IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Nr. 437

Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau

Abschlussbericht

Auftrag: A10-03
Version: 1.0
Stand: 20.09.2016

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
15.07.2010

Interne Auftragsnummer:
A10-03

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0
Fax: +49 (0)221 – 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang I dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Anne W. S. Rutjes, Universität Bern, Schweiz
- Stefan Aebi, Luzerner Kantonsspital, Schweiz
- Peter Jüni, Universität Bern, Schweiz

Das IQWiG dankt den extern Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG[1]

- Susanne Ebrahim
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Heike Kölsch
- Petra Kohlepp
- Regine Potthast
- Christoph Schürmann
- Siw Waffenschmidt
- Natalia Wolfram

[1] Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **xi**
Abbildungsverzeichnis ..... **xix**
Abkürzungsverzeichnis ..... **xxii**
Kurzfassung ..... **xxiv**
1 Hintergrund **1**
2 Ziele der Untersuchung **7**
3 Projektbearbeitung **8**
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts **8**
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf **9**
4 Methoden **11**
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung **11**
4.1.1 Population 11
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention 11
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte 12
4.1.4 Studientypen 14
4.1.5 Studiendauer 14
4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss 14
4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf 15
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen 15
4.2 Informationsbeschaffung **16**
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche 16
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien 16
4.2.2.1 Systematische Übersichten 16
4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister 16
4.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden 17
4.2.2.4 Unterlagen von Herstellerfirmen 17
4.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen 17
4.2.2.6 Informationen aus der Anhörung 18
4.2.3 Selektion relevanter Studien 18
4.3 Informationsbewertung **19**

4.4 Informationssynthese und -analyse 20
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 20
4.4.2 Meta-Analysen 24
4.4.3 Sensitivitätsanalysen 26
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 26
4.5 Änderungen der Methodik 27
5 Ergebnisse 28
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung 28
5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche 28
5.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien 30
5.1.2.1 Systematische Übersichten 30
5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister 30
5.1.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden 34
5.1.2.4 Unterlagen von Herstellerfirmen 35
5.1.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen 37
5.1.2.6 Informationen aus der Anhörung 37
5.1.3 Resultierender Studienpool 37
5.2 Frühes Stadium 42
5.2.1 Upfronttherapie 42
5.2.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien 42
5.2.1.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen 42
5.2.1.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene 63
5.2.1.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten 64
5.2.1.2.1 Gesamtüberleben 64
5.2.1.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben 64
5.2.1.2.1.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben 66
5.2.1.2.1.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 69
5.2.1.2.2 Morbidität: krankheitsfreies Überleben (disease free survival, DFS) 70
5.2.1.2.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben 72
5.2.1.2.2.2 Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben 73
5.2.1.2.2.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 76
5.2.1.2.3 Morbidität: Symptomatik 76
5.2.1.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 77
5.2.1.2.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität 79

5.2.1.2.4.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität 80
5.2.1.2.4.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 82
5.2.1.2.5 Allgemeine Nebenwirkungen: schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grade 3 und 4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse 82
5.2.1.2.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen 82
5.2.1.2.5.2 Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen 85
5.2.1.2.5.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 91
5.2.1.2.6 Spezifische Nebenwirkungen: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, allgemeine thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen 92
5.2.1.2.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen 92
5.2.1.2.6.2 Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen 97
5.2.1.2.6.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 107
5.2.1.3 Zusammenfassung der Beleglage 108
5.2.2 Sequenztherapie 110
5.2.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien 110
5.2.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen 110
5.2.2.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene 126
5.2.2.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten 128
5.2.2.2.1 Gesamtüberleben 128
5.2.2.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben 128
5.2.2.2.1.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben 129
5.2.2.2.1.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 131
5.2.2.2.2 Morbidität: krankheitsfreies Überleben (disease free survival, DFS) 131
5.2.2.2.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben 133
5.2.2.2.2.2 Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben 135
5.2.2.2.2.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 137
5.2.2.2.3 Morbidität: Symptomatik 138
5.2.2.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 138
5.2.2.2.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität 141
5.2.2.2.4.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität 141
5.2.2.2.4.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 142
5.2.2.2.5 Allgemeine Nebenwirkungen: schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grade 3 und 4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse 142

5.2.2.2.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen ... 142
5.2.2.2.5.2 Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen ... 145
5.2.2.2.5.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 148
5.2.2.2.6 Spezifische Nebenwirkungen: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, allgemeine thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen ... 149
5.2.2.2.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen ... 150
5.2.2.2.6.2 Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen ... 154
5.2.2.2.6.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 160
5.2.2.3 Zusammenfassung der Beleglage ... 161
5.2.3 Switchtherapie ... 163
5.2.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 163
5.2.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 163
5.2.3.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 186
5.2.3.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... 187
5.2.3.2.1 Gesamtüberleben ... 187
5.2.3.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben ... 187
5.2.3.2.1.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben ... 189
5.2.3.2.1.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 193
5.2.3.2.2 Morbidität: krankheitsfreies Überleben (disease free survival, DFS) ... 193
5.2.3.2.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben ... 196
5.2.3.2.2.2 Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben ... 197
5.2.3.2.2.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 200
5.2.3.2.3 Morbidität: Symptomatik ... 200
5.2.3.2.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Morbidität: Symptomatik 202
5.2.3.2.3.2 Ergebnisse zu Morbidität: Symptomatik ... 203
5.2.3.2.3.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 204
5.2.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 204
5.2.3.2.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität ... 208
5.2.3.2.4.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ... 209
5.2.3.2.4.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 213
5.2.3.2.5 Allgemeine Nebenwirkungen; schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grade 3 und 4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ... 213

5.2.3.2.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen ... 214
5.2.3.2.5.2 Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen ... 216
5.2.3.2.5.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 222
5.2.3.2.6 Spezifische Nebenwirkungen: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, allgemeine thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen ... 222
5.2.3.2.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen ... 222
5.2.3.2.6.2 Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen ... 228
5.2.3.2.6.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 239
5.2.3.3 Zusammenfassung der Beleglage ... 239
5.2.4 Erweiterte Therapie ... 241
5.2.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 241
5.2.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 241
5.2.4.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 250
5.2.4.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... 251
5.2.4.2.1 Gesamtüberleben ... 251
5.2.4.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben ... 251
5.2.4.2.1.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben ... 252
5.2.4.2.1.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 253
5.2.4.2.2 Morbidität: krankheitsfreies Überleben (disease free survival, DFS) ... 254
5.2.4.2.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben ... 256
5.2.4.2.2.2 Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben ... 256
5.2.4.2.2.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 257
5.2.4.2.3 Morbidität: Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 258
5.2.4.2.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Morbidität: Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität ... 260
5.2.4.2.3.2 Ergebnisse zu Morbidität: Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität ... 260
5.2.4.2.3.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 260
5.2.4.2.4 Allgemeine Nebenwirkungen; schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grade 3 und 4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ... 260
5.2.4.2.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen ... 260
5.2.4.2.4.2 Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen ... 262
5.2.4.2.4.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 264

5.2.4.2.5 Spezifische Nebenwirkungen: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, allgemeine thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen 264
5.2.4.2.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen 264
5.2.4.2.5.2 Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen 266
5.2.4.2.5.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 269
5.2.4.3 Zusammenfassung der Beleglage 270
5.2.5 Neoadjuvante Therapie 271
5.3 Fortgeschrittenes Stadium 272
5.3.1 Erstlinientherapie 272
5.3.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien 272
5.3.1.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen 272
5.3.1.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene 299
5.3.1.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten 300
5.3.1.2.1 Gesamtüberleben 300
5.3.1.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben 300
5.3.1.2.1.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben 302
5.3.1.2.1.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 306
5.3.1.2.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben 306
5.3.1.2.3 Morbidität: Symptomatik 307
5.3.1.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 308
5.3.1.2.5 Allgemeine Nebenwirkungen: schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grade 3 und 4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse 308
5.3.1.2.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen 308
5.3.1.2.5.2 Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen 311
5.3.1.2.5.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 316
5.3.1.2.6 Spezifische Nebenwirkungen: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, allgemeine thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen 316
5.3.1.2.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen 316
5.3.1.2.6.2 Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen 319
5.3.1.2.6.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 327
5.3.1.3 Zusammenfassung der Beleglage 327
5.3.2 Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 329
5.3.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien 329

5.3.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 329
5.3.2.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 340
5.3.2.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... 341
5.3.2.2.1 Gesamtüberleben ... 341
5.3.2.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben ... 341
5.3.2.2.1.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben ... 342
5.3.2.2.1.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 343
5.3.2.2.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben ... 343
5.3.2.2.3 Morbidität: Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 344
5.3.2.2.4 Allgemeine Nebenwirkungen: schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grade 3 und 4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ... 344
5.3.2.2.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen ... 344
5.3.2.2.4.2 Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen ... 345
5.3.2.2.4.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 348
5.3.2.2.5 Spezifische Nebenwirkungen: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, allgemeine thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen ... 348
5.3.2.2.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen ... 348
5.3.2.2.5.2 Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen ... 349
5.3.2.2.5.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 353
5.3.2.3 Zusammenfassung der Beleglage ... 353
5.3.3 Drittlinientherapie ... 354
6 Diskussion und Würdigung der Stellungnahmen ... 355
6.1 Informationsbasis und Datenqualität ... 355
6.1.1 Studien zum frühen Mammakarzinom ... 355
6.1.2 Studien zum fortgeschrittenen Mammakarzinom ... 357
6.1.3 Untersuchte patientenrelevante Endpunkte ... 359
6.2 Vergleich der Ergebnisse mit den Empfehlungen der Fachgesellschaften und mit anderen systematischen Übersichten ... 361
6.2.1 Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer systematischer Übersichten und Empfehlungen ... 361
6.2.2 Vergleich der Ergebnisse mit denen der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group ... 364
6.3 Studie MA.17R ... 367
6.4 Würdigung der Stellungnahmen ... 368
6.4.1 Aktualität der vorliegenden Nutzenbewertung ... 369

6.4.2 Stellenwert der Aromatasehemmer in der Sequenztherapie des frühen Mammakarzinoms ... 369
6.4.3 Nutzenaussage für die Aromatasehemmer in der erweiterten Therapie auf Basis der Studie MA-17 ... 370
6.4.4 Evidenz für die Aromatasehemmer in der neoadjuvanten Therapie ... 370
6.4.5 Evidenz für die Aromatasehemmer in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms ... 371
6.4.6 Evidenz für die Aromatasehemmer in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms ... 372
6.4.7 Kombinationstherapien mit Aromatasehemmern ... 372
6.4.8 Intermittierende systemische Therapie ... 373
7 Fazit ... 374
8 Liste der eingeschlossenen Studien ... 378
9 Literatur ... 399
Anhang A – Suchstrategien ... 430
A.1 – Bibliografische Literaturrecherche ... 430
A.2 – Suche in Studienregistern ... 433
Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen ... 435
Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten ... 555
Anhang D – Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen ... 561
Anhang E – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität: progressionsfreies Überleben ... 564
Anhang F – Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven) ... 570
Anhang G – Autorenanfragen ... 579
Anhang H – Beschreibung des FACT-ES ... 583
Anhang I – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte ... 584

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Zusammenfassende Übersicht der zu bewertenden Studien und der Anzahl eingeschlossener Patientinnen (früher und fortgeschrittener Brustkrebs) xxvi
Tabelle 2: Beleglage aller Wirkstoffe, frühes Mammakarzinom xxviii
Tabelle 3: Beleglage aller Wirkstoffe, spätes Mammakarzinom xxx
Tabelle 4: Stadieneinteilung nach der UICC 2
Tabelle 5: Zulassungsstatus der Aromatasehemmer 5
Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss 15
Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Anastrozol 31
Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz zu Anastrozol 32
Tabelle 9: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Exemestan 32
Tabelle 10: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz zu Exemestan 33
Tabelle 11: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Letrozol 33
Tabelle 12: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz zu Letrozol 33
Tabelle 13: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens AstraZeneca GmbH 35
Tabelle 14: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Novartis Pharma GmbH 36
Tabelle 15: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Pfizer Pharma GmbH 36
Tabelle 16: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Pfizer Pharma GmbH – Studie unklarer Relevanz 37
Tabelle 17: Studienpool der Nutzenbewertung – früher Brustkrebs – Upfronttherapie 39
Tabelle 18: Studienpool der Nutzenbewertung – früher Brustkrebs – Sequenztherapie 39
Tabelle 19: Studienpool der Nutzenbewertung – früher Brustkrebs – Switchtherapie 40
Tabelle 20: Studienpool der Nutzenbewertung – früher Brustkrebs – Extended-Therapie 40
Tabelle 21: Studienpool der Nutzenbewertung – fortgeschrittener Brustkrebs – Erstlinientherapie 41
Tabelle 22: Studienpool der Nutzenbewertung – fortgeschrittener Brustkrebs – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 41
Tabelle 23: Eingeschlossene Studien – Übersicht (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie 43
Tabelle 24: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie 46
Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulation (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie 53
Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation – Klassifikation nach UICC (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie 55
Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulation – histologischer Grad (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie 56

Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulation – HR-Status (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie 57
Tabelle 29: Charakterisierung der Begleitbehandlung in den eingeschlossenen Studien (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie 58
Tabelle 30: Angaben zu den Auswertungszeitpunkten und zu den Beobachtungsdauern (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie 62
Tabelle 31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie .. 63
Tabelle 32: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Gesamtüberleben – Upfronttherapie 65
Tabelle 33: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie 67
Tabelle 34: Definition der Zielgröße krankheitsfreies Überleben (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie 71
Tabelle 35: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: krankheitsfreies Überleben – Upfronttherapie 72
Tabelle 36: Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie 74
Tabelle 37: Übersicht über die Studien und die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie 78
Tabelle 38: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): gesundheitsbezogene Lebensqualität – Upfronttherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen 80
Tabelle 39: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie 81
Tabelle 40: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: allgemeine Nebenwirkungen (UE CTCAE-Grad 3, UE CTCAE-Grad 4, SUE und Abbruch wegen UE) – Upfronttherapie 84
Tabelle 41: Ergebnisse zu UE, UE CTCAE-Grad 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie 86
Tabelle 42: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst und endokrine Symptome mittels der Subskala des FACT-ES erfasst) – Upfronttherapie 93
Tabelle 43: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie .. 98
Tabelle 44: Ergebnisse zu spezifischen UE: endokrine Nebenwirkungen (Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES) (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie 102
Tabelle 45: Zusammenfassende Übersicht zu den bewerteten Studien und zur Anzahl eingeschlossener Patientinnen (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie 108
Tabelle 46: Zusammenfassung der Beleglage für die Upfronttherapie (früher Brustkrebs) .. 109
Tabelle 47: Eingeschlossene Studien – Übersicht (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie ... 111
Tabelle 48: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie 115

Tabelle 49: Charakterisierung der Studienpopulation (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie 118
Tabelle 50: Charakterisierung der Studienpopulation – Klassifikation nach UICC (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie 120
Tabelle 51: Charakterisierung der Studienpopulation – histologischer Grad (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie 121
Tabelle 52: Charakterisierung der Studienpopulation – HR-Status (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie 122
Tabelle 53: Charakterisierung der Begleitbehandlung in den eingeschlossenen Studien (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie 123
Tabelle 54: Angaben zu den Auswertungszeitpunkten und zu den Beobachtungsdauern (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie 126
Tabelle 55: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie 127
Tabelle 56: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): Gesamtüberleben – Sequenztherapie 128
Tabelle 57: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie 130
Tabelle 58: Definition der Zielgröße krankheitsfreies Überleben (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie 132
Tabelle 59: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): krankheitsfreies Überleben – Sequenztherapie 134
Tabelle 60: Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie 136
Tabelle 61: Ergebnisse zu den Subgruppen: Endpunkt DFS (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie 138
Tabelle 62: Übersicht über die Studien und die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie 140
Tabelle 63: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): gesundheitsbezogene Lebensqualität – Sequenztherapie 141
Tabelle 64: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): allgemeine Nebenwirkungen (UE CTCAE-Grad 3, UE CTCAE-Grad 4, SUE und Abbruch wegen UE) – Sequenztherapie 144
Tabelle 65: Ergebnisse zu UE, UE CTCAE Grad 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie 146
Tabelle 66: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst und endokrine Nebenwirkungen anhand der Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES) – Sequenztherapie 152
Tabelle 67: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie 155

Tabelle 68: Ergebnisse zu spezifischen UE: endokrine Nebenwirkungen (Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES) (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie 158
Tabelle 69: Zusammenfassende Übersicht zu bewerteten Studien und zur Anzahl eingeschlossener Patientinnen (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie..... 161
Tabelle 70: Zusammenfassung der Beleglage für die Sequenztherapie (früher Brustkrebs) . 162
Tabelle 71: Eingeschlossene Studien – Übersicht (früher Brustkrebs) – Switchtherapie..... 164
Tabelle 72: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (früher Brustkrebs) – Switchtherapie..... 167
Tabelle 73: Charakterisierung der Studienpopulation (früher Brustkrebs) – Switchtherapie 175
Tabelle 74: Charakterisierung der Studienpopulation – Klassifikation nach UICC (früher Brustkrebs) – Switchtherapie 177
Tabelle 75: Charakterisierung der Studienpopulation – histologischer Grad (früher Brustkrebs) – Switchtherapie 179
Tabelle 76: Charakterisierung der Studienpopulation – HR-Status (früher Brustkrebs) – Switchtherapie..... 180
Tabelle 77: Charakterisierung der Begleitbehandlung in den eingeschlossenen Studien (früher Brustkrebs) – Switchtherapie 181
Tabelle 78: Angaben zu den Auswertungszeitpunkten und zu den Beobachtungsdauern (früher Brustkrebs) – Switchtherapie 185
Tabelle 79: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (früher Brustkrebs) – Switchtherapie .. 187
Tabelle 80: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): Gesamtüberleben – Switchtherapie 188
Tabelle 81: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (früher Brustkrebs) – Switchtherapie..... 189
Tabelle 82: Definition der Zielgröße krankheitsfreies Überleben (früher Brustkrebs) – Switchtherapie..... 194
Tabelle 83: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): krankheitsfreies Überleben – Switchtherapie..... 197
Tabelle 84: Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben (früher Brustkrebs) – Switchtherapie..... 198
Tabelle 85: Übersicht über die Studien und die verwendeten Instrumente zur Erfassung der Morbidität: Symptomatik (früher Brustkrebs) – Switchtherapie 201
Tabelle 86: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): Morbidität: Symptomatik – Switchtherapie 203
Tabelle 87: Ergebnisse zur Morbidität: Symptomatik (früher Brustkrebs) – Switchtherapie 204
Tabelle 88: Übersicht über die Studien und die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (früher Brustkrebs) – Switchtherapie 205
Tabelle 89: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): gesundheitsbezogene Lebensqualität – Switchtherapie 208
Tabelle 90: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (früher Brustkrebs) – Switchtherapie..... 210
Tabelle 91: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): allgemeine Nebenwirkungen (UE CTCAE-Grad 3, UE CTCAE-Grad 4, SUE und Abbruch wegen UE) – Switchtherapie 215

Tabelle 92: Ergebnisse zu UE, UE CTCAE-Grad 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE (früher Brustkrebs) – Switchtherapie 217
Tabelle 93: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst) und endokrine Nebenwirkungen – Switchtherapie 223
Tabelle 94: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (früher Brustkrebs) – Switchtherapie . 229
Tabelle 95: Ergebnisse zu spezifischen UE: endokrine Nebenwirkungen (Subskala für endokrine Symptome aus FACT-ES) (früher Brustkrebs) – Switchtherapie 232
Tabelle 96: Zusammenfassende Übersicht zu bewerteten Studien und zur Anzahl eingeschlossener Patientinnen (früher Brustkrebs) – Switchtherapie 239
Tabelle 97: Zusammenfassung der Beleglage für die Switchtherapie (früher Brustkrebs) ... 240
Tabelle 98: Eingeschlossene Studien – Übersicht (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie 242
Tabelle 99: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie 243
Tabelle 100: Charakterisierung der Studienpopulation (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie 245
Tabelle 101: Charakterisierung der Studienpopulation – Klassifikation nach UICC (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie 246
Tabelle 102: Charakterisierung der Studienpopulation – histologischer Grad (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie 247
Tabelle 103: Charakterisierung der Studienpopulation – HR-Status (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie 247
Tabelle 104: Charakterisierung der Begleitbehandlung in den eingeschlossenen Studien (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie 248
Tabelle 105: Angaben zu den Auswertungszeitpunkten und zu den Beobachtungsdauern (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie 250
Tabelle 106: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie 251
Tabelle 107: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): Gesamtüberleben – erweiterte Therapie 252
Tabelle 108: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie . 253
Tabelle 109: Definition der Zielgröße krankheitsfreies Überleben (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie 255
Tabelle 110: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): krankheitsfreies Überleben – erweiterte Therapie 256
Tabelle 111: Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie 257

Tabelle 112: Übersicht über die Studien und die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie ... 259
Tabelle 113: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): allgemeine Nebenwirkungen (UE CTCAE-Grad 3, UE CTCAE-Grad 4, SUE und Abbruch wegen UE) – erweiterte Therapie ... 261
Tabelle 114: Ergebnisse zu UE, UE CTCAE-Grad 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie ... 263
Tabelle 115: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst) – erweiterte Therapie ... 265
Tabelle 116: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie ... 267
Tabelle 117: Ergebnisse zu spezifischen UE: endokrine Nebenwirkungen (Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES) (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie ... 268
Tabelle 118: Ergebnisse zu den Subgruppen: Endpunkt UE Frakturen (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie ... 270
Tabelle 119: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Studien und zur Anzahl eingeschlossener Patientinnen (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie ... 271
Tabelle 120: Zusammenfassung der Beleglage für die erweiterte Therapie (früher Brustkrebs) ... 271
Tabelle 121: Eingeschlossene Studien – Übersicht (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie ... 273
Tabelle 122: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien – Übersicht (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie ... 277
Tabelle 123: Charakterisierung der Studienpopulation (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie ... 287
Tabelle 124: Charakterisierung der Studienpopulation (fortgeschrittener Brustkrebs): Krankheitscharakteristika – Erstlinientherapie ... 289
Tabelle 125: Charakterisierung der Studienpopulation: Hormonrezeptorstatus (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie ... 293
Tabelle 126: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie ... 294
Tabelle 127: Angaben zu den Auswertungszeitpunkten und zu den Beobachtungsdauern (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie ... 298
Tabelle 128: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie ... 299
Tabelle 129: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (fortgeschrittener Brustkrebs): Gesamtüberleben – Erstlinientherapie ... 302
Tabelle 130: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie ... 303

Tabelle 131: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (fortgeschrittener Brustkrebs): allgemeine Nebenwirkungen (UE CTCAE-Grad 3, UE CTCAE-Grad 4, SUE und Abbruch wegen UE) – Erstlinientherapie 309
Tabelle 132: Ergebnisse zu UE, UE CTCAE-Grad 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie 312
Tabelle 133: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (fortgeschrittener Brustkrebs): spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst) und endokrine Nebenwirkungen – Erstlinientherapie 317
Tabelle 134: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie 320
Tabelle 135: Ergebnisse zu spezifischen UE: endokrine Nebenwirkungen (Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES) (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie 323
Tabelle 136: Zusammenfassende Übersicht zu bewerteten Studien und zur Anzahl eingeschlossener Patientinnen (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie 328
Tabelle 137: Zusammenfassung der Beleglage für die Erstlinientherapie (fortgeschrittener Brustkrebs) 328
Tabelle 138: Eingeschlossene Studien – Übersicht (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 330
Tabelle 139: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien – Übersicht (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 331
Tabelle 140: Charakterisierung der Studienpopulation (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 335
Tabelle 141: Charakterisierung der Studienpopulation (fortgeschrittener Brustkrebs): Krankheitscharakteristika – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 336
Tabelle 142: Charakterisierung der Studienpopulation: Hormonrezeptorstatus (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 338
Tabelle 143: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 338
Tabelle 144: Angaben zu den Auswertungszeitpunkten und zu den Beobachtungsdauern (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 340
Tabelle 145: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 341
Tabelle 146: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (fortgeschrittener Brustkrebs): Gesamtüberleben – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 342
Tabelle 147: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 343

Tabelle 148: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (fortgeschrittener Brustkrebs): allgemeine Nebenwirkungen (UE CTCAE-Grad 3, UE CTCAE-Grad 4, SUE und Abbruch wegen UE) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 345
Tabelle 149: Ergebnisse zu UE, UE CTCAE-Grad 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 346
Tabelle 150: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (fortgeschrittener Brustkrebs): spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 349
Tabelle 151: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 350
Tabelle 152: Ergebnisse zu spezifischen UE: endokrine Nebenwirkungen (Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES) (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie . 352
Tabelle 153: Zusammenfassende Übersicht zu bewerteten Studien und zur Anzahl eingeschlossener Patientinnen (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 354
Tabelle 154: Zusammenfassung der Beleglage für die Aromatasehemmer in der Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen (fortgeschrittener Brustkrebs) 354
Tabelle 155: Definition der Zielgröße progressionsfreies Überleben – Erstlinientherapie ... 565
Tabelle 156: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben – Erstlinientherapie..... 566
Tabelle 157: Definition der Zielgröße progressionsfreies Überleben – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 568
Tabelle 158: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen 569
Tabelle 159: Übersicht zu Autorenanfragen 579

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings 29
Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein) 38
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studiendesigns der Studie BIG 1-98 50
Abbildung 4: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie, Vergleich Aromatasehemmer vs. Tamoxifen 68
Abbildung 5: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt SUE, die während der Studienbehandlung auftraten (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie, Vergleich Aromatasehemmer vs. Tamoxifen 89
Abbildung 6: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen UE (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie, Vergleich Aromatasehemmer vs. Tamoxifen 89
Abbildung 7: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie, Vergleich Aromatasehemmer vs. Tamoxifen 103
Abbildung 8: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie, Vergleich Aromatasehemmer vs. Tamoxifen 103
Abbildung 9: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Aromatasehemmer (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung) 191
Abbildung 10: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung) 192
Abbildung 11: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt SUE, die während der Studienbehandlung auftraten (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Aromatasehemmer vs. Tamoxifen 219
Abbildung 12: Meta-Analysen für den Endpunkt SUE (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung) 220
Abbildung 13: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen UE (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung) 221
Abbildung 14: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt Frakturen (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Aromatasehemmer (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung) 233
Abbildung 15: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt endokrine Nebenwirkungen (Subskala FACT-ES) (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Aromatasehemmer (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung) 234
Abbildung 16: Meta-Analysen für den Endpunkt Frakturen (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung) 235

Abbildung 17: Meta-Analyse für den Endpunkt Neoplasien (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung) 236
Abbildung 18: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen 304
Abbildung 19: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse mit Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Tumor) (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen 305
Abbildung 20: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen UE (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Aromatasehemmer vs. Tamoxifen 314
Abbildung 21: Meta-Analyse für den Endpunkt SUE (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen 315
Abbildung 22: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen UE (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen 315
Abbildung 23: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Aromatasehemmer vs. Tamoxifen 323
Abbildung 24: Meta-Analyse für den Endpunkt Frakturen (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen 324
Abbildung 25: Meta-Analyse für den Endpunkt Neoplasien (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen 325
Abbildung 26: Meta-Analyse für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen 326
Abbildung 27: Meta-Analyse für den Endpunkt PFS (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen 567
Abbildung 28: Überlebenszeitkurve – Studie ATAC (Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen in der Upfronttherapie), Datenschnitt 31.03.2009 (10-Jahres-Analyse) 570
Abbildung 29: Überlebenszeitkurve – Studie BIG 1-98 (Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen in der Upfronttherapie), Update-Analyse der MAA-Population 571
Abbildung 30: Überlebenszeitkurve – Studie FACE (Vergleich Letrozol vs. Anastrozol in der Upfronttherapie), Datenschnitt 02.07.2015 [91] 572
Abbildung 31: Überlebenszeitkurve – Studie ABCSG-08 (Vergleich Anastrozol [Switch] vs. Tamoxifen [Fortführung]), Datenschnitt 31.03.2005 573
Abbildung 32: Überlebenszeitkurve – Studie ARNO-95 (Vergleich Anastrozol [Switch] vs. Tamoxifen [Fortführung]), Datenschnitt 30.09.2004 574
Abbildung 33: Überlebenszeitkurve – Studie ITA (Vergleich Anastrozol [Switch] vs. Tamoxifen [Fortführung], Update-Analyse) 574
Abbildung 34: Überlebenszeitkurve – Studie MA 17 (Vergleich Letrozol vs. Placebo in der erweiterten Therapie), Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus (ER+ und / oder PgR+), Datenschnitt 14. Juni 2008 [92] 575
Abbildung 35: Überlebenszeitkurve – kombinierte Analyse der Studien 1033IL/0030 und TARGET (Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen) 576

Abbildung 36: Überlebenszeitkurve – Studie Milla-Santos 2002 (Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen), Datenschnitt 01.04.2001 577
Abbildung 37: Überlebenszeitkurve – kombinierte Analyse der Studien 1033IL/0030 und TARGET (Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen), Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus 577
Abbildung 38: Überlebenszeitkurve – Studie P025 (Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen), Datenschnitt 28.09.2001 578

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
BRCA	Breast Cancer Gene (Brustkrebsgen) 1 und 2
BSK	Brustkrebssubskala
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ER+	östrogenrezeptorpositiv
ES	endokrine Subskala
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
DFS	disease free survival (krankheitsfreies Überleben)
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer
FACT-ES	Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Subscale
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2-Status	Human Epidermal Growth Factor 2 Status
IBTR	Ipsilateral Breast Tumor Recurrence
ICD-10 C50	International Classification of Diseases, Chapter C50: Malignant neoplasms of breast
ICH	International Conference on Harmonisation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT-Prinzip	Intention-to-treat-Prinzip
MAA	Monotherapy Arms Analysis (Analyse der Monotherapiearme)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PFS	progress free survival (progressionfreies Überleben)
PR+	progesteronrezeptorpositiv
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff der MedDRA)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SLNB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse gemäß MedDRA)
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Abkürzung	Bedeutung
(p)TNM	(pathologische) Tumorklassifikation mit Codesystem aus Buchstaben und Zahlen, worin der Durchmesser des Primärtumors mit T, die Lymphknoten mit N (für Nodus) und die Metastasen mit M kodiert werden
TOI	Trial Outcome Index
UE	unerwünschte Ereignisse
UICC	Union Internationale contre le Cancer
vs.	versus

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 15.07.2010 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Aromatasehemmern beim Mammakarzinom der Frau beauftragt. Das IQWiG hat im Juli 2011 mit der Bearbeitung des Berichts begonnen.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich zu einer anderen Behandlungsoption, insbesondere die Behandlung mit Tamoxifen unter Beachtung der verschiedenen Therapieregimes für Aromatasehemmer,
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich untereinander und
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung

jeweils bei Patientinnen mit Mammakarzinom im frühen und fortgeschrittenen Krankheitsstadium hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die letzte Suche fand am 23.06.2015 statt.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten hinsichtlich zusätzlicher Studien und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht. Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Publikationen und Informationen zu Studien wurden gesichtet. Zudem wurden die Hersteller der in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe (Anastrozol, Exemestan und Letrozol) bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien und Autoren von Publikationen relevanter Studien mit der Bitte um Studienberichte und zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche, öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie potenziell relevanten Studien aus

systematischen Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Die Selektion relevanter Studien aus den übrigen Suchquellen wurde von einem Reviewer durchgeführt und durch einen zweiten überprüft.

