



Dies ist eine wissenschaftliche Bewertung des Instituts für Klinische Pharmakologie, Klinikum Bremen Mitte, St.-Jürgenstrasse 1, 28205 Bremen, die dem AOK-Bundesverband (Bonn) für Informationen auf Grundlage des § 73 Abs. 8 SGB V zur Verfügung gestellt wurde.

Hinweise zu Indikation und therapeutischem Nutzen

(Juli 2006)

Aromatasehemmer der 3. Generation in der adjuvanten Behandlung postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom

Wirkstoffe (Kürzel) / Handelspräparate	Wirkstoffklasse
Anastrozol (A) Arimidex® Exemestan (E) Aromasin® Letrozol (L) Femara®	Hemmstoffe der Aromatase. Letrozol und Anastrozol sind Aromataseinhibitoren (AI) vom Imidazoltyp, Exemestan ist ein steroidales Androstendion-Analogon.

Zugelassene Indikationen in der adjuvanten Behandlung*

Anastrozol und Letrozol sind zur adjuvanten Behandlung postmenopausaler Frauen mit östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom zugelassen. Letrozol ist zudem zur erweiterten adjuvanten Behandlung postmenopausaler Frauen mit östrogen-

rezeptor-positivem Mammakarzinom nach vorheriger 5-jähriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen zugelassen. Exemestan und Anastrozol sind für die sequentielle Behandlung zugelassen.

*** Die Indikationen für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms sind den aktuellen Fachinformationen zu entnehmen.**

Fazit

1. Für eine Änderung der Empfehlung, die primäre 5-jährige Anwendung von Tamoxifen in der adjuvanten Behandlung des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms postmenopausaler Frauen zu bevorzugen, gibt es nach wie vor keine valide Begründung. Eine Reduktion der 10-Jahres-Mortalität im Vergleich mit Placebo ist durch Studien belegt. Die Kurzzeit- und Langzeitverträglichkeit sind gut bekannt.
2. Für die 5-jährige Anwendung von Anastrozol ist im Vergleich mit Tamoxifen bisher lediglich eine marginale Verlängerung der erkrankungsfreien Zeit belegt, nicht jedoch eine Verlängerung der Überlebenszeit. Die Anwendung von Letrozol bei dieser Indikation kann nicht abschließend beurteilt werden, weil keine 5-Jahres-Daten vorliegen.
3. Eine sequentielle Behandlung mit Wechsel von Tamoxifen und Aromatasehemmer innerhalb der ersten fünf Jahre sollte nicht außerhalb klinischer Studien erfolgen. Die Datenlage ist nicht ausreichend, um die Überlegenheit der sequentiellen Behandlung gegenüber der alleinigen Anwendung von Tamoxifen (oder eines Aromatasehemmers) zu belegen. Unklar bleiben zudem der optimale Zeitpunkt des Wechsels und die optimale Abfolge der Substanzen.

4. Die erweiterte adjuvante Behandlung mit Letrozol über 2,4 Jahre nach fünfjähriger Behandlung mit Tamoxifen sollte nur in besonderen Situationen, z. B. Hochrisiko, und nach ausführlicher Information über Nutzen und Risiko erwogen werden. Die vorhandene Datenbasis ist bisher auch nicht ausreichend, um den besonderen Nutzen einer erweiterten, adjuvanten Behandlung mit Letrozol bei der Untergruppe der Patientinnen mit initialem Lymphknotenbefall zu belegen.
5. Bei Aromatasehemmern bleibt die optimale Dauer der Anwendung unklar. Ihre Langzeitverträglichkeit (u.a. Osteoporose, kardiovaskuläres Risiko und Lebensqualität) ist nicht ausreichend gesichert. Es sind zudem Zweifel berechtigt, dass bei Rezidiven nach adjuvanter Vorbehandlung mit Aromatasehemmern Tamoxifen noch mit Aussicht auf Erfolg eingesetzt werden kann. Eine Reduktion verfügbarer Therapieoptionen könnte die Lebenserwartung sogar negativ beeinflussen.
6. Wenn Kontraindikationen gegen eine Anwendung von Tamoxifen vorliegen, sind Aromataseinhibitoren der 3. Generation Mittel der ersten Wahl. Aufgrund der Datenlage empfiehlt sich dann die fünfjährige Anwendung von Anastrozol.
7. Wegen des innerhalb von 5 Jahren zunehmenden Nutzens von Tamoxifen und des Carry-Over-Effektes ist es empfehlenswert, die Langzeitdaten der laufenden Studien einschließlich derer zur Mortalität abzuwarten und dann eine erneute Nutzenbetrachtung vorzunehmen.

