

Hinweise zu Indikation und therapeutischem Nutzen

(März 2010)

Letrozol

in der adjuvanten Behandlung postmenopausaler Frauen mit frühem Mammakarzinom

Handelpreparat / Dosierung	Wirkstoffklasse
Femara® / 1 x 2,5 mg/Tag	Nicht-steroidaler Aromatasehemmer vom Imidazoltyp.
Zugelassene Indikation ¹	
<ul style="list-style-type: none"> • adjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem, nicht-fortgeschrittenem, invasivem Mammakarzinom • erweiterte adjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom nach vorheriger 5-jähriger adjuvanter Therapie mit Tamoxifen 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem, fortgeschrittenem Mammakarzinom • zur Behandlung des hormonrezeptorpositiven, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung

Fazit

1. Bei postmenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositivem, frühem Mammakarzinom bleibt die primäre fünfjährige Gabe von Tamoxifen Mittel der Wahl in der adjuvanten Therapie³⁰. Eine Reduktion der 15-Jahres-Mortalität durch Tamoxifen im Vergleich mit Placebo ist durch Studien belegt³¹. Kurzzeit- und Langzeitverträglichkeit sind gut bekannt.
2. Für die initiale adjuvante Anwendung von Letrozol über fünf Jahre ist im Vergleich zu Tamoxifen bisher lediglich eine marginale Verlängerung der erkrankungsfreien Zeit belegt, nicht jedoch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens.
3. Wenn Kontraindikationen gegen eine Anwendung von Tamoxifen vorliegen, stellt die Anwendung von Letrozol über fünf Jahre eine Alternative dar.
4. Die Datenlage zur sequenziellen Gabe mit Wechsel von Tamoxifen auf Letrozol oder von Letrozol auf Tamoxifen innerhalb der ersten fünf Jahre im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Tamoxifen ist unzureichend, um valide Aussagen über Vor- oder Nachteile zu treffen.
5. Beide Versionen der sequenziellen Anwendung von Letrozol und Tamoxifen bieten keinen Vorteil im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Letrozol über fünf Jahre.
6. Letrozol ist für die initiale Sequenztherapie innerhalb der ersten fünf Jahre nicht zugelassen.
7. Eine erweiterte adjuvante Behandlung mit Letrozol über zweieinhalb Jahre nach einer Behandlung mit Tamoxifen über fünf Jahre sollte allenfalls in besonderen Situationen (z.B. hohes Rezidivrisiko, ungünstige Prognoseparameter) und nach ausführlicher Information über Nutzen und Risiko erwogen werden.
8. Im Vergleich zu Tamoxifen treten unter Letrozol häufiger Frakturen und Arthralgien, möglicherweise auch häufiger kardiovaskuläre Ereignisse auf. Die Verträglichkeit bei Langzeitanwendung ist noch unzureichend geklärt. Endometriumkarzinome oder Thromboembolien sind jedoch seltener als unter Tamoxifen.
9. Wird Letrozol in der adjuvanten Therapie statt oder nach Tamoxifen eingesetzt, ist derzeit unklar, über welche Zeit die Behandlung erfolgen sollte.

Klinische Daten / Therapeutischer Nutzen bei der adjuvanten Behandlung

Für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien sowie systematische Übersichten bzw. Meta-Analysen solcher Studien herangezogen. Die Recherche erfolgte in Medline² sowie in der Cochrane-Datenbank³ und im Studienregister der National Institutes of Health⁴ (letztes update 03/2010). Von der Bewertung wurden neoadjuvante Studien, Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms und Studien an prämenopausalen Patientinnen ausgeschlossen. Folgende Studien zu Letrozol, die abgeschlossen sind oder zu denen es Publikationen von Zwischenauswertungen gibt, wurden bei der hier vorliegenden Bewertung berücksichtigt: **BIG 1-98, MA.17**. Letrozol-Studien, die noch am Laufen sind, oder zu denen noch keine Ergebnisse publiziert sind, werden kurz skizziert: **FACE, GIM-3-FATA, LEAD, LOTUS, MA.17-R, NSABP B-42, SOLE**.