In die Bewertung gingen folgende Zielgrößen ein: Gesamtüberleben, symptomatische Tumorprogression, Morbidität: progressionsfreies (PFS) beziehungsweise krankheitsfreies (DFS) Überleben (sofern sich aus der Operationalisierung dieser Endpunkte eine Patientenrelevanz ergab), Morbidität: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden anhand von allgemeinen und spezifischen Nebenwirkungen untersucht. Bei den allgemeinen Nebenwirkungen wurden die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grade 3 und 4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Therapie- oder Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE) bewertet. Die spezifischen Nebenwirkungen wurden anhand der Frakturen (UE), Neoplasien (als SUE), zerebrovaskulären Ereignisse (als SUE), kardiovaskulären Ereignisse (als SUE), allgemeinen thromboembolischen Ereignisse (als SUE) und endokrinen Nebenwirkungen operationalisiert.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben. Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Zusätzlich erfolgten wirkstoffübergreifende Meta-Analysen, sofern innerhalb einer Fragestellung Studien mit verschiedenen Aromatasehemmer-Interventionen, aber gleicher Kontrollintervention vorlagen. Die Meta-Analysen erfolgten unter der Annahme, dass die Wirkung der verschiedenen Aromatasehemmer innerhalb dieser Wirkstoffklasse ähnlich ist und daher ähnliche Effekte im Vergleich zur Kontrollintervention selbst bei unterschiedlichen Aromatasehemmern bestehen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung 19 Studien eingeschlossen (12 zum frühen, 7 zum fortgeschrittenen Mammakarzinom). Die Übersicht in Tabelle 1 zeigt, welche Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung bewertet wurden. Dabei standen aus einer Studie (BIG 1-98) Daten zu mehreren Vergleichen / Strategien zur Verfügung.

Tabelle 1: Zusammenfassende Übersicht der zu bewertenden Studien und der Anzahl eingeschlossener Patientinnen (früher und fortgeschrittener Brustkrebs)

Stadium Therapiestrategie Vergleich	**Anzahl der Studien**	**Anzahl der publizierten Studien**	**Anzahl der Patientinnen**
Früher Brustkrebs			
Upfronttherapie			
Anastrozol vs. Tamoxifen	1 (ATAC)	1	6241[a]
Letrozol vs. Tamoxifen	1 (BIG 1-98)	1	Primary-Core-Analyse[b]: 8010 Analyse der Monotherapiearme[c]: 4922
Letrozol vs. Anastrozol	1 (FACE)	0	4172
Sequenztherapie			
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)	1 (TEAM-Japan)	1	111
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen	1 (BIG 1-98)	1	3088
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol	1 (BIG 1-98)	1	3086
Switchtherapie			
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)	5 (ABCSG 08, ARNO 95, ITA, NSAS BC 03, Van Calster 2011)	5	4845
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)	2 (Francini 2006, IES)	2	4784
Erweiterte Therapie			
Letrozol vs. Placebo	1 (MA-17)	1	5170[d]
Neoadjuvante Therapie			
Letrozol vs. Placebo	0	0	0

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Zusammenfassende Übersicht der zu bewertenden Studien und der Anzahl eingeschlossener Patientinnen (früher und fortgeschrittener Brustkrebs) (Fortsetzung)

Stadium Therapiestrategie Vergleich	**Anzahl der Studien**	**Anzahl der publizierten Studien**	**Anzahl der Patientinnen**
Fortgeschrittener Brustkrebs			
Erstlinientherapie			
Anastrozol vs. Tamoxifen	4 (1033IL/0030, Milla Santos 2003, TARGET, TARGET-Japan)	3	1290
Letrozol vs. Tamoxifen	1 (P025)	1	916
Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen			
Exemestan vs. Anastrozol	1 (A5991021)	1	130
Letrozol vs. Anastrozol	1 (Rose 2003)	1	713
Drittlinientherapie			
AI vs. Placebo	0	0	0

a: Anzahl der Patientinnen, die an dem Subprotokoll zur Lebensqualität teilgenommen haben, n = 732
b: In die Primary-Core-Analyse sind alle Behandlungsarme der Randomisierungsoptionen 1 und 2 eingeschlossen, bei denen die Patientinnen zu Studienbeginn einer Behandlung mit Letrozol oder Tamoxifen zugeteilt wurden (Monotherapiearme und Sequenztherapiearme).
c: Eingeschlossen sind die Monotherapiearme aus den Randomisierungsoptionen 1 und 2.
d: Anzahl der Patientinnen, die an dem Subprotokoll zur Lebensqualität teilgenommen haben, n = 3618
vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene zum frühen Brustkrebs war überwiegend niedrig. Für einige Studien lagen keine verwertbaren Ergebnisse zu einzelnen Endpunkten vor, insbesondere den spezifischen unerwünschten Ereignissen. Grund hierfür war in der Regel, dass eine Auswertung ausschließlich auf der Ebene der bevorzugten Bezeichnung (Preferred Term, PT) der MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) vorlag, anhand deren der Anteil der Patientinnen mit mindestens einem Ereignis aufgrund der möglichen Doppelzählungen nicht berechenbar war.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studien zum fortgeschrittenen Stadium war für die Hälfte der bewerteten Studien niedrig. Die Ergebnisse auf Endpunktebene hatten überwiegend ein hohes Verzerrungspotenzial. Für einige Studien lagen keine oder keine verwertbaren Ergebnisse zu allen oder mehreren Schadensendpunkten vor.

Die beiden nachfolgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse der Bewertung zum frühen (Tabelle 2) und fortgeschrittenen (Tabelle 3) Brustkrebs in der Übersicht.

Tabelle 2: Beleglage aller Wirkstoffe, frühes Mammakarzinom

Stadium Therapieregime Vergleich	**Gesamtüberleben**	**Morbidität: DFS**	**Morbidität: Symptomatik**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Allgemeine Nebenwirkungen**				**Spezifische Nebenwirkungen**					
					Schwere UE (CTCAE-Grad 3)	**Schwere UE (CTCAE-Grad 4)**	**SUE**	**Abbruch wegen UE**	**Frakturen**	**Neoplasien**	**Zerebrovaskuläre Ereignisse**	**Kardiovaskuläre Ereignisse**	**Thromboembolische Ereignisse**	**Endokr. Nebenwirkungen**
Upfronttherapie														
Ergebnisse der wirkstoffübergreifenden Meta-Analyse														
AI vs. Tam	↑	n. u.[a]	-	-	-	-	↑[b]	↑↓	n. u.[c]	n. u.[d]	n. u.[e]	↑↓	↑	-
Ergebnisse der Vergleiche auf Basis der Einzelwirkstoffe														
Ana vs. Tam	⇗	⇑	-	⇔	-	-	⇑[b]/ ⇔[f]	⇑	⇓[b, f]	↔[d]	⇔	⇔	⇑	⇔
Let vs. Tam	⇑	⇑	-	-	⇔[g]		⇗	⇔	⇓[b]/⇘[f]	↔[d]	⇔	⇔	⇗	-
Let vs. Ana	⇔	⇔	-	-	⇔[g]		⇔	⇔	⇔	↔[d]	⇔	⇓	⇔	-
Sequenztherapie														
Ergebnisse der wirkstoffübergreifenden Meta-Analyse														
keine ausreichenden Daten für eine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse														
Ergebnisse der Vergleiche auf Basis der Einzelwirkstoffe														
Ana vs. Sequenz (Tam→Exe)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sequenz (Let→Tam) vs. Tam	⇔	⇔[h]/ ⇗[i]	-	-	⇔[g]		⇔	⇔	⇔	↔[d]	⇔	⇔	⇔	-
Sequenz (Let→Tam) vs. Let	⇔	⇔	-	-	⇔[g]		⇔	⇔	⇑	↔[d]	⇔	⇔	⇓	-
Switchtherapie														
Ergebnisse der wirkstoffübergreifenden Meta-Analyse														
AI vs. Tam	↑[j]	n. u.[a]	-	-	-	-	↑[j]	n. u.[e]	↓	n. u.[d]	-	-	-	↔
Ergebnisse der Vergleiche auf Basis der Einzelwirkstoffe														
Ana vs. Tam	⇗	⇑	-	⇔	-	-	⇑⇑	⇑⇓	⇘	↔[d]	(⇔)	(⇔)	(⇔)	(⇔)
Exe vs. Tam	⇗	⇑	-	⇔	⇔	⇔	⇗	⇔	⇓	↑[d]	-	-	-	⇔
Erweiterte Therapie														
Let vs. Placebo	⇔	⇗	-	-	⇔[g]		-	⇓	⇔[k]	-	-	-	-	-
Neoadjuvante Therapie														
Let vs. Placebo	keine relevanten Studien identifiziert													

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Beleglage aller Wirkstoffe, frühes Mammakarzinom (Fortsetzung)

⇑⇑: Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen bzw. einen geringeren Schaden
⇑: Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen bzw. auf einen geringeren Schaden
⇗: Anhaltspunkt für einen höheren (Zusatz-)Nutzen bzw. geringeren Schaden
⇔: kein Anhaltspunkt, homogenes Ergebnis
(⇔): kein Anhaltspunkt, homogenes Ergebnis, Datenlage aber unzureichend (z. B. nur eine Studie mit wenigen Patienten)
⇑⇓: kein Anhaltspunkt, heterogenes Ergebnis
⇓: Hinweis auf einen geringeren Nutzen bzw. höheren Schaden
⇘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bzw. höheren Schaden
↑: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Intervention
↓: statistisch signifikant, Nachteil von AI
↑↓: heterogenes Ergebnis
↔: kein statistisch signifikanter Unterschied
-: keine Daten berichtet, daher kein Anhaltspunkt für einen (Zusatz-)Nutzen

a: keine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse, da gleichgerichtet signifikanter Vorteil auf Einzelwirkstoffbasis
b: Ereignisse während der Behandlung
c: keine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse, da gleichgerichtet signifikanter Nachteil auf Einzelwirkstoffbasis
d: Patientenrelevanz einzelner Ereignisse nicht abschätzbar
e: keine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse, da gegenläufige Ergebnisse auf Einzelwirkstoffbasis
f: Ereignisse während der gesamten Beobachtungszeit
g: gemeinsame Auswertung der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)
h: kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patientinnen, die keine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben
i: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patientinnen, die eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben
j: wirkstoffübergreifende Meta-Analyse der Studien mit hoher und mäßiger Ergebnissicherheit
k: Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kontrolle, allerdings maßgeblich verzerrter Effekt. Die Ergebnisse sind nur qualitativ interpretierbar. Ein höherer Schaden von Letrozol ist nicht ausgeschlossen.

AI: Aromataseinhibitor; Ana: Anastrozol; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DFS: krankheitsfreies Überleben; Endokr.: endokrine; Exe: Exemestan; Let.: Letrozol; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tam: Tamoxifen; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 3: Beleglage aller Wirkstoffe, spätes Mammakarzinom

Stadium Therapieregime Vergleich	**Gesamtüberleben**	**Morbidität: Symptomatik**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Allgemeine Nebenwirkungen**				**Spezifische Nebenwirkungen**					
				Schwere UE (CTCAE-Grad 3)	**Schwere UE (CTCAE-Grad 4)**	**SUE**	**Abbruch wegen UE**	**Frakturen**	**Neoplasien**	**Zerebrovaskuläre Ereignisse**	**Kardiovaskuläre Ereignisse**	**Thromboembolische Ereignisse**	**Endokrine Nebenwirkungen**
Erstlinientherapie													
Ergebnisse der wirkstoffübergreifenden Meta-Analyse													
AI vs Tam.	-	-	-	-	-	n. u.[a]	↔	n. u.[a]	n. u.[b]	-	↔	-	-
Ergebnisse der Vergleiche auf Basis der Einzelwirkstoffe													
Ana vs. Tam.	⇑⇓	-	-	-	-	⇔	⇔	⇔	⇔	(⇔)	⇔	(⇔)	-
Let. vs. Tam.	⇔	-	-	-	-	⇔[c]	⇔[c]	⇔[c]	↔[b, c]	⇔[c]	⇔[c]	⇔[c]	-
Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen													
Ergebnisse der wirkstoffübergreifenden Meta-Analyse													
AI vs. Tam.	keine Daten für eine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse zum Vergleich der AI vs. Tam.												
Ergebnisse der Vergleiche auf Basis der Einzelwirkstoffe													
Exe. vs. Ana.	⇔	-	-	⇔	⇔	⇔	⇔	-	⇔	⇔	⇔	⇔	-
Let. vs. Ana.	⇔	-	-	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	↓[b]	⇔	⇔	⇔	-
Drittlinientherapie													
AI vs. Placebo	keine relevanten Studien identifiziert												

⇑⇑: Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen bzw. einen geringeren Schaden
⇑: Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen bzw. auf einen geringeren Schaden
⇗: Anhaltspunkt für einen höheren (Zusatz-)Nutzen bzw. geringeren Schaden
⇔: kein Anhaltspunkt, homogenes Ergebnis
(⇔): kein Anhaltspunkt, homogenes Ergebnis, Datenlage aber unzureichend (z. B. nur eine Studie mit wenigen Patienten)
⇑⇓: kein Anhaltspunkt, heterogenes Ergebnis
⇓: Hinweis auf einen geringeren Nutzen bzw. höheren Schaden
⇘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bzw. höheren Schaden
↑: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Intervention
↔: kein statistisch signifikanter Unterschied
↓: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Kontrolle
-: keine Daten berichtet, daher kein Anhaltspunkt für einen (Zusatz-)Nutzen
a: keine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse, da gegenläufige Ergebnisse auf Einzelwirkstoffbasis
b: Patientenrelevanz einzelner Ereignisse nicht abschätzbar
c: Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar
Ana: Anastrozol; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Exe: Exemestan; Let.: Letrozol; n. u.: nicht untersucht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tam: Tamoxifen; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Fazit

Im Folgenden wird das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung getrennt für das frühe und fortgeschrittene Mammakarzinom dargestellt.

Frühes Mammakarzinom

Therapiebeginn mit einem Aromatasehemmer nach operativem Eingriff ohne Vorbehandlung mit Antiöstrogenen (Upfronttherapie)

Für die Therapie ohne Vorbehandlung mit Antiöstrogenen (Upfronttherapie) sind nur die beiden Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol zugelassen. Zu beiden liegen hauptsächlich Studien vor, in denen eine kontinuierliche Behandlung vs. Tamoxifen über 5 Jahre verglichen wurde.

Für die Upfronttherapie ergibt sich aus den vorliegenden Studien ein Zusatznutzen für die Aromatasehemmer im Endpunkt **Gesamtüberleben** im Vergleich zu Tamoxifen. Dabei unterscheidet sich die Ergebnissicherheit zwischen den beiden für diese Therapiestrategie zugelassenen Wirkstoffen: Für Anastrozol gibt es einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, für Letrozol gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen. Aus dem direkten Vergleich zwischen den beiden Wirkstoffen (1 Studie) zeigt sich allerdings kein Vor- oder Nachteil für einen der beiden Aromatasehemmer im Endpunkt Gesamtüberleben.

Für beide Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol zeigt sich zudem ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen im Endpunkt **Rezidivfreiheit (DFS)**.

Zum Endpunkt **Symptomatik** liegen keine Daten vor, sodass sich hierfür kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen ergibt.

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegen nur zu Anastrozol Daten vor. Aus diesen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Anastrozol gegenüber Tamoxifen. Mangels Daten ergibt sich auch für Letrozol kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für den Komplex **Nebenwirkungen** zeigt sich zusammenfassend ein Vorteil für die Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen. Dieser beruht auf einem Hinweis auf einen geringeren Schaden gegenüber Tamoxifen bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) insgesamt. Für Abbrüche wegen UE gibt es nur für Anastrozol einen Hinweis auf einen geringeren Schaden gegenüber Tamoxifen, für Letrozol gibt es keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden. Bei spezifischen UE gibt es sowohl Vor- als auch Nachteile der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen: Frakturen treten häufiger auf (für beide Wirkstoffe Hinweis auf einen höheren Schaden), thromboembolische Ereignisse treten seltener auf (für Anastrozol Hinweis auf, für Letrozol Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden). Schließlich ergibt sich aus dem direkten Vergleich zwischen den beiden Aromatasehemmern ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Letrozol gegenüber Anastrozol im Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse.

Studien zur Sequenztherapie (Therapiebeginn mit einem Aromatasehemmer mit anschließendem Wechsel auf ein Antiöstrogen)

Des Weiteren liegen Ergebnisse zu einer auf 2 bis 3 Jahre verkürzten Aromatasehemmerbehandlung mit anschließendem Wechsel auf Tamoxifen vor, und zwar aus einer Sequenzstudie zu Letrozol. Es ist davon auszugehen, dass die Therapieentscheidung für einen Wechsel von einer Aromatasehemmertherapie auf ein Antiöstrogen (hier Tamoxifen) im klinischen Alltag immer unter Hinzuziehung der Erkenntnisse aus der Vorbehandlung erfolgt (z. B. Auftreten von Nebenwirkungen oder Rezidiven). Studien zur Sequenztherapie, in denen diese Erkenntnisse nicht berücksichtigt werden, sind daher von untergeordneter praktischer Bedeutung. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Sequenzstudie zu Letrozol kann insbesondere nicht abgeleitet werden, dass eine auf 2 bis 3 Jahre verkürzte Therapiedauer mit einer 5-jährigen Therapiedauer mit Letrozol gleichwertig ist. Auf die Darstellung der Ergebnisse der Sequenzstudie wird daher an dieser Stelle verzichtet.

Therapiewechsel auf einen Aromatasehemmer nach 2- bis 3-jähriger Vorbehandlung mit einem Antiöstrogen (Switchtherapie)

Für die Switchtherapie sind nur die Wirkstoffe Anastrozol und Exemestan zugelassen. Zu beiden Wirkstoffen liegen Studien vor, in denen ein Wechsel auf eine Aromatasehemmertherapie nach Vorbehandlung mit Tamoxifen mit der Fortführung der Tamoxifenbehandlung verglichen wurde.

Im Endpunkt **Gesamtüberleben** zeigt sich für beide Wirkstoffe Anastrozol und Exemestan ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen.

Für den Endpunkt **Rezidivfreiheit (DFS)** zeigt sich für beide Wirkstoffe Anastrozol und Exemestan ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen.

Zum Endpunkt **Symptomatik** liegen keine Daten vor, sodass sich hierfür kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen ergibt.

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigen die vorliegenden Studien keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen.

Für den Komplex **Nebenwirkungen** zeigt sich zusammenfassend sowohl für Anastrozol als auch für Exemestan ein Vorteil gegenüber Tamoxifen. Dieser beruht auf einem geringeren Schaden bei SUE insgesamt (Anastrozol: Beleg, Exemestan: Hinweis). Abbrüche wegen UE treten weder unter Anastrozol noch unter Exemestan häufiger oder seltener als unter Tamoxifen auf. Für das spezifische UE Frakturen ergibt sich sowohl für Anastrozol als auch für Exemestan ein Hinweis auf einen höheren Schaden gegenüber Tamoxifen. Für andere spezifische UE zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen.

Erweiterte Therapie mit einem Aromatasehemmer nach Abschluss einer 5-jährigen Tamoxifenbehandlung

Für die erweiterte Therapie ist nur der Wirkstoff Letrozol zugelassen.

Aus den zu Letrozol vorliegenden Daten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen im Endpunkt Gesamtüberleben. Für den Endpunkt Rezidivfreiheit (DFS) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen. Dem steht ein Hinweis auf einen Schaden im Endpunkt Abbruch wegen UE gegenüber. Im Endpunkt schwere UE zeigt sich kein Schaden für Letrozol, Daten zum Endpunkt SUE fehlen. Für den Endpunkt Frakturen zeigt sich ein Effekt zuungunsten von Letrozol. Die Daten sind jedoch hoch verzerrt, insgesamt kann ein Schaden für Letrozol nicht ausgeschlossen werden. Für weitere spezifische UE fehlen entsprechende Daten.

Neoadjuvante Therapie

Für die neoadjuvante Therapie ist nur der Wirkstoff Letrozol zugelassen.

Zur neoadjuvanten Therapie mit Letrozol wurde keine relevante Studie identifiziert. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer neoadjuvanten Therapie mit Letrozol.

Zusammenfassung

Sowohl für die Upfronttherapie als auch für die Switchtherapie beim frühen Brustkrebs lässt sich in der Gesamtschau für die Aromatasehemmer ein Zusatznutzen gegenüber einer Tamoxifenbehandlung ableiten. Dabei unterscheiden sich die Ergebnisse zwischen den verschiedenen Wirkstoffen bezüglich einzelner Endpunkte und bezüglich der Ergebnissicherheit. Aussagekräftige direkt vergleichende Studien zwischen den Aromatasehemmern liegen jedoch nicht vor.

Für die erweiterte Therapie gibt es in der Gesamtschau keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Aromatasehemmerbehandlung im Vergleich zu einer Placebobehandlung.

Mangels Daten gibt es auch für die neoadjuvante Therapie keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Aromatasehemmerbehandlung.

Fortgeschrittenes Mammakarzinom

Erstlinientherapie

Für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms sind die Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol zugelassen. Für beide Wirkstoffe zeigen die vorliegenden Daten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber einer Tamoxifenbehandlung.

Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen sind alle 3 Wirkstoffe Anastrozol, Exemestan und Letrozol zugelassen.

Für keinen der 3 Wirkstoffe liegen relevante Studien zum Nutzen einer solchen Therapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit Aromatasehemmern.

Da der Nutzen einer Zweitlinientherapie nicht nachgewiesen ist, sind die Ergebnisse direkt vergleichender Studien zwischen den Aromatasehemmern nur von untergeordneter Relevanz. Aus den vorliegenden Daten zeigt sich allerdings auch kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden eines Aromatasehemmers den anderen gegenüber.

Drittlinientherapie

Für die Drittlinientherapie wurde keine relevante Studie identifiziert. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Drittlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit einem Aromatasehemmer.

Schlagwörter: Aromatase-Inhibitoren, Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Mammatumoren, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

Keywords: Aromatase Inhibitors, Anastrozole, Letrozole, Exemestane, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, Systematic Review

1 Hintergrund

Definition des Krankheitsbildes

Der Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist eine von der Brustdrüse ausgehende bösartige Neubildung. Grob lässt sich von frühen und fortgeschrittenen Stadien sprechen. Zu den frühen Stadien gehören die lokoregional begrenzten Ersterkrankungen. Dabei beschränkt sich die Krankheit auf einen begrenzten Bereich in der Brustdrüse, eventuell mit einer Ausdehnung auf wenige regionäre Lymphknoten. Bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs hat sich der Krebs auf große Teile der Brust und / oder regionäre Lymphknoten ausgebreitet, sodass die Erkrankung nicht primär operabel ist. Der lokal fortgeschrittene nicht operable Brustkrebs sowie lokale und regionäre Rezidive beziehungsweise Mammakarzinome mit Fernmetastasen gehören zu den fortgeschrittenen Stadien. Lokale und regionäre Rezidive können dabei wie folgt kategorisiert werden: das Rezidiv in der erhaltenen Brust (engl. ipsilateral breast tumor recurrence, IBTR), das regionale Rezidiv (mit Befall regionärer Lymphknoten) und das Thoraxwandrezidiv (nach Mastektomie) [1]. Bei Fernmetastasen haben sich die Tumoren in andere Systeme des Körpers ausgebreitet. Die Prognose für Frauen mit fortgeschrittenen Stadien ist im Vergleich zu Frauen mit frühen Stadien schlechter. Die Erkrankung der Frauen mit Fernmetastasen gilt im Allgemeinen als unheilbar [2].

Stadien der Erkrankung

Diagnostische Verfahren bestehen aus der klinischen Untersuchung, der Mammografie in 2 Ebenen, weiteren bildgebenden Verfahren und der histopathologischen Bestätigung. Die Stadieneinteilung (Staging) erfolgt – gemäß den Empfehlungen der Union Internationale contre le Cancer (UICC) – anhand der aktuellen pTNM-Klassifikation [3,4]. In Tabelle 4 ist die Klassifikation nach der UICC dargestellt. Gemäß der Klassifizierung bezeichnet T den Durchmesser des Primärtumors oder dessen Infiltration in benachbarte Gewebe, N (für Nodus) die Lymphknoten und M die Fernmetastasen. Bei der T-Kategorie beschreiben die Ziffern 1 bis 4 die zunehmende Größe und Ausbreitung des Primärtumors. Ein p vor den einzelnen TNM-Komponenten bezeichnet Komponenten, bei denen das Staging auf einer pathologischen Klassifikation basiert. Die N-Klassifikation beschreibt die Zahl und Lage der von Krebszellen befallenen regionären Lymphknoten. Regionäre Lymphknoten sind definiert als ipsilaterale axilläre (einschließlich intramammär und interpektoral), infraklavikuläre, supraklavikuläre und an der A. mammaria interna lokalisierte Lymphknoten. Bei der Bestimmung des Nodalstatus ist nach der nationalen S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) momentan das bevorzugte Verfahren [5-7]. Als Sentinel-Lymphknoten bezeichnet man den ersten, den Tumor drainierenden Lymphknoten. Alle nicht regionären Lymphknotenmetastasen werden als Fernmetastasen (M1) klassifiziert. Die M-Kategorie beschreibt den Ausschluss beziehungsweise Nachweis von Fernmetastasen (M0 oder M1).

Die pTNM-Klassifikation kann durch die Residualtumor-Klassifikation (R-Klassifikation) und das Grading (G-Klassifikation) ergänzt werden. Die R-Klassifikation beschreibt die Resektionsränder des entfernten Präparates. Bei einem positiven Resektionsrand kann

unterschieden werden, ob ein makroskopisch (R2) oder mikroskopisch nachweisbarer Befall (R1) vorliegt. R0 bedeutet, dass weder makroskopisch noch mikroskopisch Tumoranteile am Resektionsrand nachweisbar sind. Die G-Klassifikation beschreibt den histologischen Differenzierungsgrad des Tumorgewebes nach Scarff, Bloom und Richardson [8] oder nach der modifizierten Klassifikation von Elston und Ellis [9].

Tabelle 4: Stadieneinteilung nach der UICC [3,4]

Stadium	**Tumorgröße**	**Nodalstatus**	**(Fern-)Metastasen**
Stadium 0	pTis	pN0	pM0
Stadium I A	pT1mic, pT1	pN0	pM0
Stadium I B	pT0, pT1	pN1mi	pM0
Stadium II A	pT0, pT1mic, pT1	pN1	pM0
	pT2	pN0	pM0
Stadium II B	pT2	pN1	pM0
	pT3	pN0	pM0
Stadium III A	pT0, pT1mic, pT1, pT2	pN2	pM0
	pT3	pN1, pN2	pM0
Stadium III B	pT4	pN0, pN1, pN2	pM0
Stadium III C	Jedes pT	pN3	pM0
Stadium IV	Jedes pT	Jedes pN	pM1

pT0: Kein Primärtumor nachweisbar

pT1mic: Mikroinvasion bis 0,1 cm

pT1: Bis 2 cm

pT2: > 2 cm bis 5 cm

pT3: > 5 cm

pT4: Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut; pTis: In-situ-Karzinom

pN0: Keine Evidenz für regionären Lymphknotenbefall

pN1: Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und / oder ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer/-en Metastase(n).

pN1mi: Mikrometastasen bis 2 mm.pN2: Metastasen in 4–9 axillären Lymphknoten oder klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen.

pN3: Metastasen in 10 oder mehr ipsilateralen axillären, infraklavikulären oder Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten oder klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit axillären Lymphknotenmetastasen beziehungsweise nicht erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mehr als 3 axillären Lymphknotenmetastasen.

pM0: Keine Fernmetastasen nachweisbar

pM1: Fernmetastasen histopathologisch bestätigt

M: Metastase; N: Node (Lymphknoten); p: pathologische Klassifikation; T: Tumor

Epidemiologie und individuelle Krankheitslast

Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes ist bei Frauen Brustkrebs die häufigste Todesursache unter den Malignomerkrankungen und stellt insgesamt die vierthäufigste Todesursache bei Frauen dar [10]. Von den Betroffenen erkranken 80 % im Alter von 44 bis 80 Jahren; das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt bei 62 bis 64 Jahren [11]. Das mittlere Sterbealter für Brustkrebs betrug 2006 71,5 Jahre [11]. Die Mortalität aufgrund von Brustkrebs ist in Deutschland und auch international seit Mitte der 1990er-Jahre kontinuierlich rückläufig. Nach den Angaben des Statistischen Bundesamtes traten im Jahr 2010 in Deutschland 17 500 Sterbefälle bei Frauen aufgrund von Brustkrebs auf [10,11]. Die 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten betrugen nach Angaben des Tumorzentrums 81 % und 64 % [11].

Die Ursachen für die Entstehung von Brustkrebs sind noch nicht abschließend geklärt. Folgende Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms werden diskutiert: eine positive Familienanamnese, hohe mammografische Dichte, bereits aufgetretene Präkanzerosen und andere Brusterkrankungen sowie das Alter [6,11]. Vererbte genetische Veränderungen können in ca. 5 % aller Frauen mit Mammakarzinomen nachgewiesen werden. Die Gene BRCA1 und BRCA2 sind hier von besonderer Bedeutung, da eine Keimbahnmutation in einem dieser Gene mit einem lebenslang erhöhten Risiko assoziiert ist [12,13]. Zusätzlich zu den oben genannten Faktoren werden auch folgende Risiko- und Schutzfaktoren, teils kontrovers, in der Literatur besprochen: Reproduktionscharakteristika, Adipositas, Fettkonsum, Hyperinsulinämie, Alkoholkonsum und körperliche Aktivität [14].

Therapie des Mammakarzinoms

Klinische Leitlinien empfehlen, für die verschiedenen Stadien der Brustkrebserkrankung unterschiedliche therapeutische Maßnahmen einzusetzen, da sich die Therapieziele und die Prognose der Frauen unterscheiden [6,11,15-17]. Der vorliegende Bericht wird aus diesem Grund eine Unterscheidung der Stadieneinteilung in frühen und fortgeschrittenen (oder metastasierten) Brustkrebs vornehmen. Dabei werden unter frühem Brustkrebs die lokoregional begrenzten Stadien (nach UICC-Klassifikation I bis III) bei Ersterkrankung gefasst. Davon getrennt werden das lokale / lokoregionäre rezidivierte und / oder fernmetastasierte Mammakarzinom (Stadium IV) zum fortgeschrittenen Brustkrebs gezählt.

Je nach Erkrankungsstadium und Indikation werden zur Behandlung des Mammakarzinoms unterschiedliche Therapien eingesetzt [6,17]. Dazu zählen die chirurgische Resektion, die Radiotherapie und die systemische Therapie (endokrine Therapie, Chemotherapie und Immuntherapie). Zusätzlich stehen Begleitbehandlungen wie die psychosoziale Betreuung, die Versorgung mit Heil- und Hilfsmitteln (z. B. Perücken) sowie die rehabilitationsspezifischen Maßnahmen (Physiotherapie, ggf. Lymphdrainage, sozialmedizinische Maßnahmen) zur Verfügung [6,15-17].

Primäres Ziel der chirurgischen Intervention ist die lokale Kontrolle des Primärtumors durch dessen Entfernung. Adjuvante Therapien werden eingesetzt, um ggf. im Körper verbliebene

Krebszellen nach der chirurgischen Entfernung des Primärtumors zu zerstören oder in ihrem Wachstum zu hemmen. Werden systemische Therapien vor einer chirurgischen Entfernung des Tumors eingesetzt, um den Tumor zu verkleinern oder beim inflammatorischen Brustkrebs zu kontrollieren, spricht man von neoadjuvanten Therapien. Ist eine Entfernung des Tumors im fortgeschrittenen Stadium nicht möglich, werden systemische Therapien primär eingesetzt, um das Tumorwachstum und die Tumorsymptomatik zu kontrollieren und so Verbesserungen bez. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und hinsichtlich des Überlebens zu erreichen [16].

