Suppression und Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer [3] behandelt worden waren, ist nach aktuellen Konsensusempfehlungen Fulvestrant mit ovarieller Suppression eine valide Option, die auch in der klinischen Praxis mit Erfolg eingesetzt wird [5]. Daher können wir die Ansicht des IQWiG, bei der Fragestellung A2 PALOMA-3 nicht zu berücksichtigen, nicht nachvollziehen.

„Fragestellung B1: Zweit- und Folgelinientherapie bei postmenopausalen Frauen

Der pU schließt zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib für die Fragestellung B1 die Studie PALOMA-3 ein. Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Palbociclib für die vorliegende Fragestellung abzuleiten, da die Vergleichstherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht.

Damit liegen für diese Fragestellung keine relevanten Studien vor.

Insgesamt ergibt sich für die Fragestellung B1 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Palbociclib ist für diese Fragestellung nicht belegt.“

Für die Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, Folgetherapie) erkennt das IQWiG die Ergebnisse der PALOMA-3 Studie nicht an, obwohl Fulvestrant in Tab. 2 (Dossierbewertung A16-74 Version 1.0) explizit als zweckmäßige Vergleichstherapie genannt ist:

Durch diesen Ausschluss von Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie widerspricht sich das IQWiG nicht nur selbst (s.o.) sondern auch den aktuellen Konsensusempfehlungen [5, 17]. Diese weisen unisono auf die Wichtigkeit sequentieller endokriner Therapieschritte in der



Behandlung des hormonrezeptorpositiven metastasierten Mammakarzinoms hin. In dieser Situation spielt Fulvestrant, wie in der In der CONFIRM Studie gezeigt, eine wesentliche Rolle [8].

Daher können wir die Ansicht des IQWiG, bei der Fragestellung B1 PALOMA-3 nicht zu berücksichtigen, nicht nachvollziehen.

„Fragestellung B2: Zweit- und Folgelinientherapie bei prä- / perimenopausalen Frauen

Der pU schließt zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib für die Fragestellung B2 die Studie PALOMA-3 ein. Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Palbociclib für die vorliegende Fragestellung abzuleiten, da die Vergleichstherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht.

Damit liegen für diese Fragestellung keine relevanten Studien vor.

Insgesamt ergibt sich für die Fragestellung B2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Palbociclib ist für diese Fragestellung damit nicht belegt.“

Des Weiteren wird für die Fragestellung B2 (prämenopausale Frauen, Folgelinientherapie) die in der PALOMA-3 Studie gewählte Vergleichstherapie nicht akzeptiert. Es ist unstrittig, dass prämenopausale Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven, metastasierten Mammakarzinom mit einer ovariellen Suppression behandelt werden sollten [5, 17]. Auf welche Weise diese Ausschaltung der ovariellen Funktion erfolgt (Operation oder medikamentös) obliegt dem Selbstbestimmungsrecht der Patientin – medizinisch sind beide Verfahren als gleichwertig zu werten. Dadurch sind diese ursprünglich prämenopausalen Patientinnen funktionell postmenopausal. Fulvestrant kann bei ovariell supprimierten Frauen eingesetzt werden [1]. Neben Tamoxifen bestehen beim metastasierten Mammakarzinom auch für die Aromatasehemmer Letrozol und Exemestan Zulassungen in Kombination mit einer ovariellen Suppression. Da Fulvestrant, für das bei prämenopausalen Patientinnen keine Zulassung besteht, dessen ungeachtet eine effektive endokrine Therapie ist, ist der Verweis („endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“) (Tab. 2 [Dossierbewertung A16-74 Version 1.0]) wohlfeil und wenig praktikabel in Zeiten, in denen hormonrezeptorpositive Patientinnen bereits adjuvant mit Tamoxifen (+/- GnRH Analogon) [4] und oft auch mit ovarieller Suppression und einem Aromatasehemmer [3] behandelt werden. Insgesamt ist die Datenlage für prämenopausale Mammakarzinompatientinnen dünn und neuere Phase III Studien, in denen Patientinnen bereits eine adäquate adjuvante oder Erstlinien endokrine Therapie erhielten existieren praktisch nicht. Daher kann eine echte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht explizit genannt werden. Auch der Gemeinsame Bundesausschuss sieht hier die Therapie nach Maßgabe des Arztes vor.