Bei der Bewertung onkologischer Arzneimittelstudien ist auf die Definition der Wirksamkeitsendpunkte zu achten, da sie sich von Studie zu Studie unterscheiden können. In den Studien zu Aromatasehemmern wird unter „erkrankungsfreier Zeit“ („disease-free survival“) die Kombination der im Folgenden genannten Komponenten a) bis e) mit oder ohne Komponente d) oder die Kombination der Komponenten a) bis c) oder die Kombination der Komponenten a) + b) + d) + e) verstanden; unter „ereignisfreier Zeit“ („event-free survival“) wird die Kombination der Komponenten a) bis c) oder a) bis d) verstanden; unter der „rezidivfreien Zeit“ („relapse- oder recurrence-free survival“ oder „time-to-recurrence“) wird die Kombination der Komponenten a) und b) verstanden:

- a) Zeit bis zum frühesten Auftreten eines lokalen Rezidivs (loco-regionales Rezidiv), oder
- b) Zeit bis zum frühesten Auftreten eines distalen Rezidivs (Fernmetastase), oder
- c) Zeit bis zum frühesten Auftreten eines neuen bzw. kontralateralen Brustkrebses, oder
- d) Zeit bis zum frühesten Auftreten eines neuen sekundären Tumors (nicht Brustkrebs), oder
- e) Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache

Begriffe wie „disease-free survival“ oder „event-free survival“ werden hier bewusst mit „erkrankungsfreier Zeit“ bzw. „ereignisfreier Zeit“ bezeichnet, um einen sonst suggerierten Einfluss auf die Überlebenszeit zu vermeiden. Das „overall survival“ wird mit „Gesamtüberleben“ übersetzt. Anstelle der oder zusätzlich zu den Zeitanalysen für die Endpunkte werden in manchen Studien die Ereignisraten zu bestimmten Zeitpunkten erfasst, beispielsweise „disease recurrence“ und nicht oder nicht nur „disease-free survival“. Hier ist wichtig, ob per definitionem nur die Erstereignisse oder auch Folgeereignisse mit erfasst werden.

Bei der adjuvanten Anwendung der Aromatasehemmer wird die initiale adjuvante von der erweiterten adjuvanten Behandlung unterschieden. Die initiale adjuvante Behandlung wird weiter differenziert in eine durchgängige initiale und eine sequenzielle initiale Behandlung. Die durch-

gängige initiale adjuvante Behandlung entspricht einer fünfjährigen Therapie ohne endokrine Vorbehandlung; hierbei können Aromatasehemmer als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Tamoxifen eingesetzt werden. Bei der sequenziellen Therapie wird meist initial mit Tamoxifen begonnen und nach zwei oder drei Jahren auf einen Aromatasehemmer gewechselt; es kann aber auch mit einem Aromatasehemmer begonnen und auf Tamoxifen gewechselt werden. Die adjuvante Behandlung wird in der Regel auf 5 Jahre begrenzt. Von einer erweiterten adjuvanten Behandlung spricht man, wenn nach einer mindestens 5-jährigen Behandlung die adjuvante Therapie mit einem anderen Mittel weiter geführt wird. Die initiale 5-jährige Behandlung kann hierbei aus einer Monotherapie mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer oder aus einer sequenziellen adjuvanten Therapie bestehen. In Studien zur sequenziellen Anwendung adjuvanter Therapien ist besonderes Augenmerk auf die Ereigniserfassung zu legen. Aussagekräftige Ergebnisse zur sequenziellen Anwendung liefern nur solche Studien, die die Sequenz zum Zeitpunkt der Randomisierung vorgeben und die Ereignisse ab Randomisierung und nicht erst ab dem Switch der Behandlung zählen.

Die Anwendung von Letrozol zur adjuvanten Behandlung des frühen Mammakarzinoms wird im Rahmen folgender Therapiestrategien untersucht:

durchgängige initiale adjuvante endokrine Behandlung

LET	vs. TAM	BIG 1-98
LET	vs. anderer A-INH	FACE, GIM-3-FATA

sequenzielle initiale adjuvante endokrine Behandlung

TAM->LET	vs. TAM	BIG 1-98, LOTUS
TAM->LET	vs. LET	BIG 1-98, GIM-3-FATA
LET->TAM	vs. TAM	BIG 1-98
LET->TAM	vs. LET	BIG 1-98
TAM->LET	vs. LET->TAM	BIG 1-98
TAM->kurzLET	vs. TAM->langLET	LEAD

erweiterte adjuvante endokrine Behandlung

TAM, dann LET vs. TAM, dann Placebo/ØTherapie	MA.17
A-INH, dann LET vs. A-INH, dann Placebo/ØTherapie	NSABP B-42, MA.17-R
Sequenziell, dann LET vs. Sequenziell, dann Placebo/ØTherapie	NSABP B-42
TAM, dann A-INH, dann LET vs. TAM, dann A-INH, dann Placebo/ØTherapie	MA.17-R
Endokrin, dann kontinuierlich LET vs. endokrin, dann intermittierend LET	SOLE