Seit dem 19. Jahrhundert ist der Einfluss von Hormonen auf das Wachstum bestimmter Mammakarzinome bekannt [18]. Bei ca. 75 % der Frauen mit Brustkrebs liegt ein sogenannter hormonrezeptorpositiver Tumor vor [8], der durch eine endokrine Therapie im Wachstum gehemmt werden kann. Die endokrine Therapie als adjuvante Therapie nimmt somit einen wichtigen Stellenwert in der Behandlung des Brustkrebses ein.

Endokrine Therapie

Bei Frauen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren, den sogenannten östrogenrezeptorpositiven (ER+) und / oder progesteronrezeptorpositiven (PR+) Karzinomen, ist eine endokrine Therapie unabhängig vom Menopausenstatus indiziert [14,19]. Diese Therapie wird beim frühen und fortgeschrittenen Brustkrebs angewendet. Zum Einsatz kommen je nach Menopausenstatus Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analoga (z. B. Goserelin), selektive Östrogenrezeptormodulatoren (z. B. Tamoxifen) oder hochselektive Aromataseinhibitoren [19].

Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analoga

Durch eine lang anhaltende Gabe von GnRH-Analoga wird die Produktion der Sexualhormone in den Keimdrüsen eingestellt. Diese Wirkung wird durch die Down-Regulierung der GnRH-Rezeptoren der Hypophyse bewirkt, die somit die Sekretion von Gonadotropinen beendet. Der Östradiolspiegel einer mit GnRH-Analoga behandelten Frau ähnelt dem einer Frau in der Postmenopause.

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren wie Tamoxifen oder Toremifen sind Östrogenrezeptorantagonisten, die die peripheren Wirkungen der Östrogene in bestimmten Organen durch die Bindung an Östrogenrezeptoren blockieren können. Aufgrund dieser Blockade kommt es zu einer Abnahme der Zellteilung in östrogenabhängigen Geweben. Tamoxifen kann bei prämenopausalen und postmenopausalen Frauen eingesetzt werden. Toremifen ist nur für Frauen in der Postmenopause zugelassen.

Aromatasehemmer

Aromatasehemmer verhindern die Umwandlung von Androgenen, die in der Nebenniere gebildet werden, in Östrogene im peripheren Gewebe – z. B. Muskulatur und Fettgewebe –, indem sie den Enzymkomplex Aromatase blockieren. Man unterscheidet nicht steroidale und

steroidale Aromatasehemmer. Letztere führen zu einer irreversiblen Hemmung der Aromatase. Hormonrezeptorpositive Tumoren werden durch die Reduktion der Estradiol- und Estronblutspiegel im Körper im Wachstum eingeschränkt. Bei prämenopausalen Frauen erfolgt die Östrogenproduktion hauptsächlich in den Ovarien. Eine relevante Beeinflussung des Östrogenspiegels durch Aromataseinhibitoren ist somit bei prämenopausalen Frauen aufgrund des Wirkmechanismus der Aromataseinhibitoren nicht möglich. Damit bei diesen Frauen mit Aromataseinhibitoren eine ausreichende Senkung des Estradiol- und Estronblutspiegels erreicht werden kann, muss künstlich eine Postmenopause induziert werden.

In Deutschland sind folgende Aromatasehemmer zugelassen: Anastrozol, Exemestan und Letrozol. Sie gehören zu der dritten Generation der Aromataseinhibitoren und reduzieren hochselektiv den Östrogenspiegel [20]. Tabelle 5 gibt den genauen Zulassungsstatus der in Deutschland zugelassenen Aromatasehemmer wieder.

Tabelle 5: Zulassungsstatus der Aromatasehemmer

Frauen in der Postmenopause		
	Frühes Stadium mit invasivem Tumor	**Fortgeschrittenes Stadium (ggf. nach Rezidiv oder Progression, wenn Vorbehandlung stattgefunden hat)**
Keine Vorbehandlung mit Anti-östrogenen	Anastrozol (Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors)	Anastrozol (Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors)
	Letrozol bei neoadjuvanter oder adjuvanter Indikation (Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors, bei neoadjuvanter Indikation zusätzlich eines HER-2-negativen Tumors, wenn eine sofortige chirurgische Intervention nicht indiziert ist und Chemotherapie nicht in Betracht kommt)	Letrozol (Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors)
Vorbehandlung mit Anti-östrogenen	Anastrozol (festgelegte Vorbehandlung: 2–3 Jahre Tamoxifen / Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors)	Anastrozol (Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors)
	Exemestan (festgelegte Vorbehandlung: 2–3 Jahre Tamoxifen / Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors)	Exemestan (nur nach Progression zugelassen)
	Letrozol (festgelegte Vorbehandlung: 5 Jahre Tamoxifen / Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors)	Letrozol
Frauen mit künstlich induzierter Postmenopause		
Vorbehandlung mit Anti-östrogenen		Exemestan (nur nach Progression zugelassen)
		Letrozol

In Studien zu frühem Brustkrebs wurden verschiedene Therapiestrategien eingesetzt. Darunter finden sich unter anderem: Tamoxifenbehandlung über 2 bis 3 Jahre, gefolgt von einer Aromatasehemmertherapie über 2 bis 3 Jahre bei einer Gesamttherapiedauer von 5 Jahren (Sequenztherapie oder Switchtherapie); Aromatasehemmertherapie über 5 Jahre (Upfronttherapie); Tamoxifentherapie über 5 Jahre, gefolgt von einer Aromatasehemmertherapie (Extended-Therapie) [19]. Von einer Sequenztherapie wird gesprochen, falls die Entscheidung für oder gegen einen Wechsel von z. B. Tamoxifen zu Aromatasehemmern zum Zeitpunkt des Beginns der Therapie mit Tamoxifen getroffen wurde. Von einer Switchtherapie wird gesprochen, falls die Entscheidung für oder gegen einen Wechsel zu Aromatasehemmern erst nach 2 bis 3 Jahren Behandlung mit Tamoxifen getroffen wurde. Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, d. h. rezidiviertem und / oder fernmetastasiertem Brustkrebs sind unterschiedliche Therapien möglich, die je nach Vorbehandlung eingesetzt werden können. Unter anderem wird der Wechsel auf einen anderen Aromataseinhibitor oder auf andere Antiöstrogene („selective estrogen receptor modulators“ wie Tamoxifen, „selective estrogen receptor downregulators“ wie Fulvestrant) beschrieben [6]. Generell ist die weitere Therapie mit medikamentösen, strahlentherapeutischen und operativen Maßnahmen (allein oder in Kombination) von der individuellen Befundkonstellation abhängig [19].

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich zu einer anderen Behandlungsoption, insbesondere die Behandlung mit Tamoxifen unter Beachtung der verschiedenen Therapieregimes für Aromatasehemmer,
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich untereinander und
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung

jeweils bei Patientinnen mit Mammakarzinom im frühen und fortgeschrittenen Krankheitsstadium hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 15.07.2010 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Aromatasehemmern beim Mammakarzinom der Frau beauftragt. Das IQWiG hat im Juli 2011 mit der Bearbeitung des Berichts begonnen.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 06.09.2011 Patientenvertreter der Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V. unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 29.03.2012 wurde am 10.04.2012 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 09.05.2012 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 15.06.2012 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 29.11.2012) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 29.03.2016, wurde am 08.04.2016 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 09.05.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Diskussion und Würdigung der Stellungnahmen“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan Version 1.0 haben sich folgende Änderungen beziehungsweise Ergänzungen ergeben:

- In Kapitel 1 („Hintergrund“) wurden die beschriebenen Therapiealternativen für das frühe Krankheitsstadium um die Therapieoptionen für den fortgeschrittenen Brustkrebs ergänzt. Dadurch soll betont werden, dass der vorliegende Bericht eine Unterscheidung der Stadieneinteilung in frühen und fortgeschrittenen (oder metastasierten) Brustkrebs vornehmen wird.
- In Kapitel 1 („Hintergrund“) wurde die Tabelle zum Zulassungsstatus angepasst, da im Mai 2012 eine Zulassungsänderung für Letrozol vorgenommen wurde. Letrozol ist nunmehr auch für die neoadjuvante Behandlung des Mammakarzinoms im frühen Stadium zugelassen (siehe Tabelle 5).
- In Kapitel 2 („Ziele der Untersuchung“) wurde deutlicher hervorgehoben, dass im vorliegenden Bericht eine Unterscheidung der Stadieneinteilung in frühen und fortgeschrittenen Brustkrebs vorgenommen werden soll.
- In Abschnitt 4.1.1 wurde ebenfalls hervorgehoben, dass im vorliegenden Bericht eine Unterscheidung in frühen und fortgeschrittenen Brustkrebs vorgenommen werden soll. Zudem wurde verdeutlicht, dass der Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors für Letrozol und Exemestan bei der Behandlung des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums keine Zulassungsvoraussetzung ist.
- In Abschnitt 4.1.3 („Patientenrelevante Endpunkte“) wurde ergänzend beschrieben, dass die Endpunkte je nach Krankheitsstadium unterschiedlich bedeutsam sein können. Da der Endpunkt Neoplasien fälschlicherweise nicht unter dem Komplex Nebenwirkungen aufgeführt wurde, wurde dies im Berichtsplan korrigiert.
- In Abschnitt 4.2.3 („Selektion relevanter Studien“) wurde konkretisiert, dass systematische Übersichten herangezogen werden, um anhand der Literaturlisten zusätzliche Studien zu identifizieren. Weiterhin wurde angegeben, wie im Fall von Diskrepanzen zwischen den Reviewern in einem Screeningschritt verfahren wird.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan Version 1.0 haben sich folgende redaktionelle Änderungen ergeben:

- In Kapitel 1 („Hintergrund“) wurde verdeutlicht, dass das lokal fortgeschrittene nicht operable Mammakarzinom zum fortgeschrittenen Krankheitsstadium gehört.
- In Kapitel 2 („Ziele der Untersuchung“) erfolgte eine redaktionelle Änderung entsprechend der Konkretisierung des Auftrags durch den G-BA.

- In Kapitel 4 (Abschnitt 4.1.3) wurden der Endpunkt Morbidität: Symptomatik und der Endpunkt endokrine Nebenwirkungen gelistet.

Methodische Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan werden in Abschnitt 4.5 beschrieben.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Im Vergleich zum Vorbericht Version 1.0 haben sich folgende Änderungen ergeben:

- In Kapitel 6, das die Diskussion der Ergebnisse der Nutzenbewertung enthält, wurde die Irrelevanz der im Juni 2016 veröffentlichten Studie MA.17R für die vorliegende Nutzenbewertung erläutert (Abschnitt 6.3).
- In Kapitel 6 wurden zudem die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen gewürdigt.
  - Abschnitt 6.1.3 enthält die Würdigung der Stellungnahme zum Endpunkt PFS.
  - Abschnitt 6.2.1 enthält die Würdigung der in den Stellungnahmen beschriebenen Ergebnissen systematischer Übersichten zum fortgeschrittenen Brustkrebs im Abgleich mit der vorliegenden Nutzenbewertung.
  - Die Abschnitte 6.4.1 bis 6.4.8 enthalten die Würdigung der weiteren in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente.

Es wurden keine Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Vergleich zum Vorbericht vorgenommen (siehe Abschnitt 4.5).

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Für die Nutzenbewertung wurden Studien mit Frauen mit Mammakarzinom im frühen und fortgeschrittenen Stadium berücksichtigt. Für Anastrozol wurden ausschließlich Studien mit Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Tumor eingeschlossen. Gleiches gilt für Exemestan und Letrozol mit der Ausnahme der Behandlung des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums nach einer Vorbehandlung mit Antiöstrogenen; gemäß den Angaben in den Fachinformationen von Exemestan und Letrozol [21,22] ist ein hormonrezeptorpositiver Tumor in diesem Fall keine zwingende Zulassungsvoraussetzung. Nur mit Exemestan und Letrozol können zudem auch Frauen behandelt werden, die künstlich in die Postmenopause versetzt wurden, ansonsten müssen sich die Frauen gemäß Zulassung in der natürlichen Postmenopause befinden.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfenden Interventionen sind Aromatasehemmer. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichtsplans waren dies die Wirkstoffe:

- Anastrozol,
- Exemestan,
- Letrozol.

Die Vergleichsinterventionen sind:

- Aromatasehemmer untereinander,
- Tamoxifen,
- weitere Antiöstrogene (z. B. Toremifen, Fulvestrant),
- Placebo beziehungsweise keine Behandlung.

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtüberleben,
- symptomatische Tumorprogression,
- Morbidität: progressionsfreies Überleben / krankheitsfreies Überleben (die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft),
- Morbidität: Symptomatik,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- bei neoadjuvanter Behandlung: Möglichkeit der brusterhaltenden Therapie,
- Nebenwirkungen operationalisiert als:
  - Frakturen,
  - Neoplasien (z. B. Sekundärneoplasien),
  - zerebrovaskuläre Ereignisse,
  - kardiovaskuläre Ereignisse,
  - allgemeine thromboembolische Ereignisse,
  - endokrine Nebenwirkungen,
  - schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4),
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE),
  - Therapie- oder Studienabbrüche wegen UE.

Einzelne Endpunkte konnten unterschiedlich bedeutsam für das frühe und das fortgeschrittene Krankheitsstadium sein.

Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und krankheitsfreies Überleben wurde überprüft, inwieweit die in den Studien verwendete Operationalisierung in Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien zum frühen und späten Brustkrebs ist [6,7,23]. Beim frühen Brustkrebs, in dem mit einem kurativen Therapieansatz behandelt wird, ist in den meisten Fällen davon auszugehen, dass die Patientinnen nach Abschluss der Therapie in Remission sind. Remission wird hier verstanden als R0-Resektion; das Verbleiben von Tumorzellen außerhalb der Lokalisation des Primärtumors ist möglich. Ein Rezidiv der Erkrankung, das im Rahmen der regulären Nachsorgeuntersuchungen festgestellt wird, stellt ein patientenrelevantes Ereignis dar, welches zu einer klinischen Entscheidung führen wird. Die reguläre Nachsorge beim frühen Brustkrebs schließt körperliche Untersuchungen in den Jahren 1 bis 3 alle 3 Monate, in den Jahren 4 und 5 alle 6 Monate und ≥ 6 Jahre alle 12 Monate sowie eine jährliche Mammografie ein. In den relevanten Studien wurden

Nachsorgeuntersuchungen in entsprechenden Intervallen oder seltener durchgeführt. Die Abweichung von den Empfehlungen zu der regulären Nachsorge im Sinne größerer Intervalle zwischen den Untersuchungen oder fehlender Vorschriften zur Durchführung von der Mammografie führen eher zu einer möglichen Unterdiagnose eines Rezidivs und stellen die Patientenrelevanz des DFS daher nicht infrage.

Laut den Leitlinien gehört eine intensivierte apparative und labortechnische Diagnostik mit Röntgen-Thorax, Knochenszintigrafie, CT, PET oder MRT sowie Blutbildbestimmung, Serum-Biochemie oder Tumormarkerbestimmung zur Metastasendiagnostik nicht zur Standard-Nachsorge und ist nur bei klinischen Auffälligkeiten indiziert [7]. Werden vom Studienprotokoll zusätzlich zu einer jährlichen Mammographie regelhaft bildgebende Verfahren zur Erfassung des krankheitsfreien Überlebens vorgegeben, kann dies zu einer Überdiagnostik führen. Diese Operationalisierung des krankheitsfreien Überlebens wird daher als nicht geeignet angesehen und im Bericht nicht berücksichtigt.

Beim progressionsfreien Überleben im fortgeschrittenen Stadium (ohne kurativen Therapieeinsatz) ist die Bedeutung des Progresses unklar (sowohl bezogen auf die unmittelbare Patientenrelevanz als auch, was er für das Überleben bedeutet). Darüber hinaus erfolgt die Feststellung eines PFS im fortgeschrittenen Stadium in den Studien typischerweise mittels regelmäßiger bildgebender Untersuchungen und anhand der RECIST-Kriterien – diese haben außerhalb des Studiensettings eine eingeschränkte klinische Bedeutung [24]. Die Ergebnisse zum PFS wurden daher lediglich ergänzend im Anhang des vorliegenden Berichts dargestellt.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität: Symptomatik) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

Der Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UE) wurde nicht als patientenrelevanter Endpunkt eingeschlossen. Dies ist zum einen darin begründet, dass in diesen Endpunkt sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante Ereignisse verschiedener Schweregrade eingehen. Zum anderen ist der Anteil der Patienten mit UE teilweise so hoch (im Bereich von über 90 % in beiden Behandlungsgruppen), dass von einem Deckeneffekt auszugehen ist. Die Gesamtrate UE wurde daher lediglich ergänzend dargestellt.

In der Regel wurden Frakturen in den Studien sowohl als UE als auch als SUE erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Frakturen unabhängig vom Schweregrad als patientenrelevantes Ereignis eingestuft. Der Anteil der als UE erhobenen asymptomatischen und somit gegebenenfalls nicht patientenrelevanten Frakturen wird anhand der vorliegenden Studiendaten als gering erachtet und hiermit als ohne relevanten Einfluss auf die Daten angesehen.

Der Endpunkt endokrine Nebenwirkungen wird als patientenrelevanter Endpunkt in die Bewertung eingeschlossen, da diese Ereignisse für die Bewertung des Arzneimittels von besonderer Bedeutung sind [7,21]. In den Studienberichten lagen ausschließlich Ergebnisse auf der Ebene der einzelnen MedDRA Preferred Terms (PT) vor, aus denen der Anteil der Patientinnen mit mindestens einer endokrinen Nebenwirkung aufgrund der möglichen Doppelzählungen nicht berechenbar ist. Aggregierte Auswertungen zum Gesamtkomplex aller endokrinen Nebenwirkungen lagen in den Studienberichten nicht vor. Daher wurden Daten zu endokrinen Nebenwirkungen auf der Basis von Prefered Terms für die Bewertung nicht herangezogen. In einigen Studien wurden Daten zu endokrinen Nebenwirkungen mittels der Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES erhoben. Da diese ein validiertes Instrument zur Erfassung dieser Symptome ist (siehe auch Anhang H), wurden für die Bewertung der endokrinen Nebenwirkungen ausschließlich die Daten der Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES herangezogen.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht gingen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

4.1.5 Studiendauer

Für die Indikation des frühen Brustkrebses wurden Studien mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 1 Jahr (52 Wochen) eingeschlossen. Für die Indikation fortgeschrittener Brustkrebs wurden aufgrund der schlechten Prognose der Erkrankung keine Einschränkungen bezüglich der Studiendauer vorgenommen.

4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen mit Brustkrebs (Mammakarzinom) (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Intervention: Behandlung mit Aromatasehemmern zur Behandlung des Mammakarzinoms (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Kontrolle: Behandlung mit einem anderen Aromatasehemmer oder anderen Behandlungsoptionen, darunter auch Tamoxifen, oder keine Behandlung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCT
E6	Vollpublikation verfügbar[a]
E7	Studiendauer (Beobachtungsdauer): Studien zur Indikation früher Brustkrebs: mindestens 1 Jahr (52 Wochen) Studien zur Indikation fortgeschrittener Brustkrebs: keine Einschränkung
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [18] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [25] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. E: Einschlusskriterium; RCT: randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)	

4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergaben, war geplant, die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen anzupassen. Die jeweils vorgenommenen Änderungen sind im Vorbericht beziehungsweise sollten im Abschlussbericht explizit vermerkt werden.

4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für Studien, in denen nur ein Teil der eingeschlossenen Patientinnen die Einschlusskriterien E1 bis E3 erfüllten, wurden – sofern vorhanden – entsprechende Auswertungen der relevanten Teilpopulationen (beispielsweise Subgruppenanalysen) herangezogen.

Lagen solche Analysen nicht vor, wurde für Studien, in denen mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen jeweils die Einschlusskriterien E1 bis E3 erfüllten, eine Bewertung auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studie vorgenommen. Studien, in denen die Einschlusskriterien E1 bis E3 für weniger als 80 % der eingeschlossenen Patientinnen erfüllt war, wurden nur in begründeten Ausnahmesituationen berücksichtigt. Für solche Studien wurde jeweils diskutiert, inwieweit die Ergebnisse auf Patientinnen anwendbar sind, die innerhalb der Zulassungsbedingungen behandelt werden. Für die Studien, deren Ergebnisse als nicht anwendbar angesehen wurden, wurden ausschließlich Studiencharakteristika und relevante Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien ist in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt worden:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials),
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments),

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.1. Die Recherche wurde während der Projektbearbeitung aktualisiert. Die letzte Suche fand am 23.06.2015 statt.

4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.3 „Selektion relevanter Studien“).

4.2.2.1 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal,
- EU Clinical Trials Register,
- AstraZeneca Clinical Trials Website,
- Novartis Clinical Trial Results Database.

Die Suchstrategien für die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern finden sich in Anhang A.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 07.07.2015 statt.

4.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Zusätzlich wurde nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu identifizieren.

- European Medicines Agency. Website. URL: http://www.ema.europa.eu
- Food and Drug Administration. Website. URL: http://www.fda.gov

Die Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen fand am 23.04.2013 statt.

4.2.2.4 Unterlagen von Herstellerfirmen

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien des Herstellers unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [26].

Die Hersteller wurden darum gebeten, die Informationen in einem zweistufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgte dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der ersten Stufe stellten die Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifizierte das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragte das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen war außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt wurde.

Folgende Hersteller wurden angefragt:

- AstraZeneca GmbH,
- Novartis Pharma GmbH,
- Pfizer Pharma GmbH.

4.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Es war geplant, Anfragen an die Autoren der Publikationen zu stellen, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren und keine Sponsoren, i. d. R. die Hersteller einer der geprüften Therapieoptionen, zu einer Studie identifizierbar waren.

4.2.2.6 Informationen aus der Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts mittels sogenannter minimaler Einschlusskriterien dahin gehend geprüft, ob sie ein sogenanntes „mögliches Dokument zum Thema“ darstellen. Hierfür mussten alle der folgenden minimalen Einschlusskriterien erfüllt sein: Indikation (ohne Einschränkungen wie z. B. Schweregrad), Intervention (ohne Einschränkungen wie z. B. Dosis), Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit) oder relevante Sekundärpublikation.

Die resultierenden „möglichen Dokumente zum Thema“ wurden in einem zweiten Schritt abermals anhand ihres Titels und Abstract (sofern vorhanden) bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 6) bewertet.

Potenziell relevante Dokumente wurden in einem dritten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Fanden sich unter den Zitaten, die im ersten Schritt zunächst als „mögliches Dokument zum Thema“ bewertet wurden, im zweiten oder dritten Schritt Zitate, bei denen minimale Einschlusskriterien verletzt wurden, erfolgte entsprechend der Ausschluss aufgrund der Verletzung minimaler Einschlusskriterien.

Alle Bewertungen erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese auf ihre Relevanz bewertete; ein zweiter Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- Referenzlisten relevanter systematischer Übersichten (nicht in der bibliografischen Recherche identifizierte Referenzen wurden anhand ihres Volltextes von 2 Reviewern unabhängig voneinander bezüglich ihrer Relevanz bewertet),
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan eingereichte Informationen,
- Unterlagen von Herstellerfirmen,
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Laut den Allgemeinen Methoden [27,28] werden medizinische Interventionen im Vergleich zu einer anderen Intervention oder Scheinintervention (z. B. Placebo) oder keiner Intervention bezüglich ihrer Auswirkungen auf definierte patientenrelevante Endpunkte in ihrem (Zusatz-)Nutzen und Schaden zusammenfassend beschrieben. Dafür wurde zunächst für jeden vorher definierten patientenrelevanten Endpunkt einzeln aufgrund der Analyse vorhandener wissenschaftlicher Daten eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)Nutzens und Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In der vorliegenden Bewertung wurde für diesen letzten Fall die Formulierung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen verwendet.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert und von einem 2. Reviewer überprüft.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte wurden den im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Endpunkten (Abschnitt 4.1.3) zugeordnet. Endpunkte aus Studien, die keinem vordefinierten Endpunkt gemäß Abschnitt 4.1.3 zugeordnet werden konnten, wurden als nicht patientenrelevant angesehen und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

In bestimmten Fällen wurden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies traf insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse flossen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [29].

Ausnahmen von dieser Regel konnten zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [30].

Es war geplant, die Ergebnisse auch dann nicht in die Nutzenbewertung einzubeziehen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

Im Laufe der Projektbearbeitung ergaben sich einige Besonderheiten, die nachfolgend dargestellt sind.

Zeitpunkt der Auswertung

Eine projektspezifische Besonderheit war, dass in einem Großteil der Studien Auswertungen zu verschiedenen Zeitpunkten im Studienverlauf (Datenschnitten) durchgeführt wurden. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde für die einzelnen Endpunkte (unter Angabe des Gruppenunterschieds und des p-Werts) jeweils derjenige Datenschnitt für die Ableitung der Aussagen zum Zusatznutzen beziehungsweise Nutzen herangezogen, dessen Ergebnisse am aussagekräftigsten waren. Der am besten geeignete Datenschnitt konnte für einzelne Endpunkte unterschiedlich sein. Um vollständige Informationen zu den Studienergebnissen zu liefern, wurden für jeden Endpunkt auch die Ergebnisse zu den anderen Datenschnitten in den Ergebnistabellen (ohne Angabe des Gruppenunterschieds und des p-Werts) dargestellt.

In der Regel – sofern keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert wurden – wurde für die Ableitung der Aussagen zum Zusatznutzen / Nutzen der späteste Datenschnitt im Studienverlauf herangezogen, da dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer eine höhere Aussagekraft als frühere Datenschnitte aufweist. Waren die Ergebnisse zu einem solchen späteren Analysezeitpunkt nicht verfügbar oder nicht verwertbar, wurde auf die Ergebnisse eines vorherigen Datenschnitts mit verwertbaren Ergebnissen zurückgegriffen.

Ergaben sich für die Endpunkte im Studienverlauf spezifische verzerrende Aspekte, wie z. B. durch einen Wechsel von einem bedeutsamen Teil der Patientinnen aus dem Vergleichs- in den Interventionsarm (Cross-over), wurde studien- und endpunktspezifisch entschieden, ob ggf. auf Grundlage der früheren Datenschnitte aussagekräftigere Aussagen getroffen werden können. Die Betrachtung der späteren Datenschnitte in diesem Fall erfolgte unter Berück-

sichtigung der Richtung der Verzerrung und der Effektrichtung. Im Falle eines statistisch signifikanten Unterschieds zugunsten des Interventionsarms, sofern die Verzerrung zuungunsten des Interventionsarms gerichtet war, konnte das Ergebnis aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung herangezogen werden, um einen positiven Effekt abzuleiten. Unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung wurde davon ausgegangen, dass der statistisch signifikante Effekt zugunsten der Intervention bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben würde. Wurde zum späteren Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms berichtet, so konnte unter Berücksichtigung der Richtung der Verzerrung (zuungunsten des Interventionsarms) nicht ausgeschlossen werden, dass der statistisch signifikante Effekt zuungunsten der Intervention bei Auflösung der Verzerrung trotzdem bestehen bleiben würde.

Unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen

Eine projektspezifische Besonderheit bestand zusätzlich darin, dass zwischen den Studienarmen einzelner Studien unterschiedliche lange Behandlungs- und Beobachtungszeiten für einige Endpunkte bestanden. Als Folge konnten damit z. B. im Fall einer längeren Beobachtungsdauer in der Interventionsgruppe mehr Ereignisse in diesem Arm auftreten als in der Vergleichsgruppe. Bei Endpunkten, die als Schadenereignisse erfasst wurden, galt das im Folgenden beschriebene Vorgehen, sofern nicht weitere verzerrende Aspekte hinzukamen:

In der Regel sind bei Ereignisdaten mit variablen Beobachtungszeiten die Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden, anzuwenden. Diese lagen für alle eingeschlossenen Studien entweder nicht vor oder konnten studienspezifisch nicht herangezogen werden. Die Bewertung musste somit auf einer Auswertung der naiven Proportionen (Anteil der Patientinnen mit mindestens einem Ereignis) basieren.

Die Interpretation der Ergebnisse einzelner Studien für solche Auswertungen (naive Proportionen) hing von der beobachteten Verzerrungs- und Effektrichtung ab. Bei einer Verzerrung zuungunsten der Intervention (längere Beobachtungsdauer unerwünschter Ereignisse im Interventionsarm) konnte im Falle eines statistisch signifikanten Vorteils der Intervention abgeleitet werden, dass ein höherer Schaden der Intervention gegenüber der Vergleichstherapie ausgeschlossen ist und darüber hinaus sogar ein geringerer Schaden der Intervention vorliegt. Es war weiterhin davon auszugehen, dass der statistisch signifikante Effekt zugunsten der Intervention bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben würde. Im Falle von statistisch nicht signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen (bei bestehender Verzerrung zuungunsten der Intervention) konnte abgeleitet werden, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten der Intervention kein höherer Schaden unter der Intervention zeigte. Zeigte die verzerrte Auswertung hingegen einen statistisch signifikanten Nachteil der Intervention, würde ein Effekt zwar eher überschätzt, es konnte aber nicht ausgeschlossen werden, dass der wahre Effekt tatsächlich zum Nachteil der Intervention ausfällt.

Bewertung der unterschiedlichen Therapieoptionen der Aromatasehemmer

Die Bewertung der Aromatasehemmer erfolgte in der vorliegenden Nutzenbewertung separat für das Stadium des frühen und das Stadium des fortgeschrittenen Mammakarzinoms.

Für das frühe Stadium des Brustkrebses wurde eine Unterteilung nach Therapieansätzen und für das fortgeschrittene Stadium des Brustkrebses eine Unterteilung nach Therapielinien vorgenommen:

- frühes Mammakarzinom:
  - Upfronttherapie: Aromatasehemmertherapie oder Tamoxifentherapie über 5 Jahre
  - sequenzielle Therapie: Hierunter fallen die Therapieregime einer Tamoxifenbehandlung über 2 bis 3 Jahre, gefolgt von einer geplanten Aromatasehemmertherapie über 2 bis 3 Jahre, und umgekehrt (initiale Aromatasehemmertherapie gefolgt von einer Tamoxifenbehandlung), jeweils bei einer Gesamttherapiedauer von 5 Jahren. Die Entscheidung für oder gegen einen Wechsel von Tamoxifen auf eine Behandlung mit Aromatasehemmern bzw. umgekehrt wird bei einer Sequenztherapie bereits zum Zeitpunkt des Beginns der Therapie mit Tamoxifen getroffen. Im Rahmen einer Studie erfolgt die Randomisierung der Patientinnen zu Therapiebeginn, d. h. unmittelbar nach dem operativen Eingriff. Die Studienauswertung umfasst die gesamte Behandlungsdauer innerhalb der Studie, also sowohl die Zeit der Vorbehandlung als auch die der anschließenden Therapie nach dem Wechsel auf einen Aromatasehemmer bzw. Tamoxifen. Somit werden alle eingeschlossenen Patientinnen, auch wenn diese die Studie bereits vor dem Wechsel auf den anderen Wirkstoff abgebrochen haben, in der Analyse berücksichtigt.
  - Switchtherapie: Als Switchtherapie wird das Therapieregime einer Tamoxifenvorbehandlung über 2 bis 3 Jahre, gefolgt von einer Aromatasehemmertherapie über 2 bis 3 Jahre, bei einer Gesamttherapiedauer von 5 Jahren bezeichnet, wenn die Entscheidung über den Therapiewechsel auf Aromatasehemmer erst nach Abschluss der Vorbehandlung mit Tamoxifen getroffen wird. Dies ist auch im Rahmen einer Studie der Zeitpunkt, an dem die randomisierte Zuteilung der Patienten entweder zum Switch-Studienarm (auf eine Aromatasehemmertherapie) oder zum Studienarm mit Fortführung der Tamoxifengabe erfolgt. Folglich umfasst die Auswertung der Daten einer solchen Studie ausschließlich den Zeitpunkt ab dem Therapiewechsel bis zum Studienende. Der Zeitraum der vorangegangenen Tamoxifenvorbehandlung (vor dem Switch) ist nicht Teil des Auswertezeitraums. Anders als bei der Sequenztherapie werden somit bei Studien zur Switchtherapie Patientinnen, die bereits eine vorangegangene Tamoxifenbehandlung abgebrochen haben, in dieses Studiendesign nicht eingeschlossen.
  - erweiterte Therapie: Tamoxifenbehandlung über 5 Jahre, gefolgt von einer geplanten Aromatasehemmertherapie
  - neoadjuvante Therapie: Letrozolbehandlung vor dem geplanten chirurgischen Eingriff

- fortgeschrittenes Mammakarzinom:
  - Erstlinientherapie: Aromatasehemmertherapie als initiale Therapie nach der Diagnose des fortgeschrittenen Brustkrebses
  - Zweitlinientherapie: Aromatasehemmertherapie im Anschluss an eine bereits erfolgte Therapie z. B. mit einem anderen Aromatasehemmer oder einer anderen endokrinen Therapie
  - Drittlinientherapie: Aromatasehemmertherapie im Anschluss an eine bereits erfolgte Erstlinien- und Zweitlinientherapie z. B. mit einem anderen Aromatasehemmer oder einer anderen endokrinen Therapie

Der Nutzen / Zusatznutzen der Aromatasehemmer wurde innerhalb der Therapieansätze / Therapielinien bewertet. Für alle Therapieansätze / Therapielinien erfolgte die Bewertung auf Basis der in Abschnitt 4.1.3 genannten patientenrelevanten Endpunkte.