Klinische Daten / therapeutischer Nutzen bei der adjuvanten Behandlung

Initiale adjuvante endokrine Behandlung:

A. 5-jährige Behandlung mit einem Aromataseinhibitor vs. 5-jährige Behandlung mit Tamoxifen

Die dreiarmlige **ATAC Studie**¹⁻³ verglich die Anwendung von Anastrozol (A) mit Tamoxifen (TAM) und deren Kombination (A+TAM). In die Studie wurden 9366 Patientinnen eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war die erkrankungsfreie Zeit*. Zwischenauswertungen erfolgten nach 33, 47 und 68 Monaten. Der A+TAM Arm wurde vorzeitig geschlossen, da eine Überlegenheit im Vergleich mit TAM nicht nachweisbar war. Hinsichtlich des primären Endpunktes schnitt Anastrozol besser ab als TAM: Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 68 Monaten waren noch 79% der mit TAM behandelten Patientinnen und 81,3% der mit A behandelten Patientinnen erkrankungsfrei ($p=0,01$). Die Gesamtsterblichkeit blieb unbeeinflusst (13,6% unter TAM vs. 13,3% unter A). Patientinnen, die TAM erhielten, brachen etwas häufiger die Studie ab. Nach Anwendung von Anastrozol traten Arthralgien (35,6 vs. 29,4%), Frakturen (11 vs. 7,7%) und kardiovaskuläre Ischämien (4,1 vs. 3,4%) häufiger auf, während Hitzewallungen (35,7 vs. 40,9%), vaginale Blutungen, vaginaler Ausfluss, venöse Thromboembolien (2,8 vs. 4,5%) und Endometriumkarzinome (0,2 vs. 0,8%) unter TAM häufiger beobachtet wurden³. Hinsichtlich der Lebensqualität zeigten sich keine Unterschiede, obwohl die Patientinnen im A-Arm vermehrt über sexuelle Funktionsstörungen berichteten⁴.

In die 1998 begonnene und noch nicht abgeschlossene vierarmige **BIG/FEMATA Studie** wurden 8010 Patientinnen eingeschlossen. Verglichen wird die durchgängige 5-jährige Anwendung von Letrozol (L) mit Tamoxifen (TAM) sowie der Wechsel von L zu TAM und umgekehrt. Primärer Endpunkt ist die erkrankungsfreie Zeit. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 25,8 Monaten erfolgte die erste Zwischenauswertung⁵. Zu diesem Zeitpunkt waren 91,2% der Patientinnen, die mit Letrozol behandelt wurden, und 89,3% der Patientinnen, die TAM erhielten, erkrankungsfrei. Nach einer prädefinierten Subgruppenanalyse profitierten Frauen mit Lymphknotenbefall. Die Gesamtsterblichkeit wurde nicht signifikant beeinflusst (4,1% unter L vs. 4,8% unter TAM).

B. Wechsel (Switching) nach 2 - 3-jähriger Behandlung mit Tamoxifen zu einem Aromatasehemmer und umgekehrt.

Die Ergebnisse der **IES Studie**⁶ wurden nach einer mittleren Beobachtungszeit von 30,6 Monaten publiziert. 4742 Patientinnen erhielten entweder 5 Jahre TAM oder 2-3 Jahre TAM, gefolgt von 2-3 Jahren Exemestan (TAM→E). Auch hier zeichnete sich ein Vorteil für die auf E umgestellten Patientinnen ab: 91,5% der auf TAM→E behandelten und 86,8% der mit TAM weiterbehandelten Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung erkrankungsfrei. Die Mortalität unterschied sich nicht (3,9% unter E vs. 4,4% unter TAM; $p=0,41$). Während Übelkeit, gynäkologische Symptome, vaginale Blutungen,

Krämpfe und thromboembolische Ereignisse häufiger unter TAM auftraten, wurden Hitzewallungen, Schmerzen, Diarrhoe, Osteoporose, Arthralgien, Kopfschmerzen und Sehstörungen häufiger unter E berichtet. Patientinnen, die E erhielten, brachen etwas häufiger die Behandlung ab.