Studien mit Volltextpublikationen zu Studienergebnissen

BIG 1-98-Studie (und FEMTA-Studie)

Die **BIG 1-98**-Studie wurde 1998 als **FEMTA**-Studie begonnen, die Monotherapien von LET oder TAM miteinander bei hormonrezeptorpositiven postmenopausalen Patientinnen mit frühem Mammakarzinom verglich. Nach einem Jahr wurde die Rekrutierung für diese beiden Arme beendet und die Studie als vierarmige **BIG 1-98**-Studie weiter geführt, in der die Patientinnen für 5 Jahre LET oder TAM durchgehend als Monotherapie oder sequenziell für zwei Jahre LET bzw. TAM und dann TAM bzw. LET erhielten. Die Nachbeobachtung der zweiarmigen und der vierarmigen Studie lief parallel und Auswertungen wurden kombiniert oder separat vorgenommen. Eingeschlossen wurden insgesamt 8.028 Patientinnen, der primäre Endpunkt war die erkrankungsfreie Zeit, definiert als Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs, eines kontralateralen Brustkrebs, eines neuen nicht mit Brustkrebs assoziierten Tumors oder Tod. Gesamtüberleben, Zeit bis zur Fernmetastasierung und Sicherheit wurden sekundär erhoben.

Verglichen wurde zum einen die Monotherapie mit LET gegenüber TAM, wobei für die erste Zwischenauswertung auch die Daten der sequenziellen Therapiearme bis zur Umstellung eingingen, anschließend jedoch nur die Daten der Monotherapiearme. Zum anderen wurden verschiedene konzipierte Vergleiche der sequenziellen Therapien untereinander und mit den Monotherapien angestellt. Auswertungen sind bis 12 Jahre nach Studienbeginn vorgesehen, Nachbeobachtungen jedoch lebenslang⁵. Bislang liegen für die Monotherapievergleiche Analysen nach 26, 51 und 76 Monaten vor und für die Sequenztherapie Analysen nach 71 (ab Randomisierung) bzw. 45 Monaten (ab Umstellung) vor.

Der erste Vergleich der Monotherapien mit 8.010 auswertbaren Patientinnen brachte nach einer Beobachtungszeit von 26 Monaten einen marginalen Vorteil für LET gegenüber TAM für die Erkrankungsfreiheit (91,2% vs. 89,3%, $p=0,003$)^{5,6}. Einer prädefinierten Subgruppenanalyse zufolge profitierten nur Frauen mit Lymphknotenbefall von LET (für fünf Jahre kalkuliert: 77,9% vs. 71,4%, $p<0,001$). Die Gesamtmortalität wurde nicht beeinflusst (4,1% vs. 4,8%, $p=0,16$). Den 2.051 unter TAM weiter erkrankungsfreien Patientinnen wurde nach dieser ersten Zwischenauswertung ein Wechsel auf LET angeboten, wovon 619 Gebrauch machten^{5,7}. Dieses selektive Cross-over erschwert die Bewertung aller folgenden Analysen.

In der zweiten Auswertung zum Monotherapievergleich nach 51 Monaten^{5,8} und in der dritten nach 76 Monaten^{7,9} wurden die Ereignisse der 4.922 Patientinnen, die nur den Monotherapien zugeteilt waren, nach intention-to-treat (ITT) verglichen. Unter LET waren jeweils mehr Patientinnen erkrankungsfrei als unter TAM (84,0% vs. 81,1%, $p=0,007$ bzw. 85,6% vs. 82,6%, $p=0,03$). Wiederum profitierten nur Frauen mit Lymphknotenbefall (für fünf Jahre kalkuliert: 79,5% vs. 74,3%). Die Gesamtmortalität war weiterhin unbeeinflusst (für fünf Jahre kalkuliert: 9,2% vs. 9,9%, $p=0,35$ bzw. 8,2% vs. 9,1%, $p=0,08$). Der Einfluss des selektiven Cross-overs zu LET wurde für die Analyse nach 51 Monaten als gering

erachtet⁵. Bei der Analyse nach 76 Monaten soll es dagegen zur Unterschätzung des Effektes von LET geführt haben, da nach Zensierung der Cross-over-Patientinnen die Erkrankungsfreiheit (85,6% vs. 82,2%) und die Gesamtmortalität (8,2% vs. 9,8%) unter LET signifikant geringer waren als unter TAM^{7,9}. Eine andere Analyse, bei der die Zensierung der Cross-over-Patientinnen konservativer berücksichtigt wird, findet ebenfalls eine statistisch signifikante, aber geringere Verbesserung der Erkrankungsfreiheit und Gesamtmortalität¹⁰.