4.4.2 Meta-Analysen

In dieser Bewertung wurden Meta-Analysen für 2 Zielrichtungen durchgeführt. Zunächst erfolgten Meta-Analysen auf Einzelwirkstoffebene, wenn mehrere Studien zu einem Aromatasehemmer im Vergleich zur Kontrollintervention vorlagen. Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden diese Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Zusätzlich erfolgten wirkstoffübergreifende Meta-Analysen, sofern innerhalb einer Fragestellung Studien mit verschiedenen Aromatasehemmer-Interventionen, aber gleicher Kontrollintervention vorlagen. Die Meta-Analysen erfolgten unter der Annahme, dass die Wirkung der verschiedenen Aromatasehemmer innerhalb dieser Wirkstoffklasse ähnlich ist und daher ähnliche Effekte im Vergleich zur Kontrollintervention selbst bei unterschiedlichen Aromatasehemmern bestehen.

Für diesen Bericht wurden wirkstoffübergreifende Meta-Analysen innerhalb der verschiedenen Therapieregimes durchgeführt – sofern ausreichende Daten vorlagen. Die Ergebnisse dieser wirkstoffübergreifenden Meta-Analysen wurden verwendet, um die Ergebnisse auf Basis der Einzelwirkstoffe zu unterstützen bzw. zu ergänzen. Voraussetzung für die Durchführung einer wirkstoffübergreifenden Meta-Analyse war, dass die jeweiligen Effektschätzer in den Studien dieselbe Effektrichtung aufwiesen und nicht bereits die Ergebnisse aller Einzelstudien statistisch signifikant waren. Ein Zusatznutzen (oder Schaden) wurde für die Klasse der Aromatasehemmer aus einer wirkstoffübergreifenden Meta-Analyse nach folgenden Grundsätzen abgeleitet:

- Wenn das Ergebnis der wirkstoffübergreifenden Meta-Analyse statistisch signifikant war, nicht aber das Ergebnis beim Einzelwirkstoff, dann wurde für den betreffenden Einzelwirkstoff ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet. Bei Einzelwirkstoffen, für die bereits ein Zusatznutzen oder Schaden gegenüber der

Kontrollintervention vorlag, wurde keine weitere Veränderung der Bewertung vorgenommen.

- Wenn das Ergebnis der wirkstoffübergreifenden Meta-Analyse nicht statistisch signifikant war, dann blieb die Bewertung des Einzelwirkstoffs unverändert.

Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [31]. In begründeten Ausnahmefällen sollten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, wurden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen war geplant, die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß einzusetzen. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen konnten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen war geplant, ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten zu verwenden [32].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [33]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität konnten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

Für die Berechnung von Meta-Analysen wurden in einigen Fällen die Standardfehler der Effektschätzer aus in den Studienberichten bzw. Publikationen angegebenen Konfidenzintervallen eigenständig berechnet. Dies kann rundungsbedingt bei der Darstellung des Effektschätzers in den Forest Plots dazu führen, dass geringfügige Unterschiede im Nachkommastellenbereich zu den in den Tabellen angegebenen Konfidenzintervallen entstehen.

In die Meta-Analysen gingen in der Regel jeweils die Daten des letzten verfügbaren Datenschnitts ein – sofern die Daten hinreichend aussagesicher waren (siehe Abschnitt 4.4.1). Bei einer Heterogenität der Ergebnisse wurde unter anderem geprüft, ob die unterschiedliche Beobachtungsdauer der einzelnen Studien ein möglicher Faktor hierfür ist. Sofern die Anzahl der vorliegenden Studien es erlaubte, wurden dazu die Studien mit jeweils vergleichbaren

Beobachtungsdauern in Meta-Analysen zusammengefasst. Bei Heterogenität der Ergebnisse konnten diese vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern diskutiert beziehungsweise die Analyse auf die Studien mit gleich langen Beobachtungszeiten eingeschränkt werden.

4.4.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bildeten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wurde für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt konnte zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patienten-charakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren wurden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter,
- prognostische Faktoren (insbesondere UICC-Stadium, histologischer Grad Hormonrezeptorstatus, HER-2-Status),
- Lokalisation der Fernmetastase im Falle des fortgeschrittenen Brustkrebses,
- natürliche / künstlich induzierte Menopause,
- Komedikation (z. B. Chemotherapie),
- Vorbehandlung (z. B. Chemotherapie).

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest ($p < 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise konnte der Beleg eines Nutzens beziehungsweise Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

4.5 Änderungen der Methodik

Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

- In Abschnitt 4.1.3 („Patientenrelevante Endpunkte“) wurde beschrieben und begründet, dass der Endpunkt „Gesamtrate unerwünschte Ereignisse“ nicht als patientenrelevanter Endpunkt untersucht wurde, sondern lediglich ergänzend dargestellt.
- In Abschnitt 4.1.3 („Patientenrelevante Endpunkte“) wurde der Endpunkt „endokrine Nebenwirkungen“ separat als mögliche Nebenwirkung aufgenommen. Zusätzlich wurde in diesem Abschnitt beschrieben und begründet, welche Art der Operationalisierung für die Endpunkte Morbidität: DFS/PFS und Frakturen im Bericht berücksichtigt wurde.
- In Abschnitt 4.1.8 („Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen“) wurde ergänzt, dass projektspezifisch Studien, in denen ausschließlich Teilpopulationen aus identifizierten Studien für den vorliegenden Bericht relevant waren und bei denen keine entsprechenden Subgruppenanalysen vorlagen, in begründeten Ausnahmesituationen berücksichtigt werden konnten.
- In Abschnitt 4.4.1 („Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien“) wurde ergänzend beschrieben, wie – bei Vorliegen mehrerer Datenschnitte – die Auswahl des für die Endpunkte jeweils herangezogenen Auswertungszeitpunktes erfolgte und wie die Ereignisse in den Studien mit unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen bewertet und interpretiert wurden.
- In Abschnitt 4.4.2 wurde beschrieben, dass zusätzliche, wirkstoffübergreifende Meta-Analysen durchgeführt wurden.

Spezifizierungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Es wurden keine Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden vorgenommen.

5 Ergebnisse

Aufbau des Ergebnisteils des Vorberichts

Die Bewertung der Aromatasehemmer erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung separat für das Stadium des frühen und das Stadium des fortgeschrittenen Mammakarzinoms. Für das frühe Stadium des Brustkrebses wurde eine Unterteilung nach Therapieansätzen und für das fortgeschrittene Stadium des Brustkrebses eine Unterteilung nach Therapielinien vorgenommen. Eine ausführliche Darstellung der Unterteilung findet sich in Abschnitt 4.4.1:

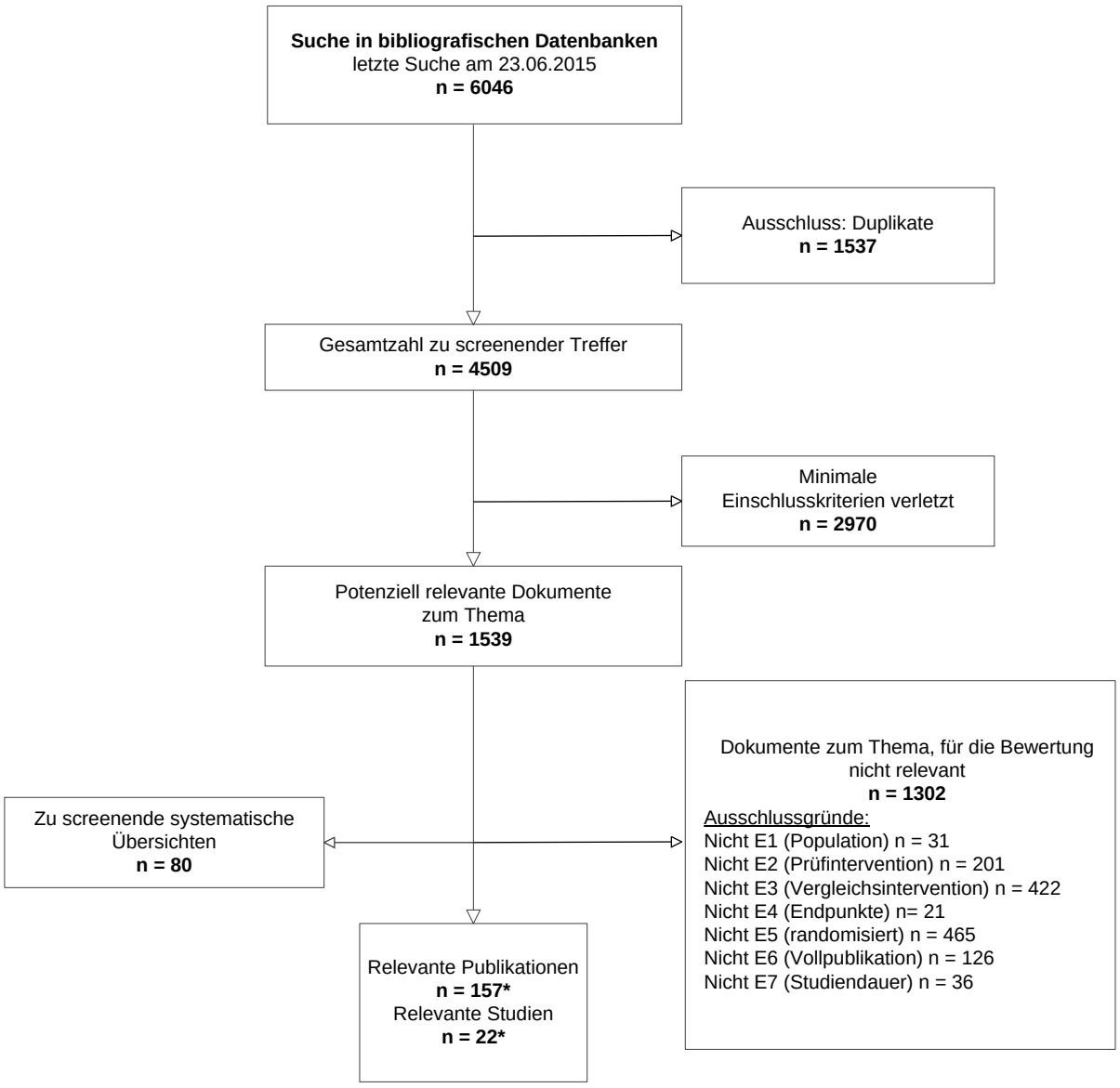
- frühes Mammakarzinom:
  - Upfronttherapie
  - sequenzielle Therapie
  - Switchtherapie
  - erweiterte Therapie
  - neoadjuvante Therapie
- fortgeschrittenes Mammakarzinom:
  - Erstlinientherapie
  - Zweitlinientherapie
  - Drittlinientherapie

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Nach Ausschluss von 1537 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 4509 zu screenenden Treffern. Von diesen wurden 2970 Treffer als nicht themenrelevant (minimale Einschlusskriterien verletzt) ausgeschlossen. Damit verblieben 1539 Dokumente zum Thema. Von diesen verletzten 1302 Dokumente die detaillierten Kriterien für den Studieneinschluss (Tabelle 6) und waren somit für die Bewertung nicht relevant. Die entsprechenden Zitate finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Bei weiteren 80 Dokumenten zum Thema handelte es sich um relevante systematische Übersichten, die auf weitere relevante Studien hin gescreent wurden (siehe Abschnitt 5.1.2.1). Insgesamt wurden somit 157 relevante Publikationen identifiziert. Diese waren 22 relevanten Studien zuzuordnen.



* Für 2 Studien, Castelazo Rico 2004 [34] und Wang 2003 [35], konnte die Relevanz anhand der Angaben in den Publikationen nicht abschließend geklärt werden. Auch die Anfrage bei den Autoren führte nicht zu einer abschließenden Klärung der Studienrelevanz (siehe Anhang G). Die Studien wurden nicht in den finalen Studienpool eingeschlossen.

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

Unter den 126 Zitaten, die ausgeschlossen wurden, da sie das Kriterium E6 (Vollpublikation) nicht erfüllten, befanden sich 89 Abstractpublikationen, die identifizierten Studien zugeordnet werden konnten.

5.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

5.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 80 relevante systematische Übersichten identifiziert. Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen beziehungsweise Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert wurden. Die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang C.

5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt 4.2.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden die folgenden relevanten Studien identifiziert (Tabelle 7 bis Tabelle 12).

Anastrozol

Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Anastrozol

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Isrctn18233230 ACTRN12606000527561	ATAC – Hauptstudie (1033IL/0029)	Australian New Zealand ClinicalTrials Registry [36][a] ClinicalTrials.gov [37] ISRCTN Registry [38][a]	Nein
NCT00784680	ATAC – Subprotokoll Lebensqualität (1033IE/0029)	ClinicalTrials.gov [39]	
NCT00784862 1033IA/0029	ATAC – Subprotokoll Pharmakokinetik (1033IA/0029)	ClinicalTrials.gov [40]	
NCT00784940	ATAC – Subprotokoll Knochendichte (1033ID/0029)	ClinicalTrials.gov [41]	
1033IC/0029 NCT00814125	ATAC – Subprotokoll Endometrium (1033IC/0029)	Herstellerregister AstraZeneca [42] ClinicalTrials.gov [43]	
NCT00537771 D5392L00023	HEART (D5392L00023)	ClinicalTrials.gov [44] Herstellerregister AstraZeneca [45]	Ja [44,45]
Jprn-C000000057	TEAM-Japan (N-SAS BC 04)	UMIN Clinical Trials Registry [46][a]	Nein
NCT00291759	ABCSG 08 (1033AU/0002)	ClinicalTrials.gov [47]	Nein
NCT00287534	ARNO 95	ClinicalTrials.gov [48]	Nein
NCT00286117 1033IT/0002	ITA	ClinicalTrials.gov [49] Herstellerregister AstraZeneca [50]	Nein
Jprn-C000000056	N-SAS BC 03	UMIN Clinical Trials Registry [51][a]	Nein
1033IL/0030	1033IL/0030	Herstellerregister AstraZeneca [52]	Ja [52]
Isrctn74551156 1033IL/0027	TARGET (1033IL/0027)	ISRCTN Registry [53] Herstellerregister AstraZeneca [54]	Ja [54]
2005-002868-28 NCT00274469	FIRST (D6995C00006)	EU Clinical Trials Register [55] ClinicalTrials.gov [56]	Ja [56]
ISRCTN: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register			

Insgesamt wurden 10 relevante Studien mit Anastrozol über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Für 4 Studien lagen Informationen aus Ergebnisberichten vor.

Für eine Studie konnte die Relevanz anhand der Angaben in den Studienregistern nicht abschließend geklärt werden (Tabelle 8). Auch die Anfrage bei dem Studienverantwortlichen (gemäß den Angaben im Registereintrag) führte nicht zu einer abschließenden Klärung der Studienrelevanz (siehe Anhang G). Die Studie wurde nicht in den finalen Studienpool eingeschlossen.

Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz zu Anastrozol

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Isrctn99515843	SAINT	ISRCTN Registry [57][a]	abgeschlossen	Nein
a: Zitat des Originalregisters, das über das Metaregister ICTRP identifiziert wurde ISRCTN: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register				

Exemestan

Tabelle 9: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Exemestan

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Actrn12607000033448 Isrctn11883920 NCT00003418 NCT00038467	IES	Australian New Zealand Clinical Trials Registry [58] ISRCTN Registry [59][a] ClinicalTrials.gov [60,61]	Ja [61]
a: Zitat des Originalregisters, das über das Metaregister ICTRP identifiziert wurde ISRCTN: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register			

Insgesamt wurde eine relevante Studie mit Exemestan über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Für diese Studie lagen Informationen aus Ergebnisberichten vor. Es wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert, die nicht über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurden.

Für 2 Studien konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden (Tabelle 10). Auch die Anfrage bei dem Studienverantwortlichen (gemäß den Angaben im Registereintrag) führte nicht zu einer abschließenden Klärung der Studienrelevanz (siehe Anhang G). Die Studien wurden nicht in den finalen Studienpool eingeschlossen.

Tabelle 10: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz zu Exemestan

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00893061	NCT00893061	ClinicalTrials.gov [62]	unklar	Nein
Isrctn99515843	SAINT	ISRCTN Registry [57][a]	abgeschlossen	Nein
a: Zitat des Originalregisters, das über das Metaregister ICTRP identifiziert wurde ISRCTN: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register				

Letrozol

Tabelle 11: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Letrozol

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Actrn12607000012471 NCT00004205	BIG 1-98 (FEM345D019)	Australian New Zealand Clinical Trials Register [63] ClinicalTrials.gov [64]	Nein
NCT00248170	FACE	ClinicalTrials.gov [65]	Ja [65]
NCT00003140 NCT00754845	MA 17	ClinicalTrials.gov [66,67]	Nein
CFEM345 IN01E1	Rose 2003 (FEM-INT-01)	Herstellerregister Novartis [68]	Nein

Insgesamt wurden 4 relevante Studien mit Letrozol über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Für keine der Studien lagen Informationen aus Ergebnisberichten vor. Es wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert, die nicht über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurden.

Für eine Studie konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden (Tabelle 12). Auch die Anfrage bei dem Studienverantwortlichen (gemäß den Angaben im Registereintrag) führte nicht zu einer abschließenden Klärung der Studienrelevanz (siehe Anhang G).

Tabelle 12: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz zu Letrozol

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00090857	NCT00090857	ClinicalTrials.gov [69]	abgeschlossen	Nein

5.1.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Anastrozol

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Anastrozol keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen für den vorliegenden Bericht identifiziert.

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Anastrozol für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 20-541/S-006: medical reviews, part 1 bis part 5
  (Veröffentlichungsdatum 01.09.2000) [70],
- zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 20-541/S-006: statistical review(s), part 1 und part 2
  (Veröffentlichungsdatum 01.09.2000) [71],
- zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 20-541/S10: medical reviews, part 1 und part 2
  (Veröffentlichungsdatum 05.09.2002) [72],
- zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 20-541/S10: statistical review(s)
  (Veröffentlichungsdatum 05.09.2002) [73].

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

Exemestan

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Exemestan keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen für den vorliegenden Bericht identifiziert.

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Exemestan für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 20-753: medical reviews, part 1 und part 2
  (Veröffentlichungsdatum 21.10.1999) [74].

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

Letrozol

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Letrozol keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen für den vorliegenden Bericht identifiziert.

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Letrozol für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 020726: medical reviews, part 1 und part 6 (Veröffentlichungsdatum 25.07.1997) [75],
- zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 020726: statistical reviews, part 1 und part 2 (Veröffentlichungsdatum 25.07.1997) [76],
- zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 20-726/S006: medical reviews, part 1 und part 2
  (Veröffentlichungsdatum 10.01.2001) [77],
- zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 20-726/S006: statistical reviews, part 1 und part 2
  (Veröffentlichungsdatum 10.01.2001) [78].

In diesen Dokumenten fanden sich folgende Studien mit unklarer Relevanz: NJ-04, Protocol 015, 944029, 944030 und 940041. Zu diesen Studien lagen in den Zulassungsunterlagen keine ausreichenden Informationen vor, um den Studieneinschluss oder -ausschluss beurteilen zu können. Zur Klärung der Relevanz dieser Studien wurde daher eine Anfrage an den Hersteller gestellt (siehe Abschnitt 5.1.2.4).

5.1.2.4 Unterlagen von Herstellerfirmen

Alle in Abschnitt 4.2.2.4 genannten Hersteller unterschrieben die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung.

Tabelle 13 bis Tabelle 15 dokumentieren die Studien, die aus den Herstellerunterlagen als relevant identifiziert wurden. Insgesamt wurden 18 Studien als relevant eingestuft und eine Studie (Studie 97-OEXE-036 zu Exemestan) als Studie unklarer Relevanz. Die Darstellung folgt der alphabetischen Reihenfolge der Herstellernamen.

AstraZeneca GmbH

Tabelle 13: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens AstraZeneca GmbH

Studie	Verfügbare Dokumente
ATAC (1033IL/0029) inklusive Substudie zur Lebensqualität (1033IE/0029)	Studienbericht [79-81]
HEART (D5392L00023)	Studienbericht [82]
ABCSG 08 (1033AU/0002)	Studienbericht [83]
ARNO 95	Studienbericht [84]
ITA	Studienbericht [85]
1033IL/0030	Studienbericht [86]
TARGET (1033IL/0027)	Studienbericht [87]
TARGET-Japan (1033JP/0027)	Studienbericht [88]
FIRST (D6995C00006)	Studienbericht [89]

Novartis Pharma GmbH

Tabelle 14: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Novartis Pharma GmbH

Studie	Verfügbare Dokumente
BIG 1-98 (FEM345D019)	Studienbericht[a] [90]
FACE (CFEM345D2411)	Studienbericht [91]
MA 17 (FEM345G)	Studienbericht[a] [92]
FEM345C P012	Studienbericht [93]
P025	Studienbericht [94,95]
Rose 2003 (FEM-INT-01)	Studienbericht [96]
a: Laut Informationen der Firma Novartis handelt es sich bei dieser Studie um ein „Investigator Initiated Trial“.	

Wie in Abschnitt 5.1.2.3 beschrieben, wurden im Laufe der Projektbearbeitung in den öffentlichen Dokumenten der Zulassungsbehörde FDA folgende Studien mit Letrozol mit unklarer Relevanz identifiziert: NJ-04, Protocol 015, 944029, 944030 und 940041. Zu diesen Studien lagen in den Zulassungsunterlagen keine ausreichenden Informationen vor, um den Studieneinschluss oder -ausschluss beurteilen zu können. Auch die Anfrage an den Hersteller führte nicht zur Klärung der Relevanz, da dem Hersteller die Studiennummern unbekannt waren. Die Studien wurden nicht in den finalen Studienpool eingeschlossen.

Pfizer Pharma GmbH

Tabelle 15: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Pfizer Pharma GmbH

Studie	Verfügbare Dokumente
TEAM-Japan (N-SAS BC 04)	Studienbericht [97][a]
IES	Studienbericht [98-100]
EORTC-10951	Studienbericht[b] [101,102]
A5991021	Studienbericht [103]
a: Im Studienbericht der TEAM-Studie, die aufgrund der Zulassung von Exemestan ausgeschlossen wurde, sind Protokolldaten der TEAM-Japan-Studie enthalten, die für die vorliegende Bewertung relevant sind. b: Laut Informationen der Firma Pfizer ist diese nur Sponsor der japanischen Zentren, die an dieser Studie teilgenommen haben.	

Zu einer Studie (97-OEXE-036) konnte die Relevanz aus den übermittelten Unterlagen (unvollständiger Studienbericht) nicht abschließend beurteilt werden (siehe Tabelle 16). Diese Studie wurde nicht in den finalen Studienpool eingeschlossen.

Tabelle 16: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Pfizer Pharma GmbH – Studie unklarer Relevanz

Studie	Verfügbare Dokumente
97-OEXE-036	unvollständiger Studienbericht[a] [104]
a: Laut Information der Firma Pfizer handelt es sich um ein „Investigator-Initiated Trial“. Der Firma Pfizer liegen keine weiteren Unterlagen zu dieser Studie vor. Die Relevanz der Studie kann anhand der vorliegenden Unterlagen nicht beurteilt werden.	

5.1.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden für 19 Studien Autorenanfragen beziehungsweise Anfragen an die Studienverantwortlichen versendet. Für laufende Studien wurden keine Autorenanfragen gestellt. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Anhang G. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

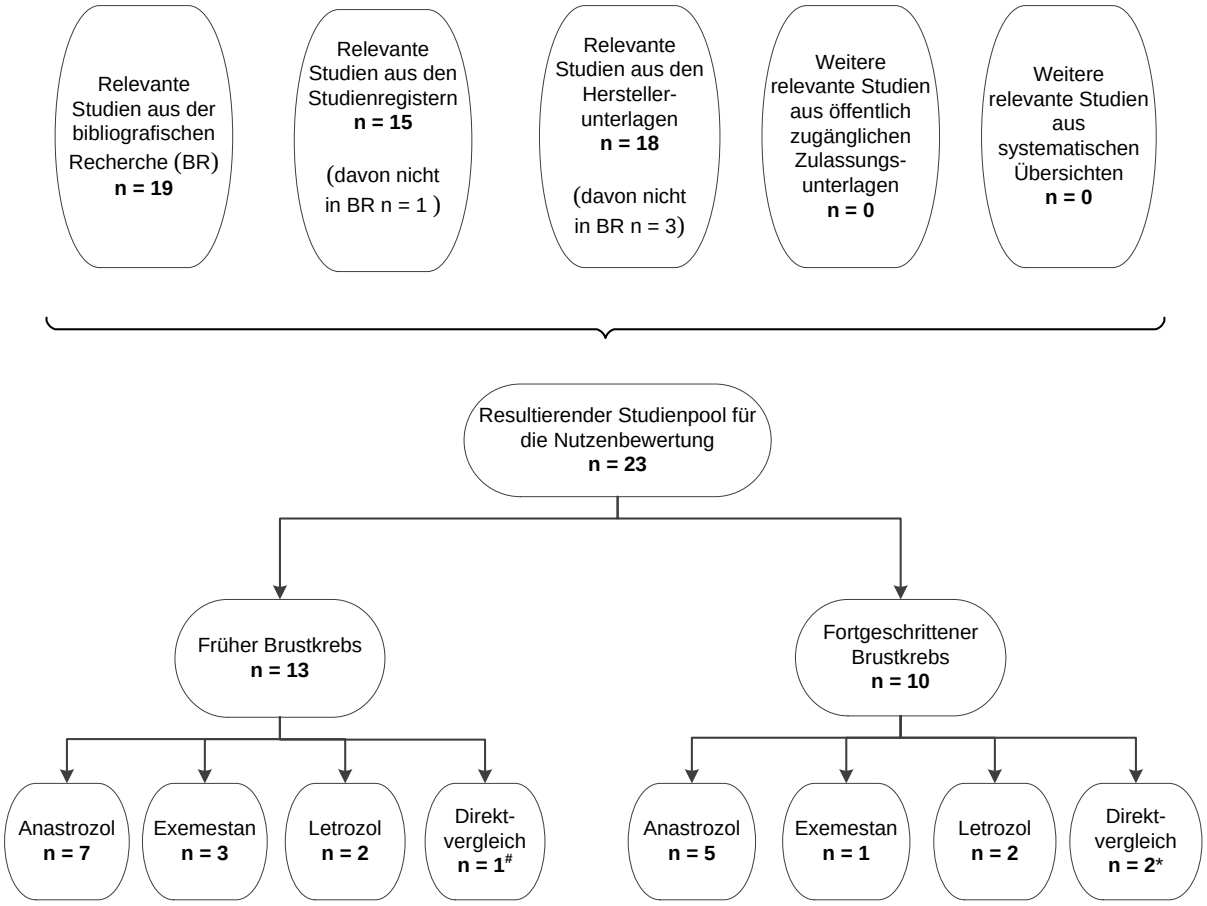
5.1.2.6 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

5.1.3 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

Durch die verschiedenen Suchschritte wurden insgesamt 23 relevante Studien (154 Publikationen) identifiziert (siehe auch Tabelle 17 bis Tabelle 22).



#: Eine Studie zum Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

*: Eine Studie zum Vergleich Exemestan vs. Anastrozol und eine Studie zum Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Tabelle 17 bis Tabelle 22 stellen die eingeschlossenen Studien separat für das frühe und für das fortgeschrittene Stadium des Brustkrebses dar. Dabei wird – dem Aufbau des Ergebnisteils des vorliegenden Berichts folgend – innerhalb dieser beiden Stadien angegeben, welche Studien für die verschiedenen Therapieansätze bzw. Therapielinien eingeschlossen wurden. Im Folgenden werden die Studien jeweils mit dem übergeordneten Studiennamen benannt, sofern ein solcher vorliegt. Auf die in Tabelle 17 bis Tabelle 22 in Klammern stehenden Bezeichnungen wird bei der Studienbenennung verzichtet.

Indikation früher Brustkrebs

Tabelle 17: Studienpool der Nutzenbewertung – früher Brustkrebs – Upfronttherapie

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Herstellerunterlagen**	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
Anastrozol versus Tamoxifen			
ATAC (1033IL/0029)	ja [105-146]	ja [79-81]	nein
HEART (D5392L00023)	ja [147]	ja [82]	ja [44,45]
Letrozol versus Tamoxifen			
BIG 1-98 (FEM345D019)	ja [148-178]	ja [90]	nein
Letrozol versus Anastrozol			
FACE (CFEM345D2411)	nein	ja [91]	ja

Tabelle 18: Studienpool der Nutzenbewertung – früher Brustkrebs – Sequenztherapie

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Herstellerunterlagen**	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
Anastrozol versus Sequenz (Tam→Exe)			
TEAM-Japan (N-SAS BC 04)	ja [179-181]	ja [97][a]	nein
Sequenz (Let→Tam) versus Tamoxifen			
BIG 1-98 (FEM345D019)	ja [148-178]	ja [90]	nein
Sequenz (Let→Tam) versus Letrozol			
BIG 1-98 (FEM345D019)	ja [148-178]	ja [90]	nein
a: Im Studienbericht der TEAM-Studie, die aufgrund der Zulassung von Exemestan ausgeschlossen wurde, sind Protokolldaten der TEAM-Japan-Studie enthalten, die für die vorliegende Bewertung relevant sind. Exe: Exemestan; Let: Letrozol; Tam: Tamoxifen			

Tabelle 19: Studienpool der Nutzenbewertung – früher Brustkrebs – Switchtherapie

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Herstellerunterlagen**	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
Anastrozol (Switch) versus Tamoxifen (Fortführung)			
ABCSG 08 (1033AU/0002)	ja [182-189]	ja [83]	nein
ARNO 95	ja [190]	ja [84]	nein
ITA	ja [191-194]	ja [85]	nein
N-SAS BC03	ja [195-197]	nein	nein
Van Calster 2011	ja [198]	nein	nein
Exemestan (Switch) versus Tamoxifen (Fortführung)			
Francini 2006	ja [199]	nein	nein
IES	ja [200-210]	ja [98-100]	nein

Tabelle 20: Studienpool der Nutzenbewertung – früher Brustkrebs – Extended-Therapie

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Herstellerunterlagen**	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
Letrozol vs. Placebo			
MA 17 (FEM345G)	ja [211-230]	ja [92]	nein

Für die neoadjuvante Therapie bei frühem Brustkrebs wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Indikation fortgeschrittener Brustkrebs

Tabelle 21: Studienpool der Nutzenbewertung – fortgeschrittener Brustkrebs – Erstlinientherapie

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Herstellerunterlagen**	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
Anastrozol versus Tamoxifen			
1033IL/0030	ja [231-236]	ja [86]	ja [52]
Milla-Santos 2003	ja [237]	nein	nein
TARGET (1033IL/0027)	ja [233-236,238-241]	ja [87]	ja [54]
TARGET-Japan (1033JP/0027)	nein	ja [88]	nein
Exemestan versus Tamoxifen			
EORTC-10951	ja [242-245]	ja [101,102]	nein
Anastrozol vs. Fulvestrant			
FIRST (D6995C00006)	ja [246,247]	ja [89]	ja [56]
Letrozol vs. Tamoxifen			
FEM345C P012	nein	ja [93]	nein
P025	ja [248-257]	ja [94,95]	nein

Tabelle 22: Studienpool der Nutzenbewertung – fortgeschrittener Brustkrebs – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Herstellerunterlagen**	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
Exemestan versus Anastrozol			
A5991021	ja [258]	ja [103]	nein
Letrozol versus Anastrozol			
Rose 2003 (FEM-INT-01)	ja [259]	ja [96]	nein

Für die Drittlinientherapie bei fortgeschrittenem Brustkrebs wurden keine relevanten Studien identifiziert.