Daher können wir die Ansicht des IQWiG, bei der Fragestellung B2 PALOMA-3 nicht zu berücksichtigen, nicht nachvollziehen.

„Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen



Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Palbociclib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet.

#### Fragestellung A1: Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen

Für die Wirkstoffkombination Palbociclib + Letrozol liegen 2 relevante Studien vor. In keiner der beiden Studien zeigen sich positive Effekte für Palbociclib. Dagegen zeigen sich in der Gesamtschau beider Studien ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß gering für den Endpunkt SUE und ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß erheblich für den Endpunkt schwere UE.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol als initialer endokriner Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol.

Fragestellungen A2 (Erstlinientherapie bei prä- / perimenopausalen Frauen), B1 (Zweit- und Folgelinientherapie bei postmenopausalen Frauen) und B2 (Zweit- und Folgelinientherapie bei prä- / perimenopausalen Frauen)

Zu den Fragestellungen A2, B1 und B2 liegen keine relevanten Daten vor. Der Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher jeweils nicht belegt.“ Durch die selektive Nichtberücksichtigung der PALOMA-3 Studie konkludiert das IQWiG, dass ein Zusatznutzen von Palbociclib für die Fragestellungen A2, B1 und B2 nicht belegt sei. Die Nichtberücksichtigung der PALOMA-3 Studie für die Fragestellung A1 berücksichtigt die in PALOMA-3 für Palbociclib gezeigten günstigen Lebensqualitätsdaten nicht. Dies führt zu dem, nur beim oberflächlichen Lesen der Nutzenbewertung nachvollziehbar scheinenden Eindruck, dass Palbociclib für die Fragestellung A1 nur einen geringen Zusatznutzen habe. Speziell die Aussage des IQWiG („In keiner der beiden Studien zeigen sich positive Effekte für Palbociclib. Dagegen zeigen sich in der Gesamtschau beider Studien ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß gering für den Endpunkt SUE und ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß erheblich für den Endpunkt schwere UE.“) ist bei einer Verlängerung des PFS um 10,3 Monate bei einer zusätzlichen Therapieabbruchrate von 3,8% (9,7% vs. 5,9%) sowie vergleichbarer Lebensqualität (PALOMA-2) nicht nachvollziehbar und in keiner Weise mit der klinischen Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom vereinbar. Darüber hinaus ist das Nebenwirkungsspektrum der vom IQWiG als zweckmäßige Vergleichstherapie anerkannten Kombination aus Everolimus und Exemestan mit einer Therapie-Abbruchrate von 19% im Vergleich zu dem von Palbociclib deutlich ungünstiger und therapieintensiver [2]. Das bedeutet für den Einsatz von Palbociclib eine Verbesserung der Lebensqualität, Verlängerung der Therapiedauer und konsekutiv eine Steigerung der Effektivität im Vergleich zu Everolimus in Kombination mit Exemestan. Aus den oben aufgeführten Gründen widersprechen wir entschieden dieser Einschätzung des IQWiG.