Die ersten Analysen zu den sequenziellen Therapien, in die nur Patientinnen der vierarmigen Randomisierung eingingen, wurden 2009 präsentiert. Für die beiden ursprünglich geplanten Auswertungen, die die Sequenzen TAM über zwei Jahre gefolgt von LET bzw. LET über zwei Jahre gefolgt von TAM mit der Weiterführung von TAM bzw. LET verglichen, wurden nur die 5.828 Patientinnen berücksichtigt, die bei der Umstellung weiter erkrankungsfrei waren, und es wurden nur die Ereignisse betrachtet, die nach der Umstellung auftraten⁹. Bei dieser Nachbeobachtung über maximal 45 Monate und im Mittel drei Jahre waren bei TAM-vorbehandelten Patientinnen die Erkrankungsfreiheit (88,9% vs. 91,3%, $p=0,14$) und die Gesamtmortalität (6,4% vs. 5,9%, kein p -Wert angegeben) bei Weiterführung von TAM oder Umstellung auf LET gleich. Ebenso fand sich bei den LET-vorbehandelten Patientinnen kein Unterschied bei Erkrankungsfreiheit (91,8% vs. 91,7%, $p=0,42$) und Gesamtmortalität (4,9% vs. 5,9%, kein p -Wert angegeben), wenn auf TAM gewechselt oder mit LET weiter behandelt wurde.

Im Jahr 2005 wurde nach Bekanntwerden anderer Studienergebnisse mit Aromatasehemmern und vor den ersten Analysen zur Sequenztherapie in der **BIG 1-98**-Studie beschlossen, die beide Sequenztherapien mit TAM und LET auch untereinander und mit den Monotherapien mit TAM oder LET zu vergleichen und eine ITT-Auswertung ab Beginn der Randomisierung durchzuführen.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle dargestellt.

- a: Ereignisraten über die gesamte Beobachtungszeit ab Randomisierung; hierfür keine Signifikanzangaben
- b: Ergebnisse nach Cox Proportional-Hazards Analysen
- c: Für die Vergleiche zum erkrankungsfreien Überleben; in Klammern für die Vergleiche zum Gesamtüberleben
- d: Für diesen Vergleich liegen auch Ergebnisse aus Cox Proportional-Hazards Analysen zum Überleben vor: 92,4% vs. 93,4%; HR 1,13 mit 99% KI 0,83-1,53
- e: Für diesen Vergleich liegen auch Ergebnisse aus Cox Proportional-Hazards Analysen zum Überleben vor: 93,7% vs. 93,4%; HR 0,90 mit 99% KI 0,65-1,24
- f: Einschließlich 612 Patientinnen mit selektivem Cross-over zu Letrozol; ohne Patientinnen mit Cross-over HR jeweils niedriger, aber ebenfalls nicht signifikant

	Vergleich	Patientinnen	5-Jahres Mortalität% ^a	5-Jahres DFS % ^b	Hazard Ratio ^c	99 % KI ^c
1.	Tamoxifen → Letrozol Letrozol	1548 1546	9,9 ^d 8,9 ^d	86,2 87,9	1,05	0,84-1,32
2.	Letrozol → Tamoxifen Letrozol	1540 1546	8,0 ^e 8,9 ^e	87,6 87,9	0,96	0,76-1,21
3.	Letrozol → Tamoxifen Tamoxifen → Letrozol	1540 1548	8,0 9,9	87,6 86,2	0,91	0,72-1,14
4.	Letrozol → Tamoxifen Tamoxifen ^f	1540 1548	8,0 9,6	87,6 84,6	0,87	0,69-1,09
5.	Tamoxifen → Letrozol Tamoxifen ^f	1548 1548	9,9 9,6	86,2 84,6	0,95	0,76-1,19

Kalkuliert für fünf Jahre zeigten sich keine Unterschiede bei den paarweisen Vergleichen für das erkrankungsfreie Überleben. Signifikanzangaben zum Gesamtüberleben finden sich nur für die Vergleiche zwischen Monotherapie mit LET und den beiden sequenziellen Gaben von TAM und LET^{5;7;9}. Bei Betrachtung der Lymphknoten-positiven Patientinnen sehen die Ergebnisse sowohl für die erkrankungsfreie Zeit als für das Gesamtüberleben nicht anders aus.