Die derzeit noch laufenden **ABCSG 8 Studie**, die **ARNO Studie** und die **ITA Studie** untersuchen die Umstellung auf Anastrozol nach 2-jähriger Behandlung mit TAM im Vergleich zur durchgehenden 5-jährigen adjuvanten Behandlung mit TAM. Primärer Endpunkt ist die erkrankungsfreie Zeit. In die **ITA Studie** wurden 448 Patientinnen mit positivem Lymphknotenstatus eingeschlossen. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 36 Monaten waren signifikant weniger Ereignisse bei Patientinnen aufgetreten, die auf Anastrozol umgestellt worden waren (17 vs. 45)⁷. Die **Zwischenergebnisse** der **gepoolten ARNO / ABCSG 8 Studien** nach einer medianen Beobachtungszeit von 28 Monaten zeigten, dass signifikant mehr Patientinnen, die TAM/A erhielten, erkrankungsfrei waren (95,8% vs. 92,7%)⁸. Die Gesamtmortalität wurde nicht signifikant beeinflusst (3% vs. 4%). Ein weiterer **gepoolter Zwischenbericht der ARNO / ABCSG 8/ ITA Studien** ist nur als Kongressbericht verfügbar. Hier soll sich neben der Verringerung der Rezidivrate auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt haben. Wegen erheblicher methodischer Mängel (u. a. offenes Studiendesign, Verletzung des Intention-to-Treat Prinzips, unterschiedlicher Zeitpunkt der Randomisierung, unvollständig berichtete Nachbeobachtung) ist die durch die drei Studien generierte Datenbasis für valide Aussagen unzureichend. Aussagen zum Nutzen des Wechsels von Letrozol auf Tamoxifen oder umgekehrt sind wegen der noch kurzen Laufzeit der **BIG/FEMATA Studie** zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht möglich⁵.

Erweiterte adjuvante Behandlung: 5-jährige initiale Behandlung mit Tamoxifen und anschließende Fortsetzung der Behandlung mit einem Aromatasehemmer

In die **MA-17 Studie** wurden 5187 postmenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom nach 5-jähriger Behandlung mit TAM eingeschlossen⁹. Verglichen wurde eine sich daran anschließende Behandlung von Letrozol mit Placebo. Primärer Endpunkt war die erkrankungsfreie Zeit. Die Randomisierung war nach Lymphknotenstatus stratifiziert. Subgruppenanalysen waren initial jedoch nicht präspezifiziert. Nach 2,4 Jahren wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, eine geplante Zwischenauswertung hatte einen Vorteil hinsichtlich der erkrankungsfreien Zeit für die Anwendung von

Letrozol gezeigt. Publiziert wurden die auf einen Beobachtungszeitraum von vier Jahren hochgerechneten Ergebnisse. Danach würden nach 4 Jahren noch 93% der mit Letrozol behandelten und 87% der mit Placebo behandelten Patientinnen erkrankungsfrei sein ($p < 0,001$). Die Mortalitätsrate unterschied sich in der Hochrechnung nicht signifikant (4% vs. 6%). Hitzewallungen, Arthralgien und Myalgien, sowie Osteoporose und kardiovaskuläre Ereignisse traten unter Letrozol häufiger auf als unter Placebo. Der Anteil an Studienabbrecherinnen war in beiden Gruppen etwa gleich hoch. Hinsichtlich der Lebensqualität zeigten sich keine Unterschiede, obwohl signifikant mehr Patientinnen unter Letrozol Symptome berichteten, die als Folge des Östrogenentzugs anzusehen sind¹⁰. Allen Patientinnen wurde die Weiterbehandlung mit Letrozol angeboten. Somit können die Daten von weiteren Nachbeobachtungen nicht mehr zur Klärung beitragen.