5.2 Frühes Stadium

5.2.1 Upfronttherapie

5.2.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Studiendesign

In Tabelle 23 und Tabelle 24 sind die Angaben zum Studiendesign der Studien dargestellt, die zur Untersuchung von Aromatasehemmern im Rahmen eines Upfronttherapiekonzepts eingeschlossen wurden.

Tabelle 23: Eingeschlossene Studien – Übersicht (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer[a]	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
Anastrozol vs. Tamoxifen					
ATAC	*RCT, doppelblind, parallel* *1. Anastrozol: 1 mg/Tag (5 J.)* *2. Tamoxifen: 20 mg/Tag (5 J.)* *3. Kombinationsarm: Anastrozol 1 mg/Tag plus Tamoxifen 20 mg/Tag[c] (5 J.)*	*geplante Therapiedauer: 5 J.* *Dauer der Beobachtung nach Randomisierung (endpunktspezifisch): 10 J.*	*Gesamtzahl: 9366* *1. N = 3125* *2. N = 3116* *3. N = 3125*	*381 Zentren weltweit: Australien, Europa, Lateinamerika, Neuseeland, Nordamerika, Südafrika* *07/1996 bis 2000[d] (Zeitraum der Randomisierung)* *Studie abgeschlossen*	***Primäre:*** *krankheitsfreies Überleben* ***Sekundäre:*** *Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse*
HEART	*RCT, offen, parallel* *1. Anastrozol: 1 mg/Tag (3 J.)* *2. Tamoxifen:20 mg/Tag (3 J.)*	*geplante Therapiedauer: 3 J.* *Dauer der Beobachtung nach Randomisierung: 3 J.*	*Gesamtzahl: 353* *1. N = 178* *2. N = 175*	*28 Zentren in China* *09/2007 bis 12/2011*	***Primäre:*** *Inzidenz einer Fettlebererkrankung* ***Sekundäre:*** *unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Eingeschlossene Studien – Übersicht (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer[a]	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
Letrozol vs. Tamoxifen					
BIG 1-98	*RCT, doppelblind, double-dummy, parallel* *Randomisierungsoption 1* ▪ *A1. Letrozol: 2,5 mg/Tag (5 J.)* ▪ *B1. Tamoxifen: 20 mg/Tag (5 J.)*[e] ▪ *C. Tam → Let:* ▫ *Tamoxifen: 20 mg/Tag (2 J.)* ▫ *Letrozol: 2,5 mg/Tag (3 J.)* ▪ *D. Let → Tam* ▫ *Letrozol: 2,5 mg/Tag (2 J.)* ▫ *Tamoxifen: 20 mg/Tag (3 J.)* *Randomisierungsoption 2* ▪ *A2. Letrozol: 2,5 mg/Tag (5 J.)* ▪ *B2. Tamoxifen: 20 mg/Tag (5 J.)*[e]	*geplante Therapiedauer: 5 J.* *geplante Dauer der Beobachtung nach Randomisierung: jährlich bis zum Tod*	*Gesamtzahl: 8010* *Randomisierungsoption 1* ▪ *A1. N = 1546* ▪ *B1. N = 1548* ▪ *C. N = 1548* ▪ *D. N = 1540* *Randomisierungsoption 2* ▪ *A2. N = 917* ▪ *B2. N = 911* *Davon relevante Teilpopulation:* *Primary-Core-Analyse*[f] *Letrozolarme* *n = 4003* *Tamoxifenarme* *n = 4007* *Analyse der Monotherapiearme*[g] *Letrozolarme* *n = 2463* *Tamoxifenarme* *n= 2459*	*248 Zentren weltweit:* *Asien, Australien, Europa, Neuseeland, Nordamerika, Südafrika, Südamerika* *Randomisierungsoption 1: 04/1999 bis 05/2003*[d] *Randomisierungsoption 2: 03/1998 bis 03/2000*[d] *(jeweils Zeitraum der Randomisierung)* *Studie laufend*	***Primäre:*** *krankheitsfreies Überleben* ***Sekundäre:*** *Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Eingeschlossene Studien – Übersicht (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer[a]	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
Anastrozol vs. Letrozol					
FACE (CFEM345D2411)	*RCT, offen, parallel* *1. Letrozol:2,5 mg/Tag (5 J.)* *2. Anastrozol: 1 mg/Tag (5 J.)*	▪ *geplante Therapiedauer: 5 J.* ▪ *Dauer der Beobachtung nach Randomisierung (endpunktspezifisch): 10 J*[h]	*Gesamtzahl: 4170*[i] *1. N = 2076* *2. N = 2094*	*271 Zentren weltweit: Asien, Australien, Europa, Neuseeland, Nordamerika* *12/2005 bis 09/2014 Studie abgeschlossen*	***Primäre:*** *krankheitsfreies Überleben* ***Sekundäre:*** *Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Die Behandlung erfolgte bis zum Rezidiv (bei der HEART-Studie: zusätzlich bis zum Auftreten einer Fettlebererkrankung) oder Studienende; die Behandlung konnte zu jedem Zeitpunkt nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch abgebrochen werden.
b: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.
c: Der Kombinationsarm wurde nach der 33-Monats-Analyse (Datenschnitt 06/2001) beendet. Den Patientinnen wurde dabei die Möglichkeit gegeben, die Behandlung mit Anastrozol oder Tamoxifen unverblindet fortzusetzen. Der Kombinationsarm wurde für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.
d: Angaben entsprechen dem Randomisierungszeitraum, keine Daten der letzten Patientenvisite (zum Studienende) vorhanden.
e: Gemäß den Angaben des Amendments 5 zum Protokoll (04/2005) wurden die Tamoxifenarme der Studie entblindet. Den Patientinnen in den Tamoxifenarmen, die bereits seit 2,5 bis 4,5 Jahren mit Tamoxifen behandelt wurden und kein Krankheitsrezidiv hatten, wurde die Möglichkeit gegeben, zu einer Letrozolbehandlung beziehungsweise zur Behandlung mit anderen Aromatasehemmern zu wechseln. Patientinnen, die seit 4,5 bis 5 Jahren mit Tamoxifen behandelt wurden, wurde die Möglichkeit gegeben, Letrozol im Rahmen einer erweiterten adjuvanten Therapie zu erhalten.
f: In die Primary-Core-Analyse sind alle Behandlungsarme der Randomisierungsoptionen 1 und 2 eingeschlossen, bei denen die Patientinnen zu Studienbeginn einer Behandlung mit Letrozol oder Tamoxifen zugeteilt wurden (Monotherapiearme und Sequenztherapiearme). In die Analyse sind alle Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende eingegangen (für die Monotherapiearme A1, A2, B1, B2) beziehungsweise alle Ereignisse bis 30 Tage nach dem Wechsel der Sequenzmedikation (für die Sequenztherapiearme C und D).
g: Eingeschlossen sind die Monotherapiearme (A1, A2, B1, B2) aus den Randomisierungsoptionen 1 und 2.
h: Die Nachbeobachtung der Patientinnen sollte erfolgen, bis 959 Patientinnen mit einer Krankheitsprogression in der Studie aufgetreten sind. Da die Rate der Krankheitsprogressionen deutlich unter der prognostizierten Rate lag, wurde die Studie im September 2014 vorzeitig beendet und die finale Analyse erstellt.
i: Von ursprünglich 4172 randomisierten Patientinnen wurden 2 fälschlicherweise randomisiert und ausgeschlossen. Von den verbleibenden 4170 Patientinnen wurden 34 ausgeschlossen, bei denen bereits die Baseline-Werte vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung erhoben wurden, sodass in den Behandlungsgruppen 2061 (Letrozol) und 2075 (Anastrozol) Patientinnen eingeschlossen wurden.
DFS: krankheitsfreies Überleben; J.: Jahre; Let: Letrozol; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte klinische Studie; Tam: Tamoxifen; vs.: versus

Tabelle 24: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Vergleich Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Anastrozol vs. Tamoxifen		
▪ ATAC	▪ *Alter/postmenopausaler Status[c]:* ▫ *≥ 60 Jahre* ▫ *45–59 Jahre:* - *Frauen in der Menopause (Amenorrhoe ≥ 1 Jahr, intakter Uterus)* - *Frauen in der Menopause, FSH im postmenopausalen Bereich (Amenorrhoe < 1 Jahr, Hysterektomie, HRT, adj. Chemotherapie)* - *Frauen in der Menopause nach bilateraler Oophorektomie* ▪ *Diagnose: histologisch bestätigtes operables invasives Mammakarzinom* ▪ *Hormonrezeptorstatus: nicht definiert* ▪ *Vorbehandlung: Operation, ggf. Chemotherapien* ▪ *Performance-Status: nicht definiert*	▪ *Diagnose: metastasiertes Stadium*
▪ HEART	▪ *Alter/postmenopausaler Status:* ▫ *≥ 60 Jahre* ▫ *< 60 Jahre, in der Menopause (Amenorrhoe ≥ 1 Jahr, ≥ 1 intakter Ovar, intakter Uterus)* ▫ *< 60 Jahre, in der Menopause nach Hysterektomie oder Antiöstrogen-Behandlung, FSH im postmenopausalen Bereich, ≥ 1 intakter Ovar* ▫ *Frauen in der Menopause nach bilateraler Oophorektomie* ▪ *Diagnose: histologisch bestätigtes invasives Mammakarzinom* ▪ *Hormonrezeptorstatus: HR+* ▪ *Vorbehandlung: Operation, ggf. Chemotherapien* ▪ *Performance-Status: nicht definiert*	▪ *Diagnose: metastasiertes Stadium* ▪ *Vorbehandlungen:* ▫ *adjuvante endokrine Therapie*
Letrozol vs. Tamoxifen		
▪ BIG 1-98	▪ *Alter/postmenopausaler Status:* ▫ *< 50 Jahre, in der Menopause (Amenorrhoe ≥ 1 Jahr)* ▫ *≥ 50 Jahre, in der Menopause (Amenorrhoe ≥ 6 Monate)* ▫ *Frauen in der Menopause nach bilateraler Oophorektomie oder Strahlenbehandlung* ▫ *≥ 45 Jahre, in der Menopause nach Chemotherapie, FSH/LH/E2 im postmenopausalen Bereich* ▫ *Frauen nach Hysterektomie (wenn < 55 Jahre, FSH/LH/E2 im postmenopausalen Bereich)* ▪ *Diagnose: operables Mammakarzinom (Adenokarzinom), TNM[d]: I–IIIa, T1– T3,T4b; Nx, N0-N2; M0* ▪ *Hormonrezeptorstatus: HR+(ER+ und / oder PgR+)* ▪ *Vorbehandlung: Operation, ggf. Radiotherapie, ggf. adj. und / oder neoadj. Chemotherapie, ggf. abgeschlossene neoadj. endokrine Therapie (Dauer ≤ 4 Monate)* ▪ *Performance-Status: nicht definiert*	▪ *Diagnose: metastasiertes Stadium*

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Anastrozol vs. Tamoxifen		
▪ FACE	▪ *Alter/postmenopausaler Status:* ▫ *≥ 50 Jahre, in der Menopause (Amenorrhoe ≥ 6 Monate) oder nach adjuvanter Chemotherapie (Amenorrhoe ≥ 3 Monate)* ▫ *< 50 Jahre, in der Menopause (Amenorrhoe ≥ 1 Jahr)* ▫ *Frauen > 55 Jahre, nach Hysterektomie* ▫ *Frauen nach Hysterektomie mit FSH- und LH-Spiegel im postmenopausalen Bereich* ▫ *Frauen in der Menopause nach bilateraler Oophorektomie* ▪ *Diagnose: histologisch bestätigtes operables invasives nodal positives Mammakarzinom Stadien IIA bis IIIC* ▪ *Hormonrezeptorstatus: HR+(ER+ und / oder PgR+)* ▪ *Vorbehandlung: Operation, ggf. Chemotherapien* ▪ *Performance-Status: WHO Performance-Status 0 oder 1*	▪ *Diagnose: metastasiertes Stadium* ▪ *Vorbehandlungen: neoadjuvante endokrine Therapie¸ adjuvante Antiöstrogentherapie über mehr als 1 Monat*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten.

a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, postmenopausalen Status, Angaben zur Diagnose (Tumortyp, Tumorstadium, spezifische Tumorcharakteristika wie Grading), Hormonstatus, Beschreibung relevanter Vorbehandlungen, Performance-Status, besondere Charakteristika der Population.

b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, spezifische Angaben zur Diagnose, ausgeschlossene Vorbehandlungen des Mammakarzinoms, sofern sie sich nicht per se aus den Einschlusskriterien ergeben.

c: Protokoll Amendment 3 (01.09.1997): Änderungen bzgl. der Definition postmenopausaler Status

d: Protokoll Amendment 2 (29.08.2001): eingeschlossen wurden Frauen mit TNM-Stadium pT4b, Änderungen bzgl. der Definition des postmenopausalen Status.

adj.: adjuvant; E2: Östradiol; ER+: östrogenrezeptorpositiv; FSH: follikelstimulierendes Hormon; HR+: hormonrezeptorpositiv; HRT: Hormonersatztherapie; LH: luteinisierendes Hormon; neoadj.: neoadjuvant; PgR+: progesteronrezeptorpositiv; TNM: Klassifikation von malignen Tumoren; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Für den Vergleich von Anastrozol vs. Tamoxifen wurden die beiden Studien ATAC und HEART identifiziert. Beide Studien waren multizentrisch angelegt, wobei die Studie HEART ausschließlich in China und die Studie ATAC weltweit durchgeführt wurde.

In die Studien wurden erwachsene Patientinnen mit histologisch bestätigtem invasivem Mammakarzinom eingeschlossen, die nach einer Brustoperation für eine adjuvante Hormontherapie geeignet waren. In der Studie ATAC war der Nachweis eines bestimmten Hormonrezeptorstatus kein Einschlusskriterium. Die Studie HEART schloss ausschließlich Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus ein. Eine gegebenenfalls durchgeführte adjuvante Chemotherapie sollte in beiden Studien vor dem Studieneinschluss abgeschlossen worden sein.

Die Studie ATAC war im initialen Studiendesign als eine 3-armige Studie geplant. Insgesamt wurden 9366 Patientinnen im Verhältnis 1:1:1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert: Anastrozol 1 mg/Tag, Tamoxifen 20mg/Tag und Kombination aus Anastrozol und Tamoxifen (1 mg/Tag beziehungsweise 20 mg/Tag). Sowohl die Patientinnen als auch die Behandler waren bezüglich der zugewiesenen Behandlungsgruppe verblindet. Eine stratifizierte Randomisierung erfolgte in der Studie nicht.

In der Studie wurde das krankheitsfreie Überleben als primärer Endpunkt erhoben. Weitere untersuchte patientenrelevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Dauer der Therapie wurde auf 5 Jahre oder bis zum Auftreten eines Rezidivs festgelegt. Darüber hinaus konnte die Behandlung nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch jederzeit abgebrochen werden. Die Daten aller Patientinnen flossen auch nach dem Abschluss beziehungsweise Abbruch der Therapie in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein, wobei die maximale Dauer der Beobachtung nach Randomisierung 10 Jahre betrug.

Die Dokumentation anderer Daten erfolgte endpunktspezifisch über das Behandlungsende hinaus. Die unerwünschten Ereignisse wurden bis 14 Tage nach dem Behandlungsende erhoben. Die Daten zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie Frakturen wurden während der Studienbehandlung (nachfolgend benannt als „während der Behandlung“) sowie bis zu 10 Jahre nach Randomisierung oder bis zum Krankheitsrezidiv (nachfolgend benannt als „während der gesamten Beobachtungszeit“) erfasst. Angaben zur Lebensqualität wurden in einer Untersuchung gemäß einem Lebensqualität-Subprotokoll erhoben (1033IE/0029), die parallel zur Hauptstudie durchgeführt wurde. Die Patientinnen der Hauptstudie, die mit der Teilnahme an der Untersuchung gemäß dem Lebensqualität-Subprotokoll einverstanden waren, wurden dabei ausschließlich während des Behandlungszeitraums (maximal 5 Jahre) hinsichtlich ihrer Lebensqualität befragt sowie 28 Tage nach Bestätigung des Rezidivs.

Der Kombinationsarm aus Anastrozol und Tamoxifen wurde nach der Durchführung der 33-Monats-Analyse (Datenschnitt 06/2001) auf Empfehlung des unabhängigen Beobachtungskomitees IDMC (independent data monitoring committee) beendet. Grund hierfür war das Fehlen eines Zusatznutzens hinsichtlich der Wirksamkeit oder der Sicherheit des Kombinationsarms im Vergleich zum Tamoxifenarm. Ein Vergleich der 33-Monatsergebnisse des Kombinationsarms mit den 5- beziehungsweise 10-Jahresergebnissen ist aufgrund der wesentlich kürzeren Behandlungs- und Beobachtungszeit nicht adäquat. Daher wird der Kombinationsarm im vorliegenden Bericht nicht weiter berücksichtigt.

Die Studie HEART war eine offene Studie mit dem Hauptziel, die Inzidenz einer Fettlebererkrankung zu untersuchen. Insgesamt wurden 353 Patientinnen im Verhältnis 1:1

entweder einer Behandlung mit Anastrozol (1 mg/Tag) oder mit Tamoxifen (20 mg/Tag) randomisiert zugeteilt. Die geplante Therapiedauer betrug maximal 3 Jahre. Die Behandlung musste allerdings zu einem früheren Zeitpunkt abgebrochen werden, sofern ein Krankheitsrezidiv oder – anders als in der Studie ATAC – eine Fettlebererkrankung, die mithilfe eines bildgebenden Verfahrens festgestellt wurde, auftraten.

Die Studie HEART ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass in der Studie ein Algorithmus für eine Therapiesteuerung verwendet wurde (Abbruch der Therapie wegen einer Fettlebererkrankung), der sich nicht aus dem deutschen Zulassungsstatus für Anastrozol [260] und Tamoxifen [261] ableiten lässt. Darüber hinaus spiegelt es den deutschen Versorgungsalltag nicht wider. So geht aus den Studienunterlagen hervor, dass 34,3 % der Patientinnen des Tamoxifenarms ihre Therapie aufgrund der beschriebenen Protokollvorgaben beenden mussten. Der entsprechende Anteil im Anastrozolarm war im Gegensatz zum Tamoxifenarm dabei bedeutsam geringer und betrug 9,6 %. Als Konsequenz daraus ergaben sich deutlich unterschiedliche Behandlungsdauern in den Studienarmen (mediane Behandlungsdauer 33,6 Monate im Anastrozolarm und 16,8 Monate im Tamoxifenarm). Aus den beschriebenen Gründen wird die Studie HEART im vorliegenden Bericht nicht weiter dargestellt.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

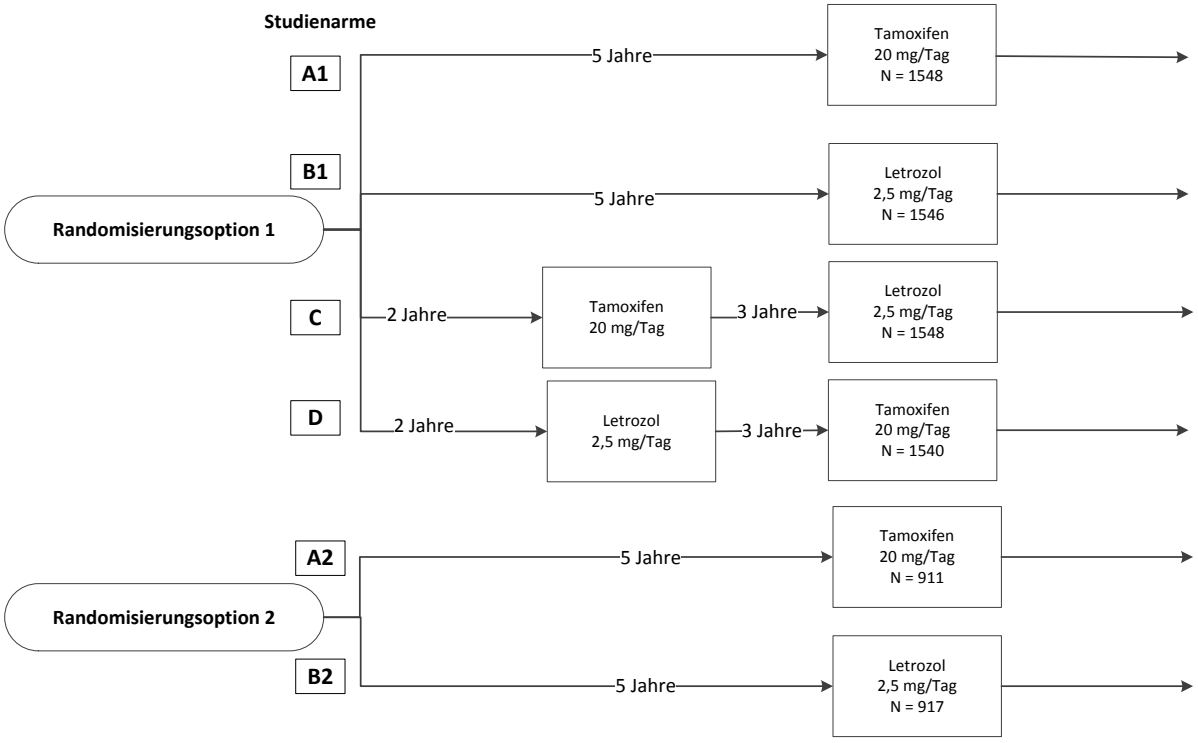
Für den Vergleich von Letrozol mit Tamoxifen wurde die Studie BIG 1-98 eingeschlossen. Es handelt sich um eine multizentrische randomisierte Studie, die weltweit durchgeführt wurde.

Eingeschlossen wurden Frauen in der Postmenopause mit Adenokarzinom, die nach einer operativen Tumorentfernung für eine adjuvante Hormontherapie geeignet und deren Tumore entweder östrogen- und / oder progesteronrezeptorpositiv waren.

Ursprünglich wurde die Studie BIG 1-98 als ein zweiarmiger Vergleich von Letrozol (2,5 mg/Tag) mit Tamoxifen (20 mg/Tag) über einen 5-jährigen Behandlungszeitraum geplant (Beginn der Rekrutierung im März 1998). Im weiteren Studienverlauf wurde dieser Vergleich „Randomisierungsoption 2“ genannt. Im April 1999 wurde die Studie um weitere 4 Studienarme (die sogenannte Randomisierungsoption 1) erweitert und ab diesem Zeitpunkt unter Koordination der Internationalen Arbeitsgruppe BIG (Breast International Group) weitergeführt.

Die Patientinnen der Randomisierungsoption 1 wurden im Verhältnis 1:1:1:1 zu einer der folgenden Gruppen randomisiert: Letrozol 2,5 mg/Tag für 5 Jahre (Monotherapiearm A1), Tamoxifen 20 mg/Tag für 5 Jahre (Monotherapiearm B1), Tamoxifen 20 mg/Tag für 2 Jahre gefolgt von Letrozol 2,5 mg/Tag für 3 Jahre (Sequenztherapiearm C) und Letrozol 2,5 mg/Tag für 2 Jahre gefolgt von Tamoxifen 20 mg/Tag für 3 Jahre (Sequenztherapiearm D). Die Patientinnen der Randomisierungsoption 2 wurden im Verhältnis 1:1 entweder zu Letrozol 2,5 mg/Tag für 5 Jahre (Monotherapiearm A2) oder zu

Tamoxifen 20 mg/Tag für 5 Jahre (Monotherapiearm B2) randomisiert. In Abbildung 3 ist das Studiendesign der Studie BIG 1-98 schematisch dargestellt.



N: Anzahl randomisierter Patientinnen

Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studiendesigns der Studie BIG 1-98

Die Randomisierung erfolgte für beide Optionen stratifiziert nach dem Prüfzentrum und dem Zeitpunkt der Durchführung der adjuvanten und / oder neoadjuvanten Chemotherapie (Stratum 1: Chemotherapie vor der Randomisierung abgeschlossen; Stratum 2: keine Chemotherapie erhalten und geplant; Stratum 3: Beginn der Chemotherapie parallel zur adjuvanten Hormontherapie in der Studie). Sowohl die Patientinnen als auch die Behandler waren bezüglich der zugewiesenen Behandlungsgruppe verblindet.

In der Studie BIG 1-98 wurde das krankheitsfreie Überleben als primärer Endpunkt erhoben. Weitere untersuchte patientenrelevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse.

Die Dauer der Therapie in allen Therapiearmen wurde auf 5 Jahre oder bis zum Auftreten eines Rezidivs festgelegt, darüber hinaus konnte die Behandlung nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch jederzeit abgebrochen werden.

Gemäß Angaben des Amendments 5 zum Studienprotokoll (April 2005) wurden die Tamoxifen-Monotherapiearme der Studie entblindet. Den Patientinnen, die bereits seit 2,5 bis 4,5 Jahren mit Tamoxifen behandelt wurden und noch kein Krankheitsrezidiv hatten, wurde

die Möglichkeit gegeben, zu einer Letrozolbehandlung beziehungsweise zur Behandlung mit anderen Aromatasehemmern zu wechseln. Patientinnen, die seit 4,5 bis 5 Jahren mit Tamoxifen ohne aufgetretenes Krankheitsrezidiv behandelt wurden, wurde die Möglichkeit gegeben, Letrozol im Rahmen einer erweiterten adjuvanten Therapie zu erhalten.

Die Daten aller Patientinnen flossen auch nach dem Abschluss beziehungsweise Wechsel der Therapie in die Auswertung des Gesamtüberlebens sowie der Frakturen ein. Die Erhebung dieser Endpunkte sollte bis zum Tod der Patientinnen erfolgen und war zum Zeitpunkt der Berichtserstellung nicht abgeschlossen. Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte ausschließlich bis zum Behandlungsende, die Angaben zu schweren unerwünschten Ereignissen wurden 14 Tage nach dem Abschluss der Behandlung dokumentiert.

Der Vergleich von Letrozol mit Tamoxifen als 5-jährige adjuvante Therapie wurde in der Studie BIG 1-98 für unterschiedliche Patientenpopulationen anhand der beiden folgenden vordefinierten Analysen durchgeführt:

- Primary-Core-Analyse: Die Population dieser Analyse setzte sich zusammen aus Patientinnen aller Behandlungsarme der Randomisierungsoptionen 1 und 2, die zu Studienbeginn einer Behandlung mit Letrozol oder mit Tamoxifen randomisiert zugeteilt wurden (Daten der 4 Monotherapiearme A1, A2, B1 und B2), sowie den Patientinnen aus den 2 Sequenztherapiearmen C und D (wobei lediglich die Daten unter der zuerst erhaltenen Therapie in die Auswertung eingingen und damit nur die Daten der ersten 2 Jahre). Insgesamt waren 4003 Patientinnen in den Letrozolarmen der Primary-Core-Analyse und 4007 Patientinnen in den Tamoxifenarmen eingeschlossen. In die Auswertung sind die Ergebnisse bis zum Zeitpunkt 30 Tage nach dem Wechsel der Sequenztherapie (Sequenztherapiearme C und D) sowie 30 Tage Nachbeobachtung (Monotherapiearme A1, A2, B1 und B2) eingegangen.
- Analyse der Monotherapiearme (im Folgenden als MAA-Analyse bezeichnet): Die Population dieser Analyse setzt sich zusammen aus den Patientinnen der Monotherapiearme beider Randomisierungsoptionen. Dies entsprach 2463 randomisierten Patientinnen in den Letrozolarmen (A1 und A2) und 2459 randomisierten Patientinnen in den Tamoxifenarmen (B1 und B2).

Beide Analysen sind grundsätzlich geeignet, Aussagen zum Nutzen bzw. Zusatznutzen oder Schaden von Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen zu treffen. Unter Berücksichtigung der studien- und endpunktspezifischen Aspekte (wie z. B. Cross-over, Erhebungszeitraum, Dauer der Beobachtung) wurde entschieden, auf Basis welcher Analyse (Population der Primary-Core-Analyse oder der MAA-Analyse) aussagekräftigere Aussagen zu dem jeweiligen Endpunkt getroffen werden können.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Bei der Studie FACE handelt es sich um eine offene Studie, die in mehreren Zentren weltweit durchgeführt wurde. Von ursprünglich 4172 randomisierten Patientinnen wurden 2

fälschlicherweise randomisiert und ausgeschlossen. Von den verbleibenden 4170 Patientinnen wurden 34 Patientinnen ausgeschlossen, bei denen bereits die Baseline-Werte vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung erhoben worden waren, sodass in den Behandlungsgruppen 2061 (Letrozol) und 2075 (Anastrozol) Patientinnen eingeschlossen wurden.

In die Studie wurden Patientinnen nach einer Brustoperation mit histologisch bestätigtem, operablem, invasivem, nodal positivem Mammakarzinom der Stadien IIA bis IIIC (nach den Kriterien des AJCC, 6. Edition) eingeschlossen. Die Studie schloss ausschließlich Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus ein. Eine gegebenenfalls durchgeführte adjuvante Chemotherapie sollte vor dem Studieneinschluss abgeschlossen worden sein.

Die Studie FACE war eine 2-armige Studie. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert: Letrozol (2,5 mg/Tag) oder Anastrozol (1 mg/Tag). Ausschließlich die Mitarbeiter des klinischen und statistischen Teams des Herstellers waren bezüglich der zugewiesenen Behandlungsgruppe verblindet. Es erfolgte eine stratifizierte Randomisierung hinsichtlich folgender Faktoren: nodaler Status (nach Anzahl der befallenen Lymphknoten [1 bis 3 oder ≥ 4]) und HER 2-Status (positiv oder negativ).

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie FACE das krankheitsfreie Überleben erhoben. Weitere untersuchte patientenrelevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie unerwünschte Ereignisse.

Die Dauer der gesamten adjuvanten Therapie in der Studie FACE wurde auf 5 Jahre oder bis zum Auftreten eines Rezidivs festgelegt. Hieran anschließen sollte eine Nachbeobachtungszeit für das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bis zu dem Zeitpunkt, zu dem in der Studie 959 Patientinnen eine Krankheitsprogression hatten. Im Protokoll zur Studie wurde dieser Zeitpunkt auf März 2013 geschätzt. Basierend auf den beobachteten Ereignisraten war gemäß den Angaben in den Studienunterlagen jedoch absehbar, dass dieser Zeitpunkt erst im Jahr 2022 erreicht sein wird. Daher wurde entschieden, die Studie im September 2014 bei einer Anzahl von 709 Patientinnen mit einer Krankheitsprogression zu beenden und die finale Analyse durchzuführen.