Alle Zwischen-⁶⁻⁹ und Sicherheitsauswertungen^{11;12} fanden bei Monotherapie mit LET statt TAM vermehrt Knochenfrakturen, Arthralgien, Hypercholesterinämien, kardiovaskuläre Ereignisse sowie schwerere kardiale Ereignisse¹³. Bei Monotherapie mit TAM waren schwerere thromboembolische Ereignisse und gynäkologische Leiden (vaginale Blutungen, Hitzewallungen, Nachtschweiß, endometriale Erkrankungen inkl. Karzinome) häufiger. Unter den Sequenztherapien traten Hypercholesterinämien signifikant und Arthralgien/Myalgien numerisch häufiger auf als unter Monotherapie mit TAM und Thromboembolien signifikant häufiger als unter Monotherapie mit LET. Knochenfrakturen waren unter Monotherapie mit LET und bei Umstellung von TAM auf LET häufiger als unter Monotherapie mit TAM. Die gynäkologischen Beschwerden unter TAM (inklusive Endometriumkarzinom) traten seltener im Rahmen der sequenziellen Therapie auf.

MA.17-Studie

Die **MA.17**-Studie prüft bei 5.187 hormonrezeptorpositiven postmenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom, die nach 5-jähriger Behandlung mit TAM weiter erkrankungsfrei sind, den Einfluss einer anschließenden fünfjährigen Behandlung mit LET im Vergleich zu Placebo auf die erkrankungsfreie Zeit, definiert als Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder eines neuen kontralateralen Brustkrebses.

Die erste geplante Zwischenanalyse¹⁴ nach einer Beobachtungszeit von 29 Monaten ergab auf vier Jahre kalkuliert eine Erkrankungsfreiheit von 93% unter LET gegenüber 87% unter Placebo ($p < 0,001$). Die Mortalitätsrate unterschied sich nicht signifikant (4,0% vs. 6,4%, $p = 0,25$). Aufgrund der Ergebnisse dieser Zwischenanalyse wurde die Studie offen weitergeführt und den Patientinnen unter Placebo die Weiterbehandlung mit LET angeboten; 1.579 der 2.383 unter Placebo weiter erkrankungsfreien Patientinnen nahmen dies wahr¹⁵⁻¹⁷. Wegen des selektiven Cross-overs werden die weiteren

Ergebnisse der Studie keine validen Aussagen zur erweiterten adjuvanten Therapie erlauben.

Eine nicht vordefinierte Subgruppenanalyse¹⁵ zeigte bei Frauen mit Lymphknotenbefall einen Überlebensvorteil für die mit LET behandelten Patientinnen (31 vs. 49 Todesfälle, $p = 0,04$), wogegen bei Frauen ohne Lymphknotenbefall numerisch mehr Todesfälle unter LET als unter Placebo auftraten (20 vs. 13). In den Analysen fehlen jedoch bereits nach zwölf Monaten in jeder Gruppe die Daten von 120 Patientinnen. Die Anzahl der fehlenden Datensätze ist weit größer als die Differenz an Todesfällen. Einer Worst-Case Auswertung hält diese Subgruppenanalyse demnach nicht stand.

2008 wurden die Ergebnisse einer ITT-Analyse nach einer medianen Beobachtungszeit von 64 Monaten publiziert, die alle Ereignisse vor und nach Entblindung auf Basis der initialen Randomisierung auswertete¹⁶. Die auf vier Jahre kalkulierte Erkrankungsfreiheit fiel bei Patientinnen, die ursprünglich in die LET-Gruppe randomisiert worden waren, günstiger aus (94,3% vs. 91,4%, $p = 0,0001$). Für das Gesamtüberleben zeigte sich kein Unterschied (95,1% vs. 95,1%).

Die Nebenwirkungen unter der anschließenden Behandlung mit LET sind überwiegend leicht (Schweregrad 1 oder 2). Hitzewallungen, Anorexie, Arthritis, Arthralgien und Myalgien traten signifikant, Frakturen, Osteoporose und kardiovaskuläre Ereignisse numerisch häufiger auf als unter Placebo¹³. Vaginalblutungen waren seltener als unter Placebo. In beiden Gruppen brachen bis zur Zwischenanalyse (14%) und bis zur Abschlussanalyse (20%) gleich viele Patientinnen die Studie ab^{14;15}. Die Lebensqualität wurde bei 70% der Patientinnen erhoben; trotz der häufigeren Nebenwirkungen unter LET ergaben sich hier keine Unterschiede¹⁸. Die Methodik der Auswertung zur Lebensqualität ist allerdings fragwürdig und werden für den klinischen Alltag als nicht übertragbar angesehen¹⁹.