Nach einer medianen Gesamtbeobachtungszeit von 2,5 Jahren erfolgte kürzlich die Abschlusspublikation¹¹. Hinsichtlich der erkrankungsfreien Zeit wurde der hochgerechnete marginale Vorteil für die mit Letrozol behandelten Patientinnen bestätigt (94,4% vs. 89,9%). Das Gesamtüberleben würde demnach unbeeinflusst bleiben (Placebo 95,0% vs. L 95,4%). Darüber hinaus wurden die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse vorgestellt, die erst für die Zwischenanalyse definiert worden waren. In der Gruppe der Frauen ohne Lymphknotenbefall traten numerisch mehr Todesfälle unter Letrozol als unter Placebo auf (20 vs. 13). In der Gruppe der Frauen mit Lymphknotenbefall wurde ein Überlebensvorteil für die mit Letrozol behandelten Patientinnen festgestellt (31 vs. 49 Todesfälle; $p=0,04$). Bei der Überprüfung nach 12 Monaten fehlen in jeder Gruppe jedoch die Daten von 120 Patientinnen. Die Anzahl der fehlenden Datensätze ist weit größer als die Differenz an Todesfällen. Einer Worst-Case Analyse hält dieses Ergebnis demnach nicht stand.

*Anmerkung:

Es hat sich eingebürgert, den angelsächsischen Begriff „disease-free-survival“ mit „erkrankungsfreiem Überleben“ zu übersetzen. Dies suggeriert das Vorhandensein eines Einflusses auf die Überlebenszeit an sich. Hier wird dagegen der Begriff „disease free survival“ mit „erkrankungsfreie Zeit“ übersetzt. Dies soll verdeutlichen, dass dieser Endpunkt die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs des primären Mammakarzinoms oder das Auftreten eines sekundären Mammakarzinoms beschreibt, keineswegs jedoch eine konfirmatorische Aussage bezüglich der gewonnenen Lebenszeit erlaubt.

Wirkungsweise

Aromataseinhibitoren (AI) unterdrücken die Östrogen-Produktion durch die reversible (Anastrozol und Letrozol) oder irreversible (Exemestan) Blockierung

der Umwandlung von Androgenen in Estrone und Estradiol in nicht-ovariellen Geweben.

Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen beruhen überwiegend auf dem pharmakologisch bedingten Östrogenentzug und unterscheiden sich nur graduell von denen des Tamoxifen (TAM). Sehr häufig ($\geq 10\%$) sind Hitzewallungen und Übelkeit. Häufig ($\geq 1 - <10\%$) sind Appetitstörungen (insbesondere Gewichtszunahme), Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe,

Alopezie, Schweißausbrüche, Exantheme, Schmerzen des Bewegungsapparates (Myalgien, Arthralgien, Knochenschmerzen), Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Trockenheit der Scheide, Schlafstörungen und periphere Ödeme.

Weitere unerwünschte Wirkungen sind den aktuellen Fachinformationen zu entnehmen.

Wichtige Kontraindikationen und Warnhinweise

Prämenopausale Frauen dürfen keine AI erhalten, da eine Ovulationsinduktion möglich ist. Der Postmenopausenstatus sollte ggf. laborchemisch bestätigt werden. Weitere Kontraindikationen sind Schwangerschaft und Stillzeit, schwere Nierenfunktionseinschränkung, mäßige

oder schwere Leberfunktionsstörung und bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen gegen AI. Durch die Senkung der endogenen Östrogenproduktion kann eine Reduktion der Knochendichte und Osteoporose hervorgerufen werden.

Wechselwirkungen

AI sollten nicht in Kombination mit östrogenhaltigen Arzneimitteln verabreicht werden, da diese die Wirkung aufheben können. AI werden in unterschiedlichem

Ausmaß über Enzyme des Zytochrom P450 Systems metabolisiert. Klinisch relevante Interaktionen sind bisher nicht bekannt.

Dosierung

Anastrozol 1 x 1 mg/Tag
Exemestan 1 x 25 mg/Tag

Letrozol 1 x 2,5 mg/Tag

Literatur

1. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG *et al.* Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;**359**:2131-9.
2. Baum M, Budzar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A *et al.* Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;**98**:1802-10.
3. Howell A, Cuzick J, Baum M, Budzar A, Dowsett M, Forbes JF *et al.* Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;**365**:60-2.
4. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2004;**22**:4261-71.
5. Thurlimann 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**:2747-57.
6. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T *et al.* A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;**350**:1081-92.
7. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A *et al.* Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005;**23**:5138-47.
8. Jakesz R, Jonat W, Gnani M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C *et al.* Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;**366**:455-62.
9. 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**:1793-802.
10. 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-control led trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005;**23**:6931-40.
11. 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**:1262-71.

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: Juli 2006