Studienpopulationen

In Tabelle 25 bis Tabelle 28 sind die Angaben zum jeweils untersuchten Patientinnenkollektiv der eingeschlossenen Studien dargestellt. Tabelle 29 enthält eine Übersicht zu erlaubten und nicht erlaubten Begleitbehandlungen.

Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulation (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Alter (Jahre) MW (SD)	Ethnie n (%)				Vorbehandlung n (%)		Therapie-abbrecher n (%)
			Kaukasisch / Weiß	Asiatisch	Afro-amerikanisch	Andere und / oder unbekannt	RT	CT	
Anastrozol vs. Tamoxifen									
ATAC									
Anastrozol	*3125*	*64 (9,0)*	*3005 (96,2)*	*20 (0,6)*	*37 (1,2)[b]*	*63 (2,0)[c]*	*1980 (63,4)*	*698 (22,3)*	*943 (30,5)*
Tamoxifen	*3116*	*64 (9,0)*	*2997 (96,2)*	*17 (0,5)*	*44 (1,4)[b]*	*58 (1,9)*	*1947 (62,5)*	*647 (20,8)*	*1079 (34,9)*
Letrozol vs. Tamoxifen									
BIG 1-98									
Primary-Core-Analyse[d]									
Letrozol	*4003*	*61 (38–89)[c, e]*	*3900 (97,4)[c]*	k. A.	k. A.	*75 (1,9)[c]*	*2872 (71,7)[c]*	*949 (23,7)[c]*	k. A.[f]
Tamoxifen	*4007*	*61 (39–90)[c, e]*	*3912 (97,6)[c]*	k. A.	k. A.	*72 (1,8)[c]*	*2873 (71,7)[c]*	*955 (23,8)[c]*	k. A.[f]
Monotherapie-Analyse[g]									
Letrozol	*2463*	*62 (38–88)[c, e]*	*2403 (97,6)[c]*	k. A.	k. A.	*41 (1,7)[c]*	*1694 (68,8)[c]*	*579 (23,5)[c]*	*621 (25,2)*
Tamoxifen	*2459*	*61 (39–88)[c, e]*	*2414 (98,2)[c]*	k. A.	k. A.	*33 (1,3)[c]*	*1679 (68,3)[c]*	*584 (23,7)[c]*	*688 (28,0)*
Letrozol vs. Anastrozol									
FACE									
Letrozol	*2061*	*63 (8,5)*	1775 (86,1)	204 (9,9)	26 (1,3)	*56 (2,7)[c]*	*656 (31,6)*	*1407 (68,3)*	744 (36,1)[c]
Anastrozol	*2075*	*63 (8,5)*	1799 (86,7)	196 (9,4)	32 (1,5)	*48 (2,3)[c]*	*621 (29,9)*	*1392 (67,1)*	790 (38,1)[c]

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulation (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: bezieht sich auf die Gruppe Schwarz / Afrokaribisch
c: eigene Berechnung
d: Eingeschlossen sind die Patientinnen aus allen Behandlungsarmen der Randomisierungsoptionen 1 und 2, die zu Studienbeginn einer Behandlung mit Letrozol oder mit Tamoxifen randomisiert zugeteilt wurden.
e: Median (Minimum, Maximum)
f: Angaben aus der Publikation zum relevanten Datenschnitt 12.11.2004 sind nicht verfügbar.
g: Eingeschlossen sind die Monotherapiearme der Randomisierungsoptionen 1 und 2.
CT: Chemotherapie; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; RT: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulation – Klassifikation nach UICC (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Klassifikation nach UICC					
		Tumorgröße			Nodalstatus		
		T1–T3	T4	Sonstige[b]	N0	N1–N3	Sonstige[b]
		n (%)			n (%)		
Anastrozol vs. Tamoxifen							
ATAC							
Anastrozol	*3125*	*3099 (99,2)[c]*	-	*26 (0,8)*	*1881 (60,2)*	*1091 (34,9)*	*153 (4,9)*
Tamoxifen	*3116*	*3094 (99,3)[c]*	-	*22 (0,7)*	*1918 (61,6)*	*1047 (33,6)*	*151 (4,8)*
Letrozol vs. Tamoxifen							
BIG 1-98							
Primary-Core-Analyse[d]							
Letrozol	*4003*	*3948 (98,6)[c]*	*34 (0,8)*	*21 (0,5)[c]*	*2299 (57,4)[c]*	*1660 (41,5)[c]*	*3 (0,1)[c]*
Tamoxifen	*4007*	*3960 (98,8)[c]*	*35 (0,9)*	*12 (0,3)[c]*	*2303 (57,5)[c]*	*1651 (41,2)[c]*	*8 (0,2)[c]*
Monotherapie-Analyse[e]							
Letrozol	*2463*	*2427 (98,5)[c]*	*24 (1,0)*	*12 (0,5)[c]*	*1379 (56,0)[c]*	*1050 (42,6)[c]*	*2 (0,1[c])*
Tamoxifen	*2459*	*2420 (98,4)[c]*	30 (1,2)	9 (0,4)[c]	*1409 (57,3)[c]*	*1016 (41,3)[c]*	*6 (0,2)[c]*
Letrozol vs. Anastrozol							
FACE							
Letrozol	*2061*	*2017 (97,9)*	*33 (1,6)*	*1 (0,0)*	*2 (0,12)*	*1485 (72,1)*	*574 (27,9)[c]*
Anastrozol	*2075*	*2022 (97,4)*	*40 (1,9)*	*0 (0,0)*	*3 (0,1))*	*1471 (70,9)*	*601 (29,0)[c]*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Die Kategorie Sonstige beinhaltet: nicht berichtet, nicht verfügbar, unbekannt, nicht untersucht
c: eigene Berechnung
d: Eingeschlossen sind die Patientinnen aus allen Behandlungsarmen der Randomisierungsoptionen 1 und 2, die zu Studienbeginn einer Behandlung mit Letrozol oder mit Tamoxifen randomisiert zugeteilt wurden.
e: Eingeschlossen sind die Monotherapiearme der Randomisierungsoptionen 1 und 2.
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; UICC: Union Internationale contre le Cancer (Klassifikation zur Stadieneinteilung von malignen Tumoren); vs.: versus

Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulation – histologischer Grad (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Tumorgrad				
		G1	G2	G3	G4	Sonstige[b]
				n (%)		
Anastrozol vs. Tamoxifen						
ATAC						
Anastrozol	*3125*	*651 (20,8)*	*1464 (46,8)*	*739 (23,6)[c]*		*271 (8,7)[d]*
Tamoxifen	*3116*	*638 (20,5)*	*1488 (47,8)*	*727 (23,3)[c]*		*263 (8,4)[d]*
Letrozol vs. Tamoxifen						
BIG 1-98						
Primary-Core-Analyse[e]						
Letrozol	*4003*			k. A.		
Tamoxifen	*4007*			k. A.		
Monotherapie-Analyse[f]						
Letrozol	*2463*			k. A.		
Tamoxifen	*2459*			k. A.		
Letrozol vs. Anastrozol						
FACE						
Letrozol	*2061*			k. A.		
Tamoxifen	*2075*			k. A.		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Die Kategorie Sonstige beinhaltet: unbekannt, nicht berichtet und / oder nicht erhoben
c: nur zusammengefasste Angaben zu den Graden G3 und G4 verfügbar
d: eigene Berechnung
e: Eingeschlossen sind die Patientinnen aus allen Behandlungsarmen der Randomisierungsoptionen 1 und 2, die zu Studienbeginn einer Behandlung mit Letrozol oder mit Tamoxifen randomisiert zugeteilt wurden.
f: Eingeschlossen sind die Monotherapiearme der Randomisierungsoptionen 1 und 2.

G1: gut differenziert; G2: mäßig differenziert; G3: schlecht differenziert; G4: undifferenziert; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen

Tabelle 28: Charakterisierung der Studienpopulation – HR-Status (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Hormonrezeptorstatus				HER2-Status positiv
		ER+ und PgR+	ER+ oder PgR+[b]	ER- und PgR-	Unbekannt	
		n (%)				
Anastrozol vs. Tamoxifen						
ATAC						
Anastrozol	*3125*	*1930 (61,8)*	*688 (22,0)[c]*	*233 (7,5)*	*274 (8,8)*	*k. A.*
Tamoxifen	*3116*	*1904 (61,1)*	*694 (22,3)[c]*	*250 (8,0)*	*268 (8,6)*	
Letrozol vs. Tamoxifen						
BIG 1-98						
Primary-Core-Analyse[d]						
Letrozol	*4003*	*2543 (63,5)[c]*	*1448 (36,2)[c]*	*9 (0,2)[c]*	*2 (0,2)*	*k. A.*
Tamoxifen	*4007*	*2514 (62,7)[c]*	*1484 (37,0)[c]*	*6 (0,1)[c]*	*2 (0,0)[c]*	
Monotherapie-Analyse[e]						
Letrozol	*2463*	*1527 (62,0)[c]*	*928 (37,7)[c]*	*5 (0,2[c])*	*2 (0,2)[c]*	*k. A.*
Tamoxifen	*2459*	*1497 (60,9)[c]*	*955 (38,8)[c]*	*5 (0,2)[c]*	*1 (< 0,1)[c]*	
Letrozol vs. Anastrozol						
FACE						
Letrozol	*2061*	*1612 (78,2)*	*448 (21,7)[c]*	*0 (0,0)*	*1 (0,0)[c]*	*235 (11,4)*
Anastrozol	*2075*	*1627 (78,4)*	*447 (21,5)[c]*	*1 (0,0)*	*0 (0,0)[c]*	*239 (11,5)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Schließt auch Patientinnen ein, bei denen einer der beiden Hormonrezeptorstatus (ER oder PgR) unbekannt ist.
c: eigene Berechnung
d: Eingeschlossen sind die Patientinnen aus allen Behandlungsarmen der Randomisierungsoptionen 1 und 2, die zu Studienbeginn einer Behandlung mit Letrozol oder mit Tamoxifen randomisiert zugeteilt wurden.
e: Eingeschlossen sind die Monotherapiearme der Randomisierungsoptionen 1 und 2.
ER: Östrogenrezeptor; ER+: östrogenrezeptorpositiv; ER-: östrogenrezeptornegativ; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptorstatus; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; PgR: Progesteronrezeptor; PgR+: progesteronrezeptorpositiv; PgR-: progesteronrezeptornegativ; vs.: versus

Tabelle 29: Charakterisierung der Begleitbehandlung in den eingeschlossenen Studien (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Vergleich Studie Gruppe	Erlaubte Begleitbehandlungen	Nicht erlaubte Begleitbehandlungen
Anastrozol vs. Tamoxifen		
ATAC Anastrozol Tamoxifen	*Gabe von Progesteron bei schwerwiegenden menopausalen Symptomen für 3 – 6 Monate. Falls keine Besserung erzielt werden konnte, Gabe von HRT oder Östrogencreme.* *andere Arzneimittel, deren Gabe nach Ansicht des Arztes aus Gründen der Sicherheit oder des Wohlbefindens notwendig ist*	*andere Arzneimittel mit Wirkung auf den Hormonstatus oder die ein Krankheitsrezidiv verhindern*
Letrozol vs. Tamoxifen		
BIG 1-98 Letrozol Tamoxifen	*Behandlung mit Bisphosphonaten oder lipidsenkenden Arzneimitteln, Chemotherapie*[a]	*Arzneimittel mit Wirkung auf den Hormonstatus oder die ein Krankheitsrezidiv verhindern*
Letrozol vs. Anastrozol		
FACE Letrozol Anastrozol	*Behandlung mit Bisphosphonaten, Teriparatid, Calcitonin, Miacalcin; lipidsenkende Arzneimittel, adjuvante Krebstherapie mit Trastuzumab*	*Arzneimittel mit Wirkung auf den Hormonstatus oder die ein Krankheitsrezidiv verhindern*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.
a: Chemotherapie war nur bei Patientinnen erlaubt, die bei der Randomisierung dem Stratum 3 (Beginn der Chemotherapie gleichzeitig mit der Studienmedikation) zugeordnet wurden.
HRT: Hormonersatztherapie; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Die Charakteristika der Patientinnen der Studie ATAC waren zwischen den Studienarmen ausgewogen. Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei ca. 64 Jahren. In beiden Behandlungsgruppen hatten ca. 21 % der Patientinnen eine Chemotherapie und ca. 63 % eine Radiotherapie als Vorbehandlung im Rahmen einer adjuvanten Behandlung erhalten.

Für beinahe 100 % der Patientinnen war berichtet, dass die Größe des Tumors der Klassifikation T1-T3 nach UICC entsprach. Bei ca. 60 % der Frauen waren die Lymphknoten nicht betroffen (N0), die weiteren Patientinnen hatten den Nodalstatus N1-N3. Der überwiegende Anteil der Patientinnen (über 67 %) wies einen gut differenzierten (G1) oder mäßig differenzierten Tumor (G2) auf. Die Anzahl der Patientinnen, die die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten, unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Therapiearmen und lag nach 5 Jahren Behandlung bei ca. 30 % (Anastrozolarm) beziehungsweise 35 % (Tamoxifenarm).

Hinsichtlich der Begleitbehandlungen bestanden in der Studie keine bedeutsamen Einschränkungen (Tabelle 29).

Für die vorliegende Bewertung ist aus dieser Studie lediglich die Teilpopulation der Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptor relevant (Zulassungsvoraussetzung für Anastrozol bei frühem Brustkrebs). Auswertungen beschränkt auf diese Teilpopulation lagen ausschließlich für das Gesamtüberleben und das DFS vor. Für die anderen patientenrelevanten Endpunkte lagen solche Auswertungen nicht vor. In der ATAC-Studie entsprachen allerdings über 80 % der eingeschlossenen Patientinnen der relevanten Teilpopulation (mindestens 83,5 %). Somit war eine Bewertung für diese Endpunkte auf Grundlage der Gesamtpopulation möglich. Angaben zum HER2-Status der Patientinnen lagen im Studienbericht nicht vor.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Die Charakteristika der Patientinnen der Studie BIG 1-98 waren für die beiden Auswertungspopulationen (Primary-Core-Analyse oder MAA-Analyse) ausgewogen. Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei ca. 60 Jahren. Etwas weniger als 25 % der Patientinnen haben vor dem Studieneinschluss bereits eine Chemotherapie erhalten und ca. 70 % der Patientinnen eine radiotherapeutische Behandlung.

Beinahe 100 % der untersuchten Frauen wiesen einen positiven Hormonrezeptorstatus auf, ca. 60 % der Tumore waren dabei sowohl östrogen- als auch progesteronrezeptorpositiv. Angaben zum HER2-Status der Patientinnen lagen im Studienbericht nicht vor.

Bei etwa 99 % der Patientinnen entsprach die Tumorgröße der Stadieneinteilung T1-T3 nach UICC. Knapp unter 60 % der eingeschlossenen Frauen hatten keinen Lymphknotenbefall (N0). Angaben zum histologischen Differenzierungsgrad lagen in den Studienunterlagen und -veröffentlichungen nicht vor. Die Anzahl der Patientinnen der MAA-Analyse, die die Therapie vorzeitig abgebrochen haben, unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Therapiearmen und lag zum Zeitpunkt der finalen Analyse der Studie bei 25 bis 28 %. Entsprechende Angaben für die Patientinnen der Primary-Core-Analyse lagen ausschließlich zum Zeitpunkt der finalen Analyse vor und betrugen 23,1 % im Letrozolarm und 26,1 % im Tamoxifenarm.

Hinsichtlich der Begleitbehandlungen bestanden in der Studie keine bedeutsamen Einschränkungen (Tabelle 29).

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Die Charakteristika der Patientinnen der Studie FACE waren ausgewogen. Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei 63 Jahren. Knapp 70 % der Patientinnen hatten vor dem Studieneinschluss bereits eine Chemotherapie erhalten und ca. 30 % der Patientinnen hatten eine radiotherapeutische Behandlung erhalten.

Beinahe 100 % der untersuchten Frauen wiesen einen positiven Hormonrezeptorstatus auf, ca. 80 % der Tumoren waren dabei sowohl östrogen- als auch progesteronrezeptorpositiv. Bei ca. 11 % der Patientinnen lag ein positiver HER2-Status vor. Bei etwa 97 % der Patientinnen entsprach die Tumorgröße der Stadieneinteilung T1-T3 nach UICC. Bei ca. 70 % der eingeschlossenen Frauen lag ein Nodalstadium von N1 bis N3 vor. Angaben zum histologischen Differenzierungsgrad lagen in den Studienunterlagen nicht vor. Die Anzahl der Patientinnen, die die Therapie vorzeitig abgebrochen haben, unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Therapiearmen und lag bei 36 bis 38 %.

Hinsichtlich der Begleitbehandlungen bestanden in der Studie keine bedeutsamen Einschränkungen (Tabelle 29).

Angaben zum Verlauf der eingeschlossenen Studien

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen (Studie ATAC)

Im Verlauf der Studie ATAC wurden insgesamt 8 Analysen durchgeführt:

- 4 im Protokoll präspezifizierte Analysen: Interimsanalyse (23.06.2000), 33-Monats-Analyse (29.06.2001), 5-Jahres-Analyse (31.03.2004) und 10-Jahres-Analyse (31.03.2009),
- 3 zusätzliche Analysen, die auf Anfrage von den Zulassungsbehörden oder dem Projektsteuerungsausschuss (Steering Committee) durchgeführt wurden: zweite Sicherheitsanalyse (25.01.2002), zweite Wirksamkeitsanalyse (28.06.2002) und Update-Analyse (31.03.2007),
- eine Auswertung des Subprotokolls zur Lebensqualität über den Zeitraum 5 Jahre vom Studienbeginn (24.02.2005).

Von den für die Studie ATAC vorliegenden Datenschnitten lieferte die 10-Jahres-Analyse (Datenschnitt 31.03.2009) aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die aussagekräftigsten Ergebnisse. Sofern die Ergebnisse aus der 10-Jahres-Analyse nicht verfügbar waren, wurden die Ergebnisse des Datenschnitts der 5-Jahres-Analyse herangezogen, die ebenfalls als verwertbar angesehen wurden (Datenschnitt 31.03.2004). Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität war eine Bewertung ausschließlich anhand der Angaben nach 2 Jahren Therapie möglich, da bei der Analyse nach 5 Jahren über 30 % der Daten nicht in die Auswertung des Herstellers eingegangen sind (siehe Abschnitt 5.2.1.2.2).

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen (Studie BIG 1-98)

Im Laufe der Studie BIG 1-98 wurden wie bei der ATAC-Studie ebenfalls mehrere Analysen durchgeführt:

- erste und zweite Interimsanalyse der Population, die zusammen die Primary-Core-Analyse bilden (im Jahr 2002 und 2003)

- insgesamt 3 sogenannte „Second-Primary-Analysen“ der Population, die zusammen die MAA-Analyse bilden (im Jahr 2005, 2006 und 2007). Es ist unklar, ob in diese Analysen auch Ergebnisse der Primary-Core-Analyse eingingen.
- im Protokoll vordefinierte finale Analyse (09.07.2010)
- eine Update-Analyse (Angaben zum Zeitpunkt liegen nicht vor)

Für die Population der Primary-Core-Analyse wurde ausschließlich auf den Datenschnitt 12.11.2004 zurückgegriffen, nach dessen Auswertung das Cross-over der Patientinnen des Tamoxifenarms (in den Letrozolarm beziehungsweise zur Behandlung mit anderen Aromatasehemmern) eingeführt wurde. Die Primary-Core-Analyse wurde zwar zusätzlich zu einem späteren Zeitpunkt im Studienverlauf ausgewertet, diese Analysen wurden allerdings nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Der Grund dafür ist, dass eine Analyse der Monotherapiearme (MAA-Analyse) über eine mediane Beobachtungsdauer von 96 Monaten vorlag. Diese umfasste einen vergleichsweise längeren Zeitraum als die zusätzliche PCA-Analyse (mediane Beobachtungsdauer 77 Monate). Die MAA-Analyse war daher für die Bewertung der Upfronttherapie mit Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen zu einem späteren Zeitpunkt aussagekräftiger.

Für die Population der MAA-Analyse erfolgte die Betrachtung des Endpunkts Gesamtüberleben sowie des Endpunkts Frakturen (während der gesamten Beobachtungszeit) anhand der Ergebnisse der Second-Primary-Analyse (Datenschnitt März 2006) – sofern geeignete Daten vorlagen. Zu diesem Zeitpunkt war das Cross-over der Tamoxifenarme zwar bereits implementiert (April 2005 mit Amendment 5), die Dauer der Therapie nach dem Cross-over war allerdings im Vergleich zu den späteren Datenschnitten am kürzesten. Die Betrachtung dieser beiden Endpunkte anhand der späteren Datenschnitte erfolgte wie im Abschnitt 4.4.1 dargestellt.

Die Beurteilung weiterer Endpunkte, die ausschließlich während der Studienbehandlung dokumentiert wurden (UE CTCAE-Grade 3 und 4) oder kurz danach (SUE), war anhand des längstmöglichen Zeitraums der Update-Analyse möglich, sofern geeignete Daten vorlagen. Wenn die Ergebnisse aus der Update-Analyse nicht verfügbar waren, wurde auf den Datenschnitt der finalen Analyse zurückgegriffen.

Die Beobachtung der Daten zum Gesamtüberleben und zu den Frakturen war insgesamt in beiden Studien ATAC und BIG 1-98 zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Berichts noch nicht abgeschlossen.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Für die Studie FACE war ursprünglich eine Dauer der gesamten adjuvanten Behandlung von 5 Jahren oder bis zum Auftreten eines Rezidivs festgelegt. Hieran anschließen sollte sich eine Nachbeobachtungszeit bis zu dem Zeitpunkt, zu dem in der Studie 959 Patientinnen eine Krankheitsprogression hatten. Da die Rate der bestätigten Patientinnen mit Krankheits-

progression geringer war als bei der Studienplanung angenommen, wurde die Studie vorzeitig vom Hersteller beendet und die finale Analyse durchgeführt (Datum: 13.02.2015).

Tabelle 30 zeigt zusammenfassend die Angaben zum Verlauf der in der Bewertung betrachteten Datenschnitte. Eine endpunktspezifische Übersicht über die Datenschnitte, die für die Bewertung herangezogen wurden, findet sich in den Tabellen zum Verzerrungspotenzial in den nachfolgenden Abschnitten (Tabelle 32, Tabelle 38, Tabelle 40 und Tabelle 42).

Tabelle 30: Angaben zu den Auswertungszeitpunkten und zu den Beobachtungsdauern (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**Beobachtungsdauer[a] [Monate]** **Median (Min, Max)**	**Behandlungsdauer [Monate]** **Median (Min, Max)**
Anastrozol vs. Tamoxifen		
ATAC		
Datenschnitt 31.03.2004 (5-Jahres-Analyse)		
Anastrozol	*68,0 (< 1, 92,0)*	*59,8 (< 1, 77,8)*
Tamoxifen	*68,0 (< 1, 92,6)*	*59,6 (< 1, 82,7)*
Datenschnitt 31.03.2009 (10-Jahres-Analyse)		
Anastrozol	*117,2 (< 1, 145,0)*	*59,8 (< 1, 77,8)*
Tamoxifen	*116,7 (< 1, 142,3)*	*59,6 (< 1, 82,7)*
Letrozol vs. Tamoxifen		
BIG 1-98		
Datenschnitt 12.11.2004 (Primary-Core-Analyse)[b]		
Letrozol	25,8 (k. A.)[c]	k. A.
Tamoxifen		k. A.
Datenschnitt März 2006 (Second-Primary-Analyse)[d]		
Letrozol	51 (k. A.)[c]	k. A.
Tamoxifen		k. A.
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)[d]		
Letrozol	*95,9 (0,1, 144,2)*	*60 (0,1, 67,9)*
Tamoxifen	*95,0 (1,8, 142,9)*	*59,9 (0,1, 67,6)*
Update-Analyse[d, e]		
Letrozol	104,4 (< 1, 148,8)[c, f]	k. A.
Tamoxifen		k. A.
Letrozol vs. Anastrozol		
FACE		
Datenschnitt 13.02.2015 (finale Analyse)		
Letrozol	64,9 (0,0, 96,7)	59,8 (0,0, 67,4)
Anastrozol	64,3 (0,0, 90,0)	59,8 (0,2, 65,5)

a: Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben
b: Eingeschlossen sind die Patientinnen aus allen Behandlungsarmen der Randomisierungsoptionen 1 und 2, die zu Studienbeginn einer Behandlung mit Letrozol oder mit Tamoxifen randomisiert zugeteilt wurden.
c: Mediane Beobachtungszeit wird in den Studienunterlagen für beide Studienarme gemeinsam berichtet.
d: Eingeschlossen sind die Monotherapiearme der Randomisierungsoptionen 1 und 2.
e: Angaben zum Datum des Datenschnitts liegen nicht vor.
f: eigene Berechnung
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; vs.: versus

5.2.1.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 31 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für den Vergleich von Anastrozol mit Tamoxifen (Studie ATAC) und Letrozol mit Tamoxifen (Studie BIG 1-98).

Für die Bewertung von Anastrozol und Letrozol jeweils gegenüber Tamoxifen und den Direktvergleich Letrozol mit Anastrozol lag jeweils nur eine Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer einzigen Studie gestellt werden, sind für die Studien ATAC, BIG 1-98 und FACE nicht erfüllt [27]. Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise – z. B. auf einen Zusatznutzen – abgeleitet werden.

Tabelle 31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Anastrozol vs. Tamoxifen							
ATAC	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Letrozol vs. Tamoxifen							
BIG 1-98	ja	ja	nein[a, b]	nein[a, b]	ja	ja	niedrig
Letrozol vs. Anastrozol							
FACE	ja	ja	nein[c]	nein[c]	ja	ja	niedrig

a: Gemäß den Angaben des Amendments 5 zum Protokoll (04/2005) wurden die Tamoxifenarme der Studie entblindet.
b: Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen wurden bis zum Datenschnitt der finalen Analyse (09.07.2010) 2052 Randomisierungsnummern gebrochen, davon 2000 nicht infolge einer unmittelbaren Notsituation. Es ist unklar, wie viele Patientinnen des relevanten Vergleichs davon betroffen waren.
c: Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen waren ausschließlich die Mitarbeiter des klinischen und statistischen Teams des Herstellers bezüglich der zugewiesenen Behandlungsgruppe verblindet.
vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Für die Studie ATAC wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Für die Studie BIG 1-98 wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Für die Studie FACE wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

5.2.1.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

5.2.1.2.1 Gesamtüberleben

In den 3 eingeschlossenen Studien wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt untersucht.

5.2.1.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Tabelle 32 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf Endpunktebene bezogen auf die für die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Tabelle 32: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Gesamtüberleben – Upfronttherapie

Vergleich Studie Datenschnitt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Anastrozol vs. Tamoxifen						
ATAC						
Datenschnitt 31.03.2009 (10-Jahres-Analyse)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Letrozol vs. Tamoxifen						
BIG 1-98						
Datenschnitt 12.11.2004 (Primary-Core-Analyse)	niedrig	unklar[b]	ja	ja	ja	niedrig
Datenschnitt März 2006 (Second-Primary-Analyse) und Update-Analyse[a]	niedrig	nein[b, c]	ja	ja	nein[d]	hoch[e]
Letrozol vs. Anastrozol						
FACE						
Datenschnitt 13.02.2015 (finale Analyse)	niedrig	nein[f]	ja	ja	ja	niedrig

a: Angaben zum Datum des Datenschnitts liegen nicht vor
b: Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen wurden bis zum Datenschnitt der finalen Analyse (09.07.2010) 2052 Randomisierungsnummern gebrochen, davon 2000 nicht infolge einer unmittelbaren Notsituation. Es ist unklar, wie viele Patientinnen des relevanten Vergleichs davon betroffen waren.
c: Gemäß den Angaben des Amendments 5 zum Protokoll (04/2005) wurden die Tamoxifenarme der Studie entblindet.
d: Nach Entblindung konnten Patientinnen des Tamoxifenarms zu einer Behandlung mit Letrozol beziehungsweise anderen Aromatasehemmern wechseln. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse haben bspw. 25,7 % der Patientinnen unter Tamoxifen die Behandlung gewechselt.
e: hohes Verzerrungspotenzial maßgeblich wegen der Möglichkeit des Therapiewechsels nach Entblindung
f: Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen waren ausschließlich die Mitarbeiter des klinischen und statistischen Teams des Herstellers bezüglich der zugewiesenen Behandlungsgruppe verblindet.
ITT: Intention to treat; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Für die Studie ATAC, die Anastrozol mit Tamoxifen verglich, wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Für die Studie BIG 1-98 unterschied sich die Bewertung des Verzerrungspotenzials zwischen den unterschiedlichen Datenschnitten. Für den Datenschnitt vom 12.11.2004, der in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Untersuchung der Population der Primary-Core-Analyse herangezogen wurde, wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial attestiert. Für die Datenschnitte, die zur Bewertung der Monotherapiearme herangezogen wurden, wurde von

einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotenzial war dabei die Möglichkeit der Patientinnen der Tamoxifenarme, nach der Entblindung dieser Studienarme in die offene Behandlung mit Letrozol oder anderen Aromatasehemmern zu wechseln. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse hatten etwa 25,7 % der Patientinnen ihre Behandlung entsprechend geändert. Das Cross-over von Patientinnen der Tamoxifenarme kann einen bedeutsamen Einfluss auf die Effektschätzer des Gesamtüberlebens haben, da in die Auswertung dieses Endpunkts auch Informationen nach dem Therapiewechsel eingegangen sind. Dies führt jedoch nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt, da eine Überschätzung des Effekts von Letrozol unwahrscheinlich erscheint.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Für die Studie FACE, die Letrozol mit Anastrozol verglich, wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

5.2.1.2.1.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben

In Tabelle 33 sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben finden sich in Anhang F.