Studien ohne Volltextpublikationen zu Studienergebnissen

LOTUS-Studie

Die 2005 begonnene **LOTUS**-Studie²⁰ vergleicht die erkrankungsfreie Zeit, wenn nach Therapie mit TAM über zwei Jahre auf LET für 3 Jahre gewechselt wird oder die Behandlung mit TAM fortgeführt wird. Das Gesamtüberleben wird sekundär erhoben. Wann Ergebnisse zu erwarten sind, ist nicht bekannt.

FACE-Studie

Die 2005 begonnene **FACE-Studie**²¹⁻²³ vergleicht über fünf Jahre bei 4.000 Patientinnen den Einfluss von ANA gegenüber LET auf die erkrankungsfreie Zeit. Das Gesamtüberleben wird sekundär erhoben. Laut NIH-Studienregister⁴ wurde die Studie im Februar 2008 beendet. Ergebnisse sind bisher nicht publiziert.

GIM-3-FATA-Studie

2007 begann die **GIM-3-FATA-Studie**, die bei 10.000 Patientinnen mit Mammakarzinom ANA, EXE oder LET über fünf Jahre als Monotherapie oder als sequenzielle Therapie über drei Jahre nach zwei Jahren TAM vergleicht²⁴. Primärer Endpunkt ist die erkrankungsfreie Zeit, einer der sekundären das Gesamtüberleben. Mit dem Abschluss wird 2016 gerechnet.

LEAD-Studie

2005 begann die **LEAD-Studie**²⁵, in der 4.050 erkrankungsfreie Patientinnen, die zwei bis drei Jahre adjuvant TAM erhalten haben, auf LET für drei oder fünf Jahre umgestellt werden. Als primärer Endpunkt wird die erkrankungsfreie Zeit erfasst, das Gesamtüberleben wird sekundär erhoben. Mit dem Abschluss der Studie wird 2015 gerechnet.

MA.17-R-Studie

2004 begann die **MA.17-R-Studie**²⁶, in die erkrankungsfreie Patientinnen eingeschlossen werden, die für fünf Jahre initial adjuvant mit einem Aromatasehemmer behandelt wurden, sowie Patientinnen, die erweitert adjuvant mit TAM über fünf Jahre und anschließend einem Aromatasehemmer über fünf Jahre vorbehandelt sind. Die erweitert adjuvant vorbehandelten Patientinnen entsprechen denjenigen, die bei Abschluss der **MA.17-Studie** erkrankungsfrei sind. Die 1.800 Patientinnen erhalten für weitere fünf Jahre LET oder Placebo. Mit dem Abschluss der Studie wird 2012 gerechnet.

NSABP B-42-Studie

In die 2006 begonnene **NSABP B-42-Studie** werden 3.840 Patientinnen aufgenommen, die über fünf Jahre adjuvant TAM oder eine Sequenztherapie mit initialem TAM erhalten haben^{27:28}. Sie erhalten für weitere fünf Jahre LET oder Placebo. Primärer Endpunkt ist die erkrankungsfreie Zeit, hier definiert als Zeit bis zum Rezidiv, zweiten Primärtumor oder Tod. Das Gesamtüberleben wird sekundär erfasst. Das Studienende wird für 2015 erwartet.

SOLE-Studie

In die 2007 begonnene **SOLE-Studie**²⁹ werden 4.800 hormonrezeptorpositive Patientinnen mit Lymphknotenbefall aufgenommen, die nach fünf Jahren endokriner Vorbehandlung ohne Rezidiv sind. Sie erhalten im Anschluss fünf Jahre lang LET kontinuierlich oder intermittierend. Untersucht wird primär die erkrankungsfreie Zeit, sekundär das Gesamtüberleben. Der Abschluss wird 2021 sein.

Wirkungsweise

Letrozol (LET) ist ein nicht-steroidaler selektiver Aromatasehemmer (der so genannten 3. Generation), der die Östrogen-Produktion durch eine reversible Blockierung der Umwandlung von Androgenen in Estrone und Estradiol im nicht-ovariellen Gewebe hemmt. Von den derzeit verfügbaren Aromatasehemmern hemmt LET die Aromatase am stärksten und reduziert die Östrogenspiegel um mehr als 95%. Die Cortisolspiegel werden nur wenig, die Gestagen- und Aldosteronspiegel gar nicht beeinflusst.¹