## Schlussfolgerung

Die endokrine oder heutzutage besser endokrin-basierte Therapie des metastasierten Mammakarzinoms ist bei einem hormonrezeptorpositiven nicht nur aufgrund des vorliegenden Targets sondern auch wegen ihrer besseren Verträglichkeit die Therapie der Wahl. Sie sollte über möglichst viele Therapielinien fortgeführt werden, um die nebenwirkungsreichere und, im Vergleich zu einer endokrinen Therapie, in ihrer Dauer auch nur zeitlich begrenzt einsetzbare Chemotherapie zu postponieren [5, 17]. Durch die erhebliche Verlängerung des PFS, die durch den Einsatz von Palbociclib in den drei bislang zu Palbociclib publizierten klinischen Studien mit ihren in sich konsistenten Ergebnisse (PALOMA-1: +10 Monate, HR 0,49; PALOMA-2: +10,3 Monate, HR 0,58; PALOMA-3: +4,9 Monate, HR 0,46) erreicht wurde, kann eine Chemotherapie deutlich postponed werden. Letztlich sehen wir sowohl für die Erstlinien- als auch für die Zweit- und Folgelinientherapie durch die klinisch relevante Verlängerung des PFS mit Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, die mit Lebensqualität vermindernenden Nebenwirkungen einhergeht, einen Vorteil für die mit Palbociclib behandelten Patientinnen. Die erhebliche Verlängerung des PFS, verbunden mit einem gut handhabbaren Spektrum an unerwünschten Wirkungen und guter Lebensqualität, bedeutet einen erheblichen und bis dato noch nicht dagewesenen Therapiefortschritt für Patientinnen mit HR+HER2-metastasiertem Mammakarzinom, die mit Palbociclib behandelt werden. Aus den angeführten Gründen müssen wir daher dem in Tabelle 4 der Dossierbewertung A16-74 Version 1.0 dargestellten Fazit entschieden widersprechen und bitten um vollständige Berücksichtigung und angemessene Beurteilung der zu Palbociclib vorliegenden Literatur.

Die Stellungnahme wurde von

Herrn Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz

Herrn PD Dr. Marc Thill, Frankfurt

Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

verfasst

Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel  
Präsidentin der DGGG e.V.

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann  
Leitlinienbeauftragter DGGG



## References

1. Bartsch R, Bago-Horvath Z, Berghoff A et al. (2012) Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 48(13): 1932–1938. doi: 10.1016/j.ejca.2012.03.002
2. Baselga J, Campone M, Piccart M et al. (2012) Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 366(6): 520–529. doi: 10.1056/NEJMoa1109653
3. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H et al. (2016) Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol* 34(14): 1689–1701. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9573
4. Burstein HJ, Temin S, Anderson H et al. (2014) Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 32(21): 2255–2269. doi: 10.1200/JCO.2013.54.2258
5. Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. (2017) 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 28(1): 16–33. doi: 10.1093/annonc/mdw544
6. Cortazar P, Justice R, Johnson J et al. (2012) US Food and Drug Administration approval overview in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 30(14): 1705–1711. doi: 10.1200/JCO.2011.39.2613
7. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al. (2016) 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(4): 425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0
8. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L et al. (2010) Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 28(30): 4594–4600. doi: 10.1200/JCO.2010.28.8415
9. Finn RS, Crown JP, Lang I et al. (2015) 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* 16(1): 25–35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3
10. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. (2016) Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 375(20): 1925–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303
11. Harbeck N, Gnant M (2016) Breast cancer. *Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31891-8
12. Harbeck N, Iyer S, Turner N et al. (2016) Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 27(6): 1047–1054. doi: 10.1093/annonc/mdw139
13. Lee CI, Goodwin A, Wilcken N (2017) Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD011093. doi: 10.1002/14651858.CD011093.pub2
14. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y et al. (2001) Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results



of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 19(10): 2596–2606. doi: 10.1200/JCO.2001.19.10.2596

15. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al. (2003) 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* 21(11): 2101–2109. doi: 10.1200/JCO.2003.04.194

16. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E et al. (2016) Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 388(10063): 2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3

17. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E et al. (2016) Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol* 34(25): 3069–3103. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487

18. Saad ED (2011) Endpoints in advanced breast cancer: methodological aspects & clinical implications. *Indian J Med Res* 134: 413–418

19. Turner NC, Ro J, Andre F et al. (2015) Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 373(3): 209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1505270