Tabelle 33: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**Todesfälle n (%)**	**Mediane Beobachtungszeit**[b] **Monate (Min, Max)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Anastrozol vs. Tamoxifen					
ATAC					
Datenschnitt 31.03.2004 (5-Jahres-Analyse)					
Anastrozol	*2618*[c]	*296 (11,3)*	*68,0 (< 1, 92,0)*	*0,97 [0,83; 1,14]*	*0,734*
Tamoxifen	*2598*[c]	*301 (11,6)*	*68,0 (< 1, 92,6)*		
Datenschnitt 31.03.2009 (10-Jahres-Analyse)					
Anastrozol	*2618*[c]	*563 (21,5)*	*117,2 (< 1, 145,0)*	*0,95 [0,84; 1,06]*	*0,347*
Tamoxifen	*2598*[c]	*586 (22,6)*	*116,7 (< 1, 142,3)*		
Letrozol vs. Tamoxifen					
BIG 1-98					
Datenschnitt 12.11.2004[d] (Primary-Core-Analyse)					
Letrozol	4003	166 (4,1)	25,8[e] (k. A.)	0,86 [0,70; 1,06]	0,16
Tamoxifen	4007	192 (4,8)			
Datenschnitt März 2006[f, g] (Second-Primary-Analyse)					
Letrozol	2463	194 (7,9)	51[e] (k. A.)	0,91 [0,75; 1,11]	0,35
Tamoxifen	2459	211 (8,6)			
Datenschnitt 09.07.2010[f] (Finale Analyse)					
unzensiert[h]					
Letrozol	*2463*	*393 (16,0*[i]*)*	*95,9 (0,1, 144,2)*	*0,89 [0,77; 1,02]*[j]	*0,085*
Tamoxifen	*2459*	*436 (17,7*[i]*)*	*95,0 (1,8, 142,9)*		
zensiert[k]					
Letrozol	*2463*	*393 (16,0*[i]*)*	*95,9 (0,1, 144,2)*	*0,81 [0,70; 0,93]*[j]	k. A.
Tamoxifen	*2459*	*419 (17,0*[i]*)*	*95,0 (1,8, 142,9)*		
Update-Analyse[f, l]					
Letrozol	2463	410 (16,6[i])	104,4[e] (< 1, 148,8)[i]	0,87 [0,77; 1,00]	0,048
Tamoxifen	2459	463 (18,8[i])			
Letrozol vs. Anastrozol					
FACE					
Datenschnitt 13.02.2015 (finale Analyse)					
Letrozol	*2061*	*235 (11,4)*	*64,9 (0,0, 96,7)*	*0,98 [0,82; 1,17]*	*0,792*
Anastrozol	*2075*	*242 (11,7)*	*64,3 (0,0, 90,0)*		

(Fortsetzung)

Tabelle 33: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.
a:Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Die mediane Überlebenszeit ist nicht erreicht, die Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation.
c: Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus: ER+ und / oder PgR+
d: Eingeschlossen sind die Patientinnen aus allen Behandlungsarmen der Randomisierungsoptionen 1 und 2, die zu Studienbeginn einer Behandlung mit Letrozol oder mit Tamoxifen randomisiert zugeteilt wurden. In die Analyse eingegangen sind Ereignisse bis zum Zeitpunkt 30 Tage nach dem Wechsel der Sequenztherapie (Sequenztherapiearme) sowie 30 Tage Nachbeobachtung (Monotherapiearme).
e: Die mediane Beobachtungszeit wird in den Studienunterlagen für beide Studienarme gemeinsam berichtet.
f: Eingeschlossen sind die Monotherapiearme der Randomisierungsoptionen 1 und 2.
g: Unklar, ob und wie viele Patientinnen im Tamoxifen-Arm die Behandlung zu Letrozol gewechselt haben.
h: Ohne Zensierung der Patientinnen mit Cross-over aus dem Tamoxifen- in den Letrozolarm.
i: eigene Berechnung
j: Auswertung adjustiert nach neoadjuvanter Chemotherapie und Randomisierungsoption.
k: Mit Zensierung der Patientinnen mit Cross-over aus dem Tamoxifen- in den Letrozolarm.
l: Angaben zum Datum des Datenschnitts liegen nicht vor
ER+: östrogenrezeptorpositiv; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; PgR+: progesteronrezeptorpositiv; vs.: versus

Wirkstoffübergreifende Meta-Analysen

Da bei der Upfronttherapie mehrere Studien zum Vergleich eines Aromatasehemmers mit Tamoxifen (Studien ATAC und BIG 1-98) vorlagen, wurde eine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse durchgeführt. Abbildung 4 zeigt die Meta-Analyse unter Einbezug aller Studien zur Upfronttherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zum Endpunkt Gesamtüberleben. Die Meta-Analyse zeigte ein statistisch signifikantes HR. Hieraus lässt sich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei der Therapie mit Aromatasehemmern ableiten. Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse wurden für die Ableitung des Zusatznutzens auf Ebene der Einzelvergleiche mit einbezogen.

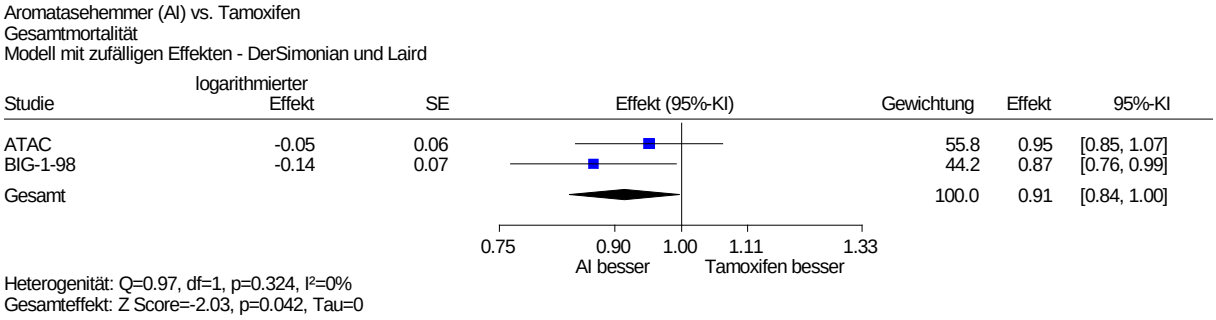


Abbildung 4: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie, Vergleich Aromatasehemmer vs. Tamoxifen

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Die Behandlung mit Anastrozol ergab in der Studie ATAC zum Datenschnitt 31.03.2009 (10-Jahres-Analyse) im Vergleich zur Behandlung mit Tamoxifen keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus (östrogen und / oder progesteronrezeptorpositiv). Die Meta-Analyse unter Einbezug aller Studien zur Upfronttherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für die Aromatasehemmer. Insgesamt ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Anastrozol in der Upfronttherapie im Vergleich zu Tamoxifen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Zum Zeitpunkt der Primary-Core-Analyse (Datenschnitt 12.11.2004) der Studie BIG 1-98 zeigte sich keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter einer Behandlung mit Letrozol im Vergleich zu einer Behandlung mit Tamoxifen. Dies galt ebenso für die Auswertung der Second-Primary-Analyse (Datenschnitt März 2006).

Zum Zeitpunkt der Update-Analyse wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patientinnen des Letrozolarms im Vergleich zu Patientinnen des Tamoxifenarms beobachtet. Aus dem Vorteil von Letrozol in der Update-Analyse kann man schließen, dass sich die mögliche Verzerrung durch den Therapiewechsel vermutlich zuungunsten von Letrozol auswirkt. Es bleibt zusätzlich unklar, ob in dieser Auswertung die Beobachtungen zensiert (Ausschluss der Patientinnen zum Zeitpunkt des Therapiewechsels) oder nicht zensiert wurden. Die Meta-Analyse unter Einbezug aller Studien zur Upfronttherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für die Aromatasehemmer. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens somit ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Letrozol in der Upfronttherapie im Vergleich zu Tamoxifen.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

In der Studie FACE zeigte sich keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter einer Behandlung mit Letrozol im Vergleich zu einer Behandlung mit Anastrozol. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letrozol im Vergleich zu Anastrozol in der Upfronttherapie.

5.2.1.2.1.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Für die Studie ATAC lagen keine relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, zum Zeitpunkt der Auswertung der 10-Jahres-Analyse (Datenschnitt 31.03.2009) vor.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Für die Studie BIG 1-98 lagen keine relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, zum Zeitpunkt der Update-Analyse vor.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Für die Studie FACE lagen keine relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.2.1.2.2 Morbidität: krankheitsfreies Überleben (disease free survival, DFS)

Die Operationalisierungen des DFS wurden in den einzelnen Studien zur Upfronttherapie vor allem hinsichtlich der Art der Erhebung (bspw. anhand körperlicher Untersuchungen und bildgebender Verfahren) geprüft. Hierzu wurde ein Abgleich der in den Studienprotokollen vorgegebenen Untersuchungen (vor allem klinische Untersuchungen ergänzt durch bildgebende Verfahren) mit den Angaben der Leitlinien zur Nachsorge bei frühem Brustkrebs [6,7] durchgeführt.

Tabelle 34 stellt die jeweilige Operationalisierung der in die Bewertung der Upfronttherapie eingeschlossenen Studien zum frühen Brustkrebs dar und zeigt, ob diese Operationalisierung den Leitlinien entsprechend verwendet wurde.

In den 3 Studien erfolgten körperliche Untersuchungen und ggf. bildgebende Verfahren zur Erfassung des krankheitsfreien Überlebens in größeren Intervallen als laut Leitlinien angegeben. In den Studienprotokollen zu den Studien ATAC und FACE waren die Angaben zu den bildgebenden Verfahren nicht ausreichend beschrieben (ATAC: keine Angaben zur Mammografie; FACE, keine ausreichenden Angaben zu Mammografie / anderen bildgebenden Verfahren). Diese - im Vergleich zu den Leitlinien – größeren Intervalle zwischen den körperlichen Untersuchungen, sowie die möglicherweise größeren Intervalle für die Bildgebung führen eher zu einer möglichen Unterdiagnose eines Rezidivs und stellen die Patientenrelevanz des krankheitsfreien Überlebens nicht infrage. Die Daten zum krankheitsfreien Überleben aller 3 Studien wurden daher für die Bewertung herangezogen.

Tabelle 34: Definition der Zielgröße krankheitsfreies Überleben (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Vergleich **Studie**	**Definition der Zielgröße DFS** **Laut Studienprotokoll vorgesehene Erhebungszeitpunkte**[a]	**Operationalisierung entspricht den Leitlinien / Begründung**
Anastrozol vs. Tamoxifen		
ATAC	*Zeit zwischen Randomisierung bis zum frühsten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:* *lokoregionäres Rezidiv (einschließlich neuen ipsilateralen Mammakarzinoms), Fernrezidiv, neues kontralaterales Mammakarzinom oder Tod jeglicher Ursache, körperliche Untersuchungen und ggf. bildgebende Untersuchungen nach 3 und 6 Monaten, dann alle 6 Monate für 5 Jahre, danach jährlich bis 10 Jahre*	*Ja, allerdings größere Intervalle für die Nachsorgeuntersuchungen und fehlende Angaben zu den Untersuchungsintervallen der Mammografie*
Letrozol vs. Tamoxifen		
BIG 1-98	*Zeit zwischen Randomisierung bis zum frühesten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:* *Rezidiv eines invasiven Mammakarzinoms, Auftreten eines neuen invasiven Mammakarzinoms in der kontralateralen Brust, Auftreten einer malignen Zweiterkrankung (ausgenommen Mammakarzinom) oder Tod jeglicher Ursache, klinische Untersuchung (alle 6 Monate für 5 Jahre, danach alle 12 Monate), wenn medizinisch angezeigt, wurden zu diesen Zeitpunkten zusätzlich bildgebende Untersuchungen durchgeführt. Eine Mammografie sollte jährlich oder nach den nationalen Standards oder den klinikentsprechenden Gegebenheiten durchgeführt werden.*	*Ja, allerdings größere Intervalle für die Nachsorgeuntersuchungen*
Letrozol vs. Anastrozol		
FACE	*Zeit zwischen Randomisierung bis zum frühesten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:* *Rezidiv eines invasiven Mammakarzinoms, Auftreten eines neuen invasiven Mammakarzinoms in der kontralateralen Brust oder Tod jeglicher Ursache, klinische Untersuchung (alle 6 Monate bis Studienende[b]), Angaben zur Mammografie fehlen, Einsatz von anderen bildgebenden Verfahren unklar.*	*Ja, allerdings größere Intervalle für die Nachsorgeuntersuchungen und fehlende Angaben zu den Untersuchungsintervallen bildgebender Verfahren*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.
a: Die Bestätigung der Diagnose erfolgte studienspezifisch durch zytologische, histologische und ggf. bildgebende Verfahren.
b: Gemäß den Angaben des Amendments 5 zum Protokoll (12/2013) wurde das Intervall für die Untersuchungen zum Gesamtüberleben und krankheitsfreien Überleben nach Therapieende von initial 12 Monaten auf alle 6 Monate verkürzt.
DFS: krankheitsfreies Überleben; vs.: versus

5.2.1.2.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

Tabelle 35 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben auf Endpunktebene bezogen auf die für die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Tabelle 35: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: krankheitsfreies Überleben – Upfronttherapie

Vergleich Studie Datenschnitt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Anastrozol vs. Tamoxifen						
ATAC						
Datenschnitt 31.03.2009 (10-Jahres-Analyse)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Letrozol vs. Tamoxifen						
BIG 1-98						
Datenschnitt 12.11.2004 (Primary-Core-Analyse)	niedrig	unklar[b]	ja	ja	ja	niedrig
Datenschnitt März 2006 (Second-Primary-Analyse) und Update-Analyse[a]	niedrig	nein[b, c]	ja	ja	nein[d]	hoch[e]
Letrozol vs. Anastrozol						
FACE						
Datenschnitt 02.07.2015	niedrig	nein[f]	ja	ja	ja	niedrig

a: Angaben zum Datum des Datenschnitts liegen nicht vor
b: Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen wurden bis zum Datenschnitt der finalen Analyse (09.07.2010) 2052 Randomisierungsnummern gebrochen, davon 2000 nicht infolge einer unmittelbaren Notsituation. Es ist unklar, wie viele Patientinnen des relevanten Vergleichs davon betroffen waren.
c: Gemäß den Angaben des Amendments 5 zum Protokoll (04/2005) wurden die Tamoxifenarme der Studie entblindet.
d: Nach Entblindung konnten Patientinnen des Tamoxifenarms zu einer Behandlung mit Letrozol beziehungsweise anderen Aromatasehemmern wechseln. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse haben bspw. 25,7 % der Patientinnen unter Tamoxifen die Behandlung gewechselt.
e: hohes Verzerrungspotenzial maßgeblich wegen der Möglichkeit des Therapiewechsels nach Entblindung
f: Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen waren ausschließlich die Mitarbeiter des klinischen und statistischen Teams des Herstellers bezüglich der zugewiesenen Behandlungsgruppe verblindet.
ITT: Intention to treat; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Für die Studie ATAC, die Anastrozol mit Tamoxifen verglich, wurde für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Für die Studie BIG 1-98 unterschied sich die Bewertung des Verzerrungspotenzials zwischen den unterschiedlichen Datenschnitten. Für den Datenschnitt vom 12.11.2004, der in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Untersuchung der Population der Primary-Core-Analyse herangezogen wurde, wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial attestiert. Für die Datenschnitte, die zur Bewertung der Monotherapiearme herangezogen wurden, wurde von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotenzial war dabei die Möglichkeit der Patientinnen der Tamoxifenarme, nach der Entblindung dieser Studienarme in die offene Behandlung mit Letrozol oder anderen Aromatasehemmern zu wechseln. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse hatten etwa 25,7 % der Patientinnen ihre Behandlung entsprechend geändert. Das Cross-over von Patientinnen der Tamoxifenarme kann einen bedeutsamen Einfluss auf die Effektschätzer des krankheitsfreien Überlebens haben, da in die Auswertung dieses Endpunkts auch Informationen nach dem Therapiewechsel eingegangen sind. Dies führt jedoch nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt, da eine Überschätzung des Effekts von Letrozol unwahrscheinlich erscheint.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Für die Studie FACE, die Letrozol mit Anastrozol verglich, wurde für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

5.2.1.2.2.2 Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

In Tabelle 36 sind die Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben dargestellt.

Tabelle 36: Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Medianes FU Monate (Min., Max.)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Anastrozol vs. Tamoxifen					
ATAC					
Datenschnitt 31.03.2004 (5-Jahres-Analyse)					
Anastrozol	*2618*[b]	*424 (16,2)*	*67,3 (< 1, 92,0)*[c]	*0,83*	*0,005*[d]
Tamoxifen	*2598*[b]	*497 (19,1)*	*66,6 (< 1, 92,6)*[c]	*[0,73; 0,94]*	
Datenschnitt 31.03.2009 (10-Jahres-Analyse)					
Anastrozol	*2618*[b]	*735 (28,1)*	*113,9 (<1, 145,0)*[c]	*0,86*	*0,003*[d]
Tamoxifen	*2598*[b]	*824 (31,7)*	*112,7 (<1, 142,3)*[c]	*[0,78; 0,95]*	
Letrozol vs. Tamoxifen					
BIG 1-98					
Datenschnitt 12.11.2004 (Primary-Core-Analyse)[e]					
Letrozol	4003	351 (8,8)	25,8[f] (k. A.)	0,81	0, 003[d]
Tamoxifen	4007	428 (10,7)		[0,70; 0,93]	
Datenschnitt März 2006 (Second-Primary-Analyse)[g]					
Letrozol	2463	352 (14,3[h])	51[f] (k. A.)	0,82	0,007
Tamoxifen	2459	418 (17,0[h])		[0,71; 0,95]	
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)[g]					
unzensiert[i]					
Letrozol	*2463*	*626 (25,4)*	*95,9 (0,1, 144,2)*	*0,87*	*0,011*
Tamoxifen	*2459*	*698 (28,4)*	*95,0 (1,8, 142,9)*	*[0, 78; 0,97]*	
zensiert[j]					
Letrozol	*2463*	*626 (25,4[h])*	*95,9 (0,1, 144,2)*	*0,83*	*k. A.*
				[0,74; 0,92]	
Tamoxifen	*2459*	*649 (26,4[h])*	*95,0 (1,8, 142,9)*		
Update-Analyse[g, k]					
Letrozol	2463	646 (26,2[h])	104,1 (< 1, 148,8)[f, h]	0,86	0,007
Tamoxifen	2459	727 (29,6[h])		[0,78; 0,96]	

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie Datenschnitt Gruppe	N[a]	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Medianes FU Monate (Min., Max.)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Letrozol vs. Anastrozol					
FACE					
Datenschnitt 02.07.2015					
Letrozol	*2061*	*341 (16,5)*	*65 (k. A).*	*0,93*	*0,315*
Anastrozol	*2075*	*368 (17,7)*	*64 (k. A.)*	*[0,80;1,07]*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.
a: Anzahl Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus: ER+ und / oder PgR+
c: Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation. Keine Angaben für die Teilpopulation derjenigen mit positivem Hormonrezeptorstatus vorhanden.
d: Log-Rank-Test
e: Eingeschlossen sind die Patientinnen aus allen Behandlungsarmen der Randomisierungsoptionen 1 und 2, die zu Studienbeginn einer Behandlung mit Letrozol oder mit Tamoxifen randomisiert zugeteilt wurden. In die Analyse eingegangen sind Ereignisse bis zum Zeitpunkt 30 Tage nach dem Wechsel der Sequenztherapie (Sequenztherapiearme) sowie 30 Tage Nachbeobachtung (Monotherapiearme).
f: Die mediane Beobachtungszeit wird in den Studienunterlagen für beide Studienarme gemeinsam berichtet.
g: Eingeschlossen sind die Monotherapiearme der Randomisierungsoptionen 1 und 2.
h: eigene Berechnung
i: ohne Zensierung der Patientinnen mit Cross-over aus dem Tamoxifen- in den Letrozolarm
j: mit Zensierung der Patientinnen mit Cross-over aus dem Tamoxifen- in den Letrozolarm
k: Datum des Datenschnitts nicht berichtet
DFS: krankheitsfreies Überleben; ER+: östrogenrezeptorpositiv; FU: Follow-up; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; Min.: Minimum; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; PgR+: progesteronrezeptorpositiv; vs.: versus

Eine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse zum Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen wurde nicht durchgeführt, da bereits die Effekte auf Basis der Einzelwirkstoffe für die Vergleiche der Aromataseinhibitoren mit Tamoxifen jeweils statistisch signifikant waren.

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Zum Datenschnitt 31.03.2009 (10-Jahres-Analyse) zeigte die Studie ATAC einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt DFS. Das Risiko, ein Rezidiv an einem beliebigen Zeitpunkt zu erleiden, war unter der Therapie mit Anastrozol geringer als unter der Therapie mit Tamoxifen. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Anastrozol in der Upfronttherapie im Vergleich zu Tamoxifen.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Für die Upfronttherapie zeigte die Studie BIG 1-98 sowohl zum Zeitpunkt der Primary-Core-Analyse (Datenschnitt 12.11.2004) als auch der Second-Primary-Analyse (Datenschnitt März 2006) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Letrozol. Zum Zeitpunkt der Update-Analyse lag ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Das Risiko, ein Rezidiv an einem beliebigen Zeitpunkt zu erleiden, war unter der Therapie mit Letrozol geringer als unter der Therapie mit Tamoxifen. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Letrozol in der Upfronttherapie im Vergleich zu Tamoxifen.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Für die Upfronttherapie zeigte die Studie FACE keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das Risiko, ein Rezidiv an einem beliebigen Zeitpunkt zu erleiden, war unter der Therapie mit Letrozol nicht signifikant unterschiedlich gegenüber der Therapie unter Anastrozol. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich des krankeitsfreien Überlebens somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letrozol im Vergleich zu Anastrozol in der Upfronttherapie.

5.2.1.2.2.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Für die Studie ATAC lagen keine relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, zum Zeitpunkt der Auswertung der 10-Jahres-Analyse (Datenschnitt 31.03.2009) vor.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Für die Studie BIG 1-98 lagen keine relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, zum Zeitpunkt der Update-Analyse vor.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Für die Studie FACE lagen keine relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.2.1.2.3 Morbidität: Symptomatik

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Die Morbidität: Symptomatik wurde in der Studie ATAC zum Vergleich von Anastrozol mit Tamoxifen in der Upfronttherapie des frühen Brustkrebses nicht untersucht.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

In der Studie BIG 1-98 wurde der Endpunkt Morbidität: Symptomatik nicht untersucht.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

In der Studie FACE wurde der Endpunkt Morbidität: Symptomatik nicht untersucht.

5.2.1.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Upfronttherapie beim frühen Brustkrebs zum Vergleich Anastrozol mit Tamoxifen lagen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur für die Studie ATAC vor (Tabelle 37). In den Studien Big 1-98 und FACE wurde dieser Endpunkt nicht berichtet.

Tabelle 37: Übersicht über die Studien und die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Therapieschema Vergleich Studie	**Instrument**	**Laut Studienprotokoll vordefinierte Endpunkte**	**Bemerkungen**
Anastrozol vs. Tamoxifen			
ATAC	*FACT-ES bestehend aus:* ▪ *FACT-B* ▫ *FACT-G, Version 3* ▫ *Brustkrebssubskala* ▪ *Subskala für endokrine Symptome (ES)*[a]	*Primär: TOI* *Sekundär:* ▫ *ES Summenscore* ▫ *spezifische endokrine Symptome* ▫ *emotionales Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden* ▫ *als am störendsten empfundene endokrine Symptome* ▫ *Differenz für TOI und ES Score zwischen Termin, bei dem die Bestätigung eines Rezidivs erfolgte, und dem Folgetermin (28 Tage nach Bestätigung des Rezidivs)*	▪ *Beobachtungszeitraum 5 Jahre. Im Bericht werden nur die Daten nach 2 Jahren Therapie berücksichtigt, da bei der Analyse nach 5 Jahren > 30 % der Daten fehlen.*
Letrozol vs. Tamoxifen			
BIG 1-98		Endpunkt wurde nicht berichtet	
Letrozol vs. Anastrozol			
FACE		Endpunkt wurde nicht berichtet	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Die Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES wird in diesem Bericht für die Bewertung des Endpunkts endokrine Nebenwirkungen herangezogen und kommentiert (Abschnitt 5.2.1.2.6).

ES: endokrine Subskala; FACT-B: FACT-G + brustkrebsspezifische Subskala; FACT-ES: FACT-B + endokrine Subskala; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy –General; TOI: Index aus Subskalen zum körperlichen Wohlbefinden, funktionellen Wohlbefinden und der Brustkrebssubskala des FACT-B-Fragebogens

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie ATAC mithilfe des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Subscale (FACT-ES) untersucht. Für den Bericht wurden ausschließlich die Daten zu einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten herangezogen, da der Anteil der fehlenden Werte bei den über diesen Zeitpunkt hinausgehenden Erhebungszeitpunkten über 30 % lag und es unklar war, ob und wie die fehlenden Werte ersetzt wurden.

Für die vorliegende Bewertung wurden beim Vorliegen verwertbarer Daten die folgenden validierten [262] Scores einbezogen:

- Summenscore des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer (FACT-B-Summenscore),
- Trial Outcome Index (TOI) – Summe der Scores körperliches Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden und Brustkrebsskala,
- Summenscore des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G-Summenscore),
- die Scores der Subskalen des FACT-G (körperliches Wohlbefinden, soziales / familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionelles Wohlbefinden),
- die Brustkrebsskala.

Eine detaillierte Erläuterung zur Entwicklung und Struktur des Instruments FACT-ES ist Anhang H zu entnehmen.

5.2.1.2.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 38 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Endpunktebene der Studie ATAC, die Anastrozol mit Tamoxifen verglich, bezogen auf die für die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Tabelle 38: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): gesundheitsbezogene Lebensqualität – Upfronttherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Vergleich Studie Datenschnitt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Anastrozol vs. Tamoxifen						
ATAC						
Datenschnitt 24.02.2005 (Behandlung über 2 Jahre)	niedrig	ja	unklar[a]	ja	nein[b]	hoch[a, b]

a: Aus den vorliegenden Unterlagen geht nicht genau hervor, welches statistische Modell zur Auswertung verwendet wurde und wie dabei fehlende Werte berücksichtigt wurden.
b: hoher Anteil von fehlenden Werten am Ende des Auswertungszeitraums (ca. 27 %)
ITT: Intention to treat; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

In der ATAC-Studie blieb es unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, da das statistische Modell und hiermit die Methodik zum Umgang mit fehlenden Werten nicht ausreichend beschrieben waren. Es lag außerdem ein hoher Anteil an fehlenden Werten (ca. 27 %) zum Zeitpunkt der Analyse vor, die in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Daher wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch eingestuft.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

In der Studie BIG 1-98 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

In der Studie FACE wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

5.2.1.2.4.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den Vergleich Anastrozol (Upfronttherapie) vs. Tamoxifen der ATAC-Studie sind in Tabelle 39 dargestellt.

Tabelle 39: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Vergleich **Studie** **Endpunktkategorie** **Instrument** **Skalen** **Gruppe**	**N[a]**	**Wert bei Studienbeginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**
Anastrozol vs. Tamoxifen					
ATAC Datenschnitt 24.02.2005 (Behandlung über 2 Jahre)					
FACT-B des FACT-ES:					
Summenscore				nicht berichtet	
TOI					
Anastrozol	*243*	*67,6 (11,8)*	*72,0 (12,2)*	k. A.	0,4 [-1,88; 2,68][b]; k. A.
Tamoxifen	*243*	*68,1 (12,9)*	*71,6 (13,4)*	k. A.	
Summenscore FACT-G				nicht berichtet	
körperliches Wohlbefinden					
Anastrozol	*247*	*23,7 (4,0)*	*24,9 (3,5)*	k. A.	0,5 [-0,15; 1,15][b]; k. A.
Tamoxifen	*251*	*23,6 (4,0)*	*24,4 (3,9)*	k. A.	
funktionelles Wohlbefinden					
Anastrozol	*249*	*19,8 (5,5)*	*21,4 (5,3)*	k. A.	-0,2 [-1,16; 0,76][b]; k. A.
Tamoxifen	*252*	*20,1 (5,9)*	*21,6 (5,7)*	k. A.	
emotionales Wohlbefinden					
Anastrozol	*248*	*16,1 (3,1)*	*16,6 (2,9)*	k. A.	0 [-0,51; 0,51][b]; k. A.
Tamoxifen	*254*	*16,2 (3,2)*	*16,6 (2,9)*	k. A.	
soziales Wohlbefinden					
Anastrozol	*241*	*23,3 (4,5)*	*22,7 (4,6)*	k. A.	-0,5 [-1,38; 0,38][b]; k. A.
Tamoxifen	*251*	*23,6 (4,5)*	*23,2 (5,3)*	k. A.	
Brustkrebsskala					
Anastrozol	*250*	*24,2 (5,8)*	*25,9 (5,7)*	k. A.	0,5 [-0,56; 1,56][b]; k. A.
Tamoxifen	*251*	*24,4 (6,0)*	*25,4 (6,4)*	k. A.	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.

a: Anzahl der Patientinnen in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b: eigene Berechnung, asymptotisch, aus Angaben zum Studienende

FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Subscale; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler, TOI: Trial Outcome Index – Summe der Scores körperliches Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden und Brustkrebsskala; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

In der ATAC-Studie wurden die Summenscores für FACT-B und FACT-G nicht berichtet. Es lagen Daten für den TOI, die Subskalen des FACT-G und die Brustkrebsskala vor. Keiner dieser Werte zeigte zu einem Zeitpunkt von 24 Monaten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patientinnen, die mit Anastrozol oder Tamoxifen behandelt wurden.

Ein weiterer im Studienbericht vordefinierter Endpunkt (Differenz von TOI und dem Summenscore der Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES zwischen dem Termin der Bestätigung eines Rezidivs und dem Folgetermin) wurde für die Bewertung nicht herangezogen. Für diesen Endpunkt lagen nur Daten von ca. 10 % der Patientinnen vor. Der Anteil der fehlenden Werte war damit zu hoch, um daraus verlässliche Aussagen abzuleiten.

Zusammenfassend ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Anastrozol in der Upfronttherapie gegenüber einer Therapie mit Tamoxifen für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität zu einem Beobachtungszeitpunkt von 24 Monaten. Aussagen zu einem längeren Beobachtungszeitraum, der den ganzen Zeitraum unter der Behandlung abdeckt, waren anhand der vorliegenden Daten nicht möglich.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Zu dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen wurden zum Vergleich einer Upfronttherapie mit Letrozol gegenüber Tamoxifen keine Daten berichtet.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Zu dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen wurden zum Vergleich einer Upfronttherapie mit Letrozol gegenüber Anastrozol keine Daten berichtet.

5.2.1.2.4.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.2.1.2.5 Allgemeine Nebenwirkungen: schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grade 3 und 4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Die patientenrelevanten allgemeinen Nebenwirkungen wurden anhand von schweren UE der CTCAE-Grade 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE operationalisiert. Die Gesamtrate UE wurde im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt.

5.2.1.2.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen

Tabelle 40 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den allgemeinen Nebenwirkungen (schweren unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grade 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE) bezogen auf die in der Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Für die Studie ATAC, die Anastrozol mit Tamoxifen verglich, wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE abgeleitet. Der Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grade 3 und 4 wurde nicht berichtet, daher entfiel die Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Die Ergebnisse zu den allgemeinen Nebenwirkungen für die Studie BIG 1-98 aus der Primary-Core-Analyse (Datenschnitt 12.11.2004) wurden nicht berichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials entfiel daher. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die einzelnen Endpunkte aus der finalen Analyse (Datenschnitt 09.07.2010) unterschied sich. Das Verzerrungspotenzial der schweren unerwünschten Ereignisse und SUE wurde als niedrig eingestuft. Im Gegensatz dazu wurde ein hohes Verzerrungspotenzial für den Abbruch wegen UE abgeleitet. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotenzial ist die fehlende Verblindung von Patient und behandelnder Person bei einem Endpunkt mit grundsätzlich vorhandener subjektiver Komponente bei der Erfassung.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Für die Studie FACE, die Letrozol mit Anastrozol verglich, wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grade 3 und 4 und SUE abgeleitet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurde ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, da es sich um einen subjektiven Endpunkt bei offenem Studiendesign handelt.