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen beruhen überwiegend auf dem durch die pharmakologische Wirkung bedingten Östrogenentzug. Sie ähneln denen unter Tamoxifen, unterscheiden sich aber in einigen Aspekten. Sehr häufig (10%) sind Asthenie, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Hitzewallungen und Gelenkschmerzen. Häufig (1% – < 10%) sind Myalgien, Knochenschmerzen, Osteoporose, Frakturen, Kopfschmerz, Schwindel, Appetitstörungen (insbesondere Gewichtszunahme), Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Hautausschläge und Alopezie. Selten und sehr selten treten Lungenembolien, arterielle Thrombosen, Hirninfarkte, anaphylaktische Reaktionen, Angioödeme und Stevens-Johnson-Syndrom auf. Durch die Senkung der endogenen Östrogenproduktion kann eine Reduktion der Knochendichte und Osteoporose hervorgerufen werden. Weitere unerwünschte Wirkungen sind der aktuellen Fachinformation zu entnehmen.¹

Wichtige Kontraindikationen und Warnhinweise

Prämenopausale Frauen dürfen keine Aromataseinhibitoren erhalten, da sie Ovulationen auslösen können. Der Postmenopausenstatus sollte gegebenenfalls laborchemisch bestätigt werden. Weitere Kontraindikationen sind Schwangerschaft und Stillzeit, schwere Nierenfunktions-einschränkung (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min), mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung und bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Aromataseinhibitoren.¹

Wechselwirkungen

Aromataseinhibitoren sollten nicht in Kombination mit östrogenhaltigen Arzneimitteln verabreicht werden, da diese die Wirkung aufheben können. Aromataseinhibitoren werden in unterschiedlichem Ausmaß über Enzyme des Cytochrom P450 Systems metabolisiert. Klinisch relevante Interaktionen sind bisher nicht bekannt.¹

Abkürzungen

A-INH	Aromataseinhibitor
ANA	Anastrozol
BIG	Breast International Group
EXE	Exemestan
IBCSG	International Breast Cancer Study Group
ITT	intention-to-treat
LET	Letrozol
TAM	Tamoxifen

Akronyme

BIG 1-98	Breast International Group
FEMTA	Femara Tamoxifen
LOTUS	keine Akronym-Übersetzung
FACE	Femara versus Anastrozole Clinical Evaluation
GIM-3-FATA	Gruppo Italiano Mammella-3-Femara Arimidex Tamoxifen Aromasin
LEAD	Letrozole Adjuvant Therapy Duration
MA.17	keine Akronym-Übersetzung
MA.17-R	keine Akronym-Übersetzung
NSABP B-42	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
SOLE	Study Of Letrozole Extension

Literatur

- 1 Novartis Pharma GmbH. Femara® 2,5 mg (Letrozol). Fachinformation 2009;7 Seiten.
- 2 National Library of Medicine, National Institutes of Health. PubMed. Literaturdatenbank online 2009.
- 3 Cochrane Collaboration. The Cochrane Library. Literaturdatenbank online 2010.
- 4 National Institutes of Health. www.clinicaltrials.gov. Studienregister online 2009.
- 5 Giobbie-Hurder A, Price KN, Gelber RD. Design, conduct, and analyses of Breast International Group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase-III study comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive, early breast cancer. *Clin Trials* 2009; 6(3):272-287.
- 6 Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(26):2747-2757.
- 7 Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(8):766-776.
- 8 Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25(5):486-492.
- 9 Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I et al. Supplementary zu Mouridsen et al (The BIG 1-98 Collaborative Group). *NEJM* 2009. 361; 766-76. *N Engl J Med* 2009; 361(8 (Supplementary Appendix)):766 (29 Seiten).
- 10 Regan M, Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L et al. Adjusting for Selective Crossover in Analyses of Letrozole (Let) Versus Tamoxifen (Tam) in the BIG 1-98 Trial. *Cancer Research* 2009; 69(24 Suppl):Abstract Nr. 16.
- 11 Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, Rabaglio M, Castiglione-Gertsch M, Sun Z et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(36):5715-5722.
- 12 Rabaglio M, Sun Z, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Hawle H, Thürlimann B et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2009; 20(9):1489-1498.
- 13 National Cancer Institute. Common Toxicity Criteria Manual (NCI-CTC). Cancer Therapy Evaluation Program 1999; Version 2.0:1-31.
- 14 Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(19):1793-1802.
- 15 Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(17):1262-1271.
- 16 Ingle JN, Tu D, Pater JL, Muss HB, Martino S, Robert NJ et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. *Ann Oncol* 2008; 19(6):877-882.
- 17 Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2008; 26(12):1948-1955.

- 18 Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Tu D, Pritchard K et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):6931-6940.
- 19 This P, de la RA, Bredart A, Asselain B, Poinsoit R, Dolbeault S et al. Quality of life in a randomized control trial? Comments concerning MA 17. *J Clin Oncol* 2006; 24(24):4038-4039.
- 20 Thai Breast Cancer Study Group, Novartis Pharma GmbH, Lertsaguansinchai P. An Open-label, Randomized Study Comparing 3 Years Tamoxifen Versus 3 Years Letrozole as Continuation of Adjuvant Treatment of Postmenopausal Women with Estrogen Receptor (ER) Positive and/or Progesterone Receptor (PR) Positive Early Breast Cancer Who Already Completed 2 years Adjuvant Tamoxifen. A Large Thai Multicenter Study. *Current Controlled Trials - ISRCTN Register* 2010; ISRCTN05585365((Stand 2010 03 09)):http://www.controlled-trials.com/ISRCTN05585365.
- 21 Novartis Pharma GmbH. Comparison Trial of Letrozole to Anastrozole in the Adjuvant Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor and Node Positive Breast Cancer. *clinicaltrials.gov* 2009; NCT00248170-((Stand 2009 10 15)):http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00248170.
- 22 O'Shaughnessy J. A decade of letrozole: FACE. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105 Suppl 1:67-74.
- 23 Jonat W, Mundhenke C. The FACE trial: letrozole or anastrozole as initial adjuvant therapy? *Cancer Invest* 2007; 25(1):14-18.
- 24 Gruppo Italiano Mammella (GIM). Study of Anastrozole, Letrozole, or Exemestane With or Without Tamoxifen in Treating Postmenopausal Women With Hormone-Responsive Breast Cancer That Has Been Completely Removed By Surgery. *clinicaltrials.gov* 2010; NCT00541086((Stand 2010 03 05)):http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541086.
- 25 Gruppo Italiano Mammella (GIM), National Cancer Institute (NCI). Letrozole Adjuvant Therapy Duration (LEAD) Study: Standard Versus Long Treatment. A Phase III Trial in Post-Menopausal Women With Early Breast Cancer. *clinicaltrials.gov* 2010; NCT01064635((Stand 2010 03 09)):http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT01064635.
- 26 NCIC Clinical Trials Group. A Double Blind Randomization to Letrozole or Placebo for Women Previously Diagnosed With Primary Breast Cancer Completing Five Years of Adjuvant Aromatase Inhibitor Either as Initial Therapy or After Tamoxifen (Including Those in The MA.17 Study). *clinicaltrials.gov* 2010; NCT00754845((Stand 2010 03 22)):http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00754845.
- 27 Mamounas EP, Lembersky B, Jeong JH, Cronin W, Harkins B, Geyer C et al. NSABP B-42: a clinical trial to determine the efficacy of five years of letrozole compared with placebo in patients completing five years of hormonal therapy consisting of an aromatase inhibitor (AI) or tamoxifen followed by an AI in prolonging disease-free survival in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2006; 7(5):416-421.
- 28 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), National Cancer Institute (NCI). A Clinical Trial to Determine the Efficacy of Five Years of Letrozole Compared to Placebo in Patients Completing Five Years of Hormonal Therapy Consisting of an Aromatase Inhibitor (AI) or Tamoxifen Followed By an AI in Prolonging Disease-Free Survival in Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *clinicaltrials.gov* 2010; NCT00382070((Stand 2010 03 29)):http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00382070.
- 29 International Breast Cancer Study Group, National Cancer Institute (NCI). SOLE, Study of Letrozole Extension, A Phase III Trial Evaluating the Role of Continuous Letrozole Versus Intermittent Letrozole Following 4 to 6 Years of Prior Adjuvant Endocrine Therapy for Postmenopausal Women With Hormone-Receptor Positive, Node Positive Early Stage Breast Cancer. *clinicaltrials.gov* 2010; NCT00553410((Stand 2010 03 25)):http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00553410.
- 30 Deutsche Krebsgesellschaft eV (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. W Zuckschwerdt Verlag GmbH 2008; 1. Aktualisierung(ISBN 978-3-88603-934-0):308 Seiten.
- 31 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472):1687-1717.

Die Bewertungen des Instituts für Pharmakologie Bremen entstehen ausschließlich auf der Basis der veröffentlichten Evidenz. Das Institut unterhält keine Verbindungen mit forschenden pharmazeutischen Unternehmen, Generikaanbietern oder mit Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitswesens, die zu Interessenkonflikten führen könnten. Evaluationsstand: März 2010