Tabelle 40: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: allgemeine Nebenwirkungen (UE CTCAE-Grad 3, UE CTCAE-Grad 4, SUE und Abbruch wegen UE) – Upfronttherapie

Vergleich **Studie** **Endpunkt** **Datenschnitt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Anastrozol vs. Tamoxifen						
ATAC						
UE CTCAE-Grad 3	Endpunkt wurde nicht berichtet					
UE CTCAE-Grad 4	Endpunkt wurde nicht berichtet					
SUE						
Datenschnitt 31.03.2004 (5-Jahres-Analyse)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abbruch wegen UE						
Datenschnitt 31.03.2004 (5-Jahres-Analyse)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Letrozol vs. Tamoxifen						
BIG 1-98						
UE CTCAE-Grad 3 und UE CTCAE-Grad 4[a]						
Datenschnitt 12.11.2004 (Primary-Core-Analyse)	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)	niedrig	nein[b, c]	ja	ja	ja	niedrig
SUE						
Datenschnitt 12.11.2004 (Primary-Core-Analyse)	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)	niedrig	nein[b, c]	ja	ja	ja	niedrig
Abbruch wegen UE						
Datenschnitt 12.11.2004 (Primary-Core-Analyse)	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)	niedrig	nein[b, c]	ja	ja	ja	hoch[d]
Letrozol vs. Anastrozol						
FACE						
Datenschnitt 13.02.2015						
UE CTCAE-Grad 3 und UE CTCAE-Grad 4[a]	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch[d]

(Fortsetzung)

Tabelle 40: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: allgemeine Nebenwirkungen (UE CTCAE-Grad 3, UE CTCAE-Grad 4, SUE und Abbruch wegen UE) – Upfronttherapie (Fortsetzung)

a: nur Ergebnisse einer gemeinsamen Auswertung beider Endpunkte vorhanden b: Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen wurden bis zum Datenschnitt der finalen Analyse (09.07.2010) 2052 Randomisierungsnummern gebrochen, davon 2000 nicht infolge einer unmittelbaren Notsituation. Es ist unklar, wie viele Patientinnen des relevanten Vergleichs davon betroffen waren. c: Gemäß den Angaben des Amendments 5 zum Protokoll (04/2005) wurden die Tamoxifenarme der Studie entblindet. d: subjektiver Endpunkt bei offenem Studiendesign CTCAE: Common Terminology Criteria for Advense Events; ITT: Intention to treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

5.2.1.2.5.2 Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen

In Tabelle 41 sind die Ergebnisse zu den allgemeinen Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 41: Ergebnisse zu UE, UE CTCAE-Grad 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**Patientinnen mit mindestens einem UE** **n (%)**		**Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 3** **n (%)**	**Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 4** **n (%)**	**Patientinnen mit mindestens einem SUE** **n (%)**		**Abbruch wegen UE** **n (%)**
Anastrozol vs. Tamoxifen								
ATAC								
Datenschnitt 31.03.2004 (5-Jahres-Analyse)		Während der Behandlung				Während der Behandlung	Während der gesamten Beobachtungszeit	
Anastrozol	*3092*	*2904 (93,9)*		k. A.	k. A.	*1031 (33,3)*[b]	*1170 (37,8)*[b]	*344 (11,1)*
Tamoxifen	*3094*	*2928 (94,6)*		k. A.	k. A.	*1115 (36,0)*[b]	*1269 (41,0)*[b]	*442 (14,3)*
Datenschnitt 31.03.2009 (10-Jahres-Analyse)		Während der Behandlung	Während der gesamten Beobachtungszeit			Während der Behandlung	Während der gesamten Beobachtungszeit	
Anastrozol	*3092*	*2905 (94,0)*	*2929 (94,7)*	k. A.	k. A.	*1078 (34,9)*[b]	*1545 (50,0)*[b]	*344 (11,1)*
Tamoxifen	*3094*	*2929 (94,7)*	*2947 (95,2)*	k. A.	k. A.	*1158 (37,4)*[b]	*1591 (51,4)*[b]	*442 (14,3)*
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		-	-	-	-	0,89 [0,81; 0,99][c]; 0,037[d]	0,94 [0,85; 1,04][c]; 0,263[d]	0,75 [0,65; 0,87][c]; < 0,001[d]

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ergebnisse zu UE, UE CTCAE-Grad 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie Datenschnitt Gruppe	N[a]	Patientinnen mit mindestens einem UE n (%)	Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 3 n (%)	Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 4 n (%)	Patientinnen mit mindestens einem SUE n (%)	Abbruch wegen UE n (%)
Letrozol vs. Tamoxifen						
BIG 1-98						
Datenschnitt 12.11.2004[e] (Primary-Core-Analyse)						
Letrozol	3975	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	3988	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Datenschnitt März 2006[f] (Second-Primary-Analyse)						
Letrozol	2448	2292 (93,6[g])	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	2447	2165 (88,5[g])	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Datenschnitt 09.07.2010[f] (Finale Analyse)						
Letrozol	*2448*	*2311 (94,4)*	*636 (26,0)[h]*		*561 (22,9)*	*339 (13,8)*
Tamoxifen	*2447*	*2215 (90,5)*	*606 (24,8)[h]*		*599 (24,5)*	*345 (14,1)*
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		-	1,17 [0,94; 1,21][c]; 0,341[d]		0,92 [0,80; 1,05][c]; 0,202[d]	0,98 [0,83; 1,15][c]; 0,805[d]
Update-Analyse[f, i]						
Letrozol	2448	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	2447	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Ergebnisse zu UE, UE CTCAE-Grad 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie (Fortsetzung)

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	N[a]	**Patientinnen mit mindestens einem UE** n (%)	**Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 3** n (%)	**Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 4** n (%)	**Patientinnen mit mindestens einem SUE** n (%)	**Abbruch wegen UE** n (%)
Letrozol vs. Anastrozol						
FACE						
Datenschnitt 13.02.2015						
Letrozol	2049	2049 (100,0)	628 (30,6)[h]		486 (23,7)	357 (17,4)
Anastrozol	2062	2062 (100,0)	591 (27,7)[h]		520 (25,2)	337 (16,3)
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		-	1,10 [0,96; 1,26][c, h]; 0,172[d]		0,92 [0,80; 1,06][c]; 0,276[d]	1,08 [0,92; 1,27][c]; 0,360[d]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: SUE mit Todesfolge sind hierin enthalten.
c: OR und KI, eigene Berechnung (KI asymptotisch)
d: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test
e: Eingeschlossen sind die Patientinnen aus allen Behandlungsarmen der Randomisierungsoptionen 1 und 2, die zu Studienbeginn einer Behandlung mit Letrozol oder mit Tamoxifen randomisiert zugeteilt wurden. In die Analyse eingegangen sind Ereignisse bis zum Zeitpunkt 30 Tage nach dem Wechsel der Sequenztherapie (Sequenztherapiearme) sowie 30 Tage Nachbeobachtung (Monotherapiearme).
f: Eingeschlossen sind die Monotherapiearme der Randomisierungsoptionen 1 und 2.
g: eigene Berechnung
h: Es waren nur zusammengefasste Angaben zu den CTCAE-Graden 3 und 4 verfügbar.
i: Angaben zum Datum des Datenschnitts liegen nicht vor.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Wirkstoffübergreifende Meta-Analysen

Für die Upfronttherapie lagen zu den Endpunkten SUE, die während der Studienbehandlung auftraten, und Abbruch wegen UE Daten mehrerer Studien zum Vergleich eines Aromatasehemmers gegenüber Tamoxifen (Studie ATAC und BIG 1-98) vor, daher konnten wirkstoffübergreifende Meta-Analysen erfolgen. Abbildung 5 und Abbildung 6 zeigen die Meta-Analysen unter Einbezug der Studien ATAC und BIG 1-98 für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zu den Endpunkten SUE, die während der Studienbehandlung auftraten, und Abbruch wegen UE.

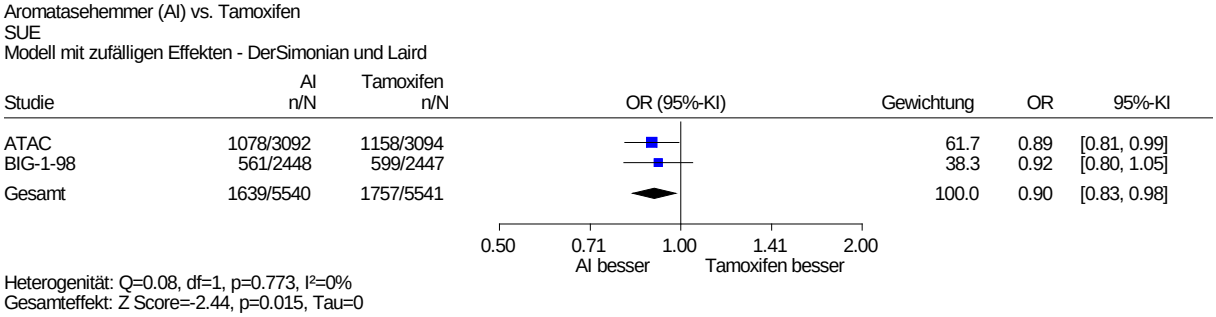


Abbildung 5: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt SUE, die während der Studienbehandlung auftraten (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie, Vergleich Aromatasehemmer vs. Tamoxifen

Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse unter Einbezug aller Studien zur Upfronttherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zeigte für den Endpunkt SUE, die während der Behandlung auftraten einen statistisch signifikanten Vorteil für die Aromatasehemmer.

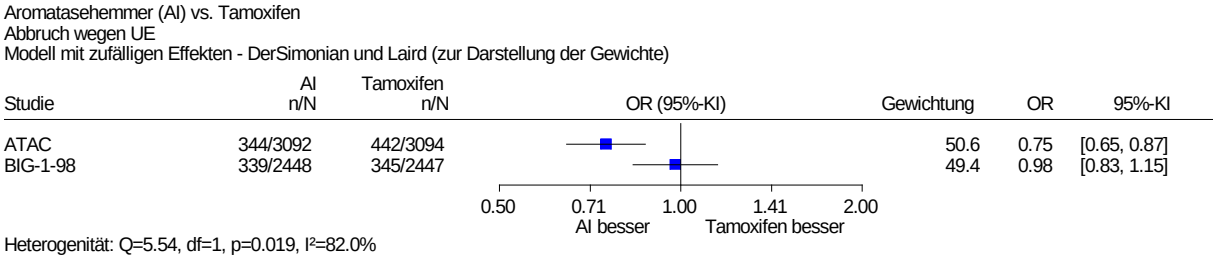


Abbildung 6: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen UE (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie, Vergleich Aromatasehemmer vs. Tamoxifen

Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse unter Einbezug aller Studien zur Upfronttherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zum Endpunkt Abbruch wg UE zeigte eine hohe Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde.

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)

In der Studie ATAC wurden die schweren unerwünschten Ereignisse nicht untersucht.

SUE

Für den Endpunkt SUE, die während der Studienbehandlung registriert wurden, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen. Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für die Aromatasehemmer. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Anastrozol hinsichtlich der SUE, die unmittelbar unter der Therapie auftraten.

Für die SUE, die sowohl während als auch nach der Behandlung erhoben wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied mehr. Hieraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Anastrozol in der Upfronttherapie hinsichtlich der SUE, die sowohl unter der Behandlung als auch nach dem Abschluss der Therapie auftraten.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse dieses Endpunkts ist allerdings zu beachten, dass in der Studie zusätzlich zu den gemäß ICH GCP [263] geforderten Kriterien für ein SUE routinemäßig alle neuen Malignitäten (mit Ausnahme eines neuen Primärtumors der zweiten Brust) und ab Dezember 2003 auch alle Frakturen dokumentiert wurden.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Anastrozol. Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse zeigte eine hohe Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Hieraus ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden durch Anastrozol in der Upfronttherapie im Vergleich zu Tamoxifen.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Zum Zeitpunkt der Primary-Core-Analyse (Datenschnitt 12.11.2004) der Studie Big 1-98 wurden keine Ergebnisse zu den allgemeinen Nebenwirkungen berichtet. Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den späteren Datenschnitt der finalen Analyse (09.07.2010).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)

Es zeigten sich für den Endpunkt der schweren UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Letrozol und Tamoxifen. Für schwere UE lag somit kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Letrozol in der Upfronttherapie im Vergleich zu Tamoxifen vor.

SUE

Es zeigten sich für den Endpunkt SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Letrozol und Tamoxifen. Die Meta-Analyse unter Einbezug aller Studien zur Upfronttherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zeigte für die SUE, die während der Studienbehandlung auftraten, einen statistisch signifikanten Vorteil für die Aromatasehemmer. Insgesamt ergibt sich hieraus ein Anhaltspunkt auf einen geringeren Schaden von Letrozol hinsichtlich der SUE, die unmittelbar unter der Therapie auftraten.

Abbruch wegen UE

Es zeigten sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Letrozol und Tamoxifen. Die Meta-Analyse unter Einbezug aller Studien zur Upfronttherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zum Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte eine hohe Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Insgesamt ergibt sich hieraus kein Anhaltspunkt auf einen geringeren oder höheren Schaden von Letrozol hinsichtlich des Abbruchs wegen UE.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4), SUE und Abbruch wegen UE

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE. Daher liegt kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Letrozol im Vergleich zu Anastrozol in der Upfronttherapie vor.

5.2.1.2.5.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition in Abschnitt 4.4.4 dargestellt und bewertet.

Anastrozol vs. Tamoxifen

Für die Studie ATAC wurden für den Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen laut Studienunterlagen keine Subgruppenanalysen für die schweren UE, SUE und Abbruch wegen UE vordefiniert.

Letrozol vs. Tamoxifen

Für die Studie BIG 1-98 wurden laut Studienunterlagen für schwere UE und für SUE keine Subgruppenanalysen definiert. Zum Endpunkt Abbruch wegen UE lagen für die finale Analyse (Datenschnitt 09.07.2010) relevante Subgruppenanalysen für die beiden potenziellen Effektmodifikatoren Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) und adjuvante / neoadjuvante Chemotherapie (ja oder geplant vs. keine) vor.

Für den vorliegenden Bericht wurden die Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests selbst berechnet. Diese ergaben für die genannten potenziellen Effektmodifikatoren einen p-

Wert von > 0,2 (Alter: p = 0,759, Chemotherapie: p = 0,483). Damit lag kein Beleg für unterschiedliche Effekte in diesen Subgruppen vor.

Letrozol vs. Anastrozol

Für die Studie FACE wurden für den Vergleich Letrozol vs. Anastrozol laut Studienunterlagen keine Subgruppenanalysen für die schweren UE, SUE und Abbruch wegen UE vordefiniert.

5.2.1.2.6 Spezifische Nebenwirkungen: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, allgemeine thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen

Die patientenrelevanten spezifischen Nebenwirkungen wurden anhand von Frakturen (als UE dokumentiert, siehe auch Abschnitt 4.1.3), Neoplasien, zerebrovaskulären, kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen (jeweils als SUE dokumentiert) und endokrinen Nebenwirkungen untersucht. Für die Bewertung der endokrinen Nebenwirkungen wurden ausschließlich Daten eingeschlossen, die mittels der Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES erhoben wurden, da diese ein validiertes Instrument zur Erfassung dieser Symptome ist (siehe auch Abschnitte 4.1.3 und 5.2.1.2.2 und Anhang H).

Für die Studie ATAC wurden Ergebnisse zu allen untersuchten Endpunkten berichtet. Für die Studien BIG 1-98 und FACE wurden Ergebnisse zu allen Endpunkten mit Ausnahme der endokrinen Nebenwirkungen berichtet.

5.2.1.2.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen

Tabelle 42 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den spezifischen Nebenwirkungen (Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre, thrombo-embolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen) bezogen auf die für die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Tabelle 42: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst und endokrine Symptome mittels der Subskala des FACT-ES erfasst) – Upfronttherapie

Vergleich **Studie** **Endpunkt** **Datenschnitt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Anastrozol vs. Tamoxifen						
ATAC						
Frakturen[a] (UE)						
Datenschnitt 31.03.2009 (10-Jahres-Analyse)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Neoplasien (SUE)						
Datenschnitt 31.03.2009 (10-Jahres-Analyse)[b]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
zerebrovaskuläre Ereignisse[b] (SUE)						
Datenschnitt 31.03.2004 (5-Jahres-Analyse)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
kardiovaskuläre Ereignisse[b] (SUE)						
Datenschnitt 31.03.2004 (5-Jahres-Analyse)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
allgemeine thromboembolische Ereignisse[b] (SUE)						
Datenschnitt 31.03.2004 (5-Jahres-Analyse)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
endokrine Nebenwirkungen						
Datenschnitt 24.02.2005 (Behandlung über 2 Jahre)	niedrig	ja	unklar[c]	ja	nein[d]	hoch[c, d]

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst und endokrine Symptome mittels der Subskala des FACT-ES erfasst) – Upfronttherapie (Fortsetzung)

Vergleich **Studie** **Endpunkt** **Datenschnitt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Letrozol vs. Tamoxifen						
BIG 1-98						
Frakturen (UE)						
Datenschnitt 12.11.2004 (Primary-Core-Analyse)	niedrig	unklar[e]	ja	ja	ja	niedrig
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse):						
- Ereignisse während der Behandlung	niedrig	nein[e, f]	ja	ja	ja	niedrig
- Ereignisse während der gesamten Beobachtungszeit	niedrig	nein[e, f]	ja	ja	nein[g]	hoch
Neoplasien (SUE)						
Datenschnitt 12.11.2004 (Primary-Core-Analyse)	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)	niedrig	nein[e, f]	ja	ja	ja	niedrig
zerebrovaskuläre Ereignisse (SUE)						
Datenschnitt 12.11.2004 (Primary-Core-Analyse)	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)	niedrig	nein[e, f]	ja	ja	ja	niedrig
kardiovaskuläre Ereignisse (SUE)						
Datenschnitt 12.11.2004 (Primary-Core-Analyse)	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)	niedrig	nein[e, f]	ja	ja	ja	niedrig
thromboembolische Ereignisse (SUE)						
Datenschnitt 12.11.2004 (Primary-Core-Analyse)	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)	niedrig	nein[e, f]	ja	ja	ja	niedrig
endokrine Nebenwirkungen	Endpunkt wurde nicht berichtet					

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst und endokrine Symptome mittels der Subskala des FACT-ES erfasst) – Upfronttherapie (Fortsetzung)

Vergleich **Studie** **Endpunkt** **Datenschnitt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Letrozol vs. Anastrozol						
FACE Datenschnitt 02.07.2015						
Frakturen (UE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Neoplasien (SUE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
zerebrovaskuläre Ereignisse (SUE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
kardiovaskuläre Ereignisse (SUE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
thromboembolische Ereignisse (SUE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
endokrine Nebenwirkungen	Endpunkt wurde nicht berichtet					

a: Gilt sowohl für die Ereignisse während der Behandlung als auch für die Ereignisse während der gesamten Beobachtungszeit
b: Gilt ausschließlich für die Ereignisse während der gesamten Beobachtungszeit. Zu den Ereignissen während der Behandlung war nur die Anzahl der Patientinnen mit einzelnen Terms nach COSTART verfügbar. Der Anteil der Patientinnen mit mindestens einem Ereignis ist aufgrund der möglichen Doppelzählung nicht berechenbar.
c: Aus den vorliegenden Unterlagen geht nicht genau hervor, welches statistische Modell zur Auswertung verwendet wurde und wie dabei fehlende Werte berücksichtigt wurden.
d: hoher Anteil von fehlenden Werten am Ende des Auswertungszeitraums (ca. 27 %)
e: Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen wurden bis zum Datenschnitt der finalen Analyse (09.07.2010) 2052 Randomisierungsnummern gebrochen, davon 2000 nicht infolge einer unmittelbaren Notsituation. Es ist unklar, wie viele Patientinnen des relevanten Vergleichs davon betroffen waren.
f: Gemäß den Angaben des Amendments 5 zum Protokoll (04/2005) wurden die Tamoxifenarme der Studie entblindet.
g: Möglichkeit der Patientinnen der Tamoxifen-Therapiearme in die offene Behandlungsphase mit Letrozol beziehungsweise anderen Aromatasehemmern zu wechseln. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (Datenschnitt 09.07.2010) hatten insgesamt 25,7 % der mit Tamoxifen behandelten Patientinnen ihre Behandlung gewechselt.
COSTART: Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms; ITT: Intention to treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Mit Ausnahme des Endpunkts der endokrinen Nebenwirkungen wurde für die betrachteten Endpunkte der Studie ATAC ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Die endokrinen Nebenwirkungen wurden in der Studie ATAC mithilfe der Subskala für endokrine Symptome (ES) des FACT-ES untersucht. Für die vorliegende Bewertung wurde bei Vorliegen verwertbarer Daten der validierte ES-Summenscore herangezogen [262]. Eine detaillierte Erläuterung zur Entwicklung und Struktur des Instruments FACT-ES ist Anhang H zu entnehmen.

Für die endokrinen Nebenwirkungen blieb unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde, da das statistische Modell und hiermit die Methodik zum Umgang mit fehlenden Werten nicht ausreichend beschrieben waren. Es wurden ausschließlich die Daten zu einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten (Datenschnitt 24.02.2005) herangezogen, da der Anteil der fehlenden Werte bei den späteren Erhebungszeitpunkten über 30 % lag. Da bei der Analyse zum Datenschnitt (24.02.2005) ein hoher Anteil an fehlenden Werten (ca. 27 %) vorlag, die in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden, wurde das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt insgesamt als hoch eingestuft.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Für die Studie BIG 1-98 unterschied sich die Bewertung des Verzerrungspotenzials für die einzelnen Datenschnitte und Endpunkte.

Das Verzerrungspotenzial für alle untersuchten Endpunkte zum Datenschnitt der Primary-Core-Analyse (12.11.2004) wurde nicht bewertet, da die Ergebnisse nicht berichtet wurden.

Das Verzerrungspotenzial zu dem Datenschnitt der finalen Analyse (09.07.2010) wurde für die Endpunkte, die während der Behandlung auftraten (Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse), als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Frakturen, die während des gesamten Beobachtungszeitraums der Studie auftraten, ergab sich zu dem Datenschnitt der finalen Analyse (09.07.2010) ein hohes Verzerrungspotenzial. Maßgeblich hierfür war die Möglichkeit der Patientinnen der Tamoxifenarme, in die offene Behandlungsphase mit Letrozol beziehungsweise anderen Aromatasehemmern zu wechseln. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (Datenschnitt 09.07.2010) wechselten insgesamt 25,7 % der mit Tamoxifen behandelten Patientinnen ihre Behandlung. Die Daten dieser Patientinnen aus diesem zusätzlichen Beobachtungszeitraum (nach Cross-over) gingen in die Auswertung der Frakturen in den Tamoxifenstudienarmen ein.

Der Endpunkt endokrine Nebenwirkungen wurde in der Studie BIG 1-98 nicht berichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Für die Studie FACE lag für alle betrachteten Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Der Endpunkt endokrine Nebenwirkungen wurde in der Studie FACE nicht berichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

5.2.1.2.6.2 Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen

In Tabelle 43 und Tabelle 44 sind die Ergebnisse zu den spezifischen Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 43: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**UE** **Frakturen** **n (%)**	**SUE** **Neoplasien** **n (%)**	**SUE** **zerebro-vaskuläre Ereignisse** **n (%)**	**SUE** **kardiovaskuläre Ereignisse** **n (%)**	**SUE** **thrombo-embolische Ereignisse** **n (%)**
Anastrozol vs. Tamoxifen						
ATAC						
Datenschnitt 31.03.2004 (5-Jahres-Analyse)						
während der Behandlung						
Anastrozol	*3092*	*315 (10,2)*[b]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	*3094*	*209 (6,8)*[b]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
während der gesamten Beobachtungszeit						
Anastrozol	*3092*	*341 (11,1)*[b]	*240 (7,8)*[c, d]	*43 (1,4)*[e]	*86 (2,8)*[f]	*48 (1,6)*[g]
Tamoxifen	*3094*	*239 (7,7)*[b]	*266 (8,6)*[c, d]	*58 (1,9)*[e]	*86 (2,8)*[f]	*73 (2,4)*[g]
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		-	0,89 [0,75; 1,07][h]; 0,246[i]	0,74 [0,50; 1,10][h]; 0,160[i]	1,00 [0,74; 1,36][h]; > 0,999[i]	0,65 [0,45; 0,94][h]; 0,027[i]
Datenschnitt 31.03.2009 (10Jahres-Analyse)						
während der Behandlung						
Anastrozol	*3092*	*319 (10,3)*[b]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	*3094*	*215 (6,9)*[b]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		1,54 [1,29; 1,85][h]; < 0,001[i]	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie (Fortsetzung)

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**UE** **Frakturen** **n (%)**	**SUE** **Neoplasien** **n (%)**	**SUE** **zerebro-vaskuläre Ereignisse** **n (%)**	**SUE** **kardiovaskuläre Ereignisse** **n (%)**	**SUE** **thrombo-embolische Ereignisse** **n (%)**
während der gesamten Beobachtungszeit						
Anastrozol	*3092*	*451 (14,6)*[b]	*425 (13,7)*[c]	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	*3094*	*351 (11,3)*[b]	*431 (13,9)*[c]	k. A.	k. A.	k. A.
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		1,33 [1,15; 1,55][h]; < 0,001[i]	0,98 [0,85; 1,14][h]; 0,854[i]	-	-	-
Letrozol vs. Tamoxifen						
BIG 1-98						
Datenschnitt 12.11.2004[j] (Primary-Core-Analyse)						
Letrozol	3975	255 (5,7)[k]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	3988	159 (4,0)[k]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Datenschnitt März 2006[l] (Second-Primary-Analyse)						
Letrozol	2448	211 (8,6)[k]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	2447	141 (5,8)[k]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Datenschnitt 09.07.2010[l] (Finale Analyse)		während der Behandlung / während der gesamten Beobachtungszeit				
Letrozol	*2448*	*249 (10,2)*[k] / *361 (14,7)*[k]	*27 (1,1)*[m, c]	*64 (2,6)*[n]	*78 (3,2)*[o]	*47 (1,9)*[p]
Tamoxifen	*2447*	*175 (7,2)*[k] / *280 (11,4)*[k]	*37 (1,5)*[m, c]	*61 (2,5)*[n]	*55 (2,2)*[o]	*61 (2,5)*[p]
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		1,47 [1,20; 1,80][h]; < 0,001[i] / 1,34 [1,13; 1,58][h]; < 0,001[i]	0,37 [0,44; 1,20][h]; 0,211[i]	1,05 [0,74; 1,50][h]; 0,856[i]	1,43 [1,01; 2,03][h]; 0,053[i, q]	0,77 [0,52; 1,12][h]; 0,175[i]

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie (Fortsetzung)

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**UE** **Frakturen** **n (%)**	**SUE** **Neoplasien** **n (%)**	**SUE** **zerebro-vaskuläre Ereignisse** **n (%)**	**SUE** **kardiovaskuläre Ereignisse** **n (%)**	**SUE** **thrombo-embolische Ereignisse** **n (%)**
Update-Analyse[l, r]						
Letrozol	2448	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	2447	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Letrozol vs. Anastrozol						
FACE						
Datenschnitt 13.02.2015						
Letrozol	2049	190 (9,3)	37 (1,8)[m]	68 (3,3)[n]	78 (3,8)[o]	35 (1,7)[p]
Anastrozol	2062	165 (8,0)	49 (2,4)[m]	56 (2,7)[n]	54 (2,6)[o]	38 (1,8)[p]
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		1,18 [0,94; 1,46][h]; 0,149[i]	0,76 [0,49; 1,16][h]; 0,231[i]	1,23 [0,86; 1,76][h]; 0,275[i]	1,47 [1,03; 2,09][h]; 0,034[i]	0,93 [0,58; 1,47][h]; 0,814[i]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: alle als unerwünschte Ereignisse berichtete Frakturen, COSTART Term „Frakturen“
c: Laut Vorgaben des Studienprotokolls mussten neue primäre Malignitäten als SUE gemeldet werden.
d: beinhaltet ausschließlich Ereignisse vor dem Auftreten eines Rezidivs
e: schwerwiegende ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse (Kodierung nach COSTART)
f: schwerwiegende ischämische kardiovaskuläre Ereignisse (Kodierung nach COSTART)
g: schwerwiegende tiefe venöse thromboembolische Ereignisse (Kodierung nach COSTART)
h: OR und KI, eigene Berechnung (KI asymptotisch)
i: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test
j: Eingeschlossen sind die Patientinnen aus allen Behandlungsarmen der Randomisierungsoptionen 1 und 2, die zu Studienbeginn einer Behandlung mit Letrozol oder mit Tamoxifen randomisiert zugeteilt wurden. In die Analyse eingegangen sind Ereignisse bis zum Zeitpunkt 30 Tage nach dem Wechsel der Sequenztherapie (Sequenztherapiearme) sowie 30 Tage Nachbeobachtung (Monotherapiearme).
k: alle als unerwünschte Ereignisse berichtete Frakturen (Kodierung nach MedDRA)

(Fortsetzung)

Tabelle 43: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie (Fortsetzung)

l: Eingeschlossen sind die Monotherapiearme der Randomisierungsoptionen 1 und 2.
m: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, MedDRA SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“
n: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“
o: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, MedDRA SOC „Herzerkrankungen“
p: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, MedDRA SOC „Gefäßerkrankungen“
q: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden
r: Angaben zum Datum des Datenschnitts liegen nicht vor
COSTART: Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; OR: Odds Ratio; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Tabelle 44: Ergebnisse zu spezifischen UE: endokrine Nebenwirkungen (Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES) (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Vergleich **Studie** **Endpunktkategorie** **Instrument** **Skalen** **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**
Anastrozol vs. Tamoxifen					
ATAC Datenschnitt 24.02.2005 (Behandlung über 2 Jahre) Summenscore					
Anastrozol	*245*	*61,6 (7,7)*	*58,9 (8,9)*	k. A.	0,6 [-1,00; 2,21][c]; k. A.
Tamoxifen	*248*	*61,4 (8,0)*	*58,3 (9,3)*	k. A.	
		Keine vollständigen Daten zu den einzelnen Symptomskalen[a]			
Letrozol vs. Tamoxifen					
BIG 1-98		Endpunkt wurde nicht berichtet			
Letrozol vs. Anastrozol					
FACE		Endpunkt wurde nicht berichtet			

a: Zu den einzelnen Symptomskalen liegen für die 2-Jahres-Analyse keine Daten vor. Die einzelnen Symptome sind: Hitzewallung, kalter Schweiß, Nachtschweiß, Vaginalausfluss, vaginaler Juckreiz, vaginale Blutung / Schmierblutung, vaginale Trockenheit, Schmerzen / Beschwerden während des Geschlechtsverkehrs, vermindertes sexuelles Verlangen, Gewichtszunahme, Schwindel, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerz, Völlegefühl, Sensitivität / Spannung der Brüste, Stimmungsschwankung, Irritabilität

FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Subscale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus

Wirkstoffübergreifende Meta-Analysen

Für die Upfronttherapie lagen zu den Endpunkten kardiovaskuläre Ereignisse (SUE) und thromboembolische Ereignisse (SUE) Daten mehrerer Studien (Studie ATAC und BIG 1-98) zum Vergleich eines Aromatasehemmers gegenüber Tamoxifen vor, daher konnten wirkstoffübergreifende Meta-Analysen erfolgen. Abbildung 7 und Abbildung 8 zeigen die Meta-Analysen unter Einbezug der Studien ATAC und BIG 1-98 für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zu den kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen. Für die Endpunkte Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen wurden keine Meta-Analysen berechnet. Grund hierfür waren für die Frakturen bei beiden einzuschließenden Studien statistisch signifikante Unterschiede im Einzelwirkstoffvergleich. Somit war eine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für diesen Endpunkt nicht notwendig. Für die Operationalisierung der Neoplasien ist die Patientenrelevanz nicht ausreichend klar, daher werden die Ergebnisse nur ergänzend ohne eine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse dargestellt. Die Ergebnisse zum Endpunkt zerebrovaskuläre Ereignisse waren in den Studien gegenläufig, sodass die Durchführung einer

Meta-Analyse nicht sinnvoll war. Für den Endpunkt endokrine Nebenwirkungen lagen nur Daten einer Studie (Studie, ATAC) vor.

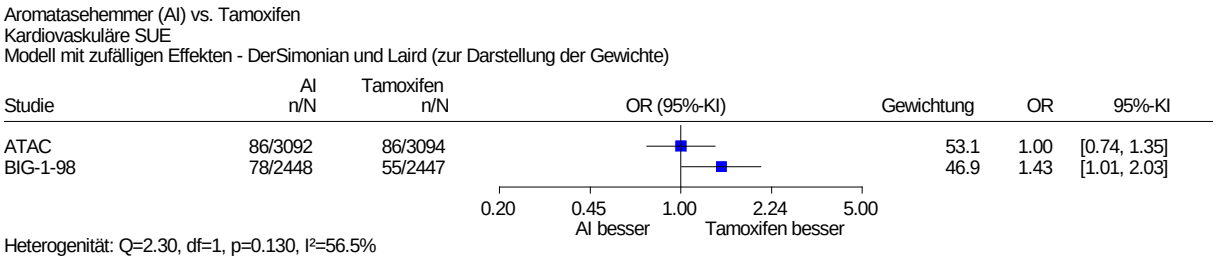


Abbildung 7: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie, Vergleich Aromatasehemmer vs. Tamoxifen

Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse unter Einbezug aller Studien zur Upfronttherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zum Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse zeigte eine hohe Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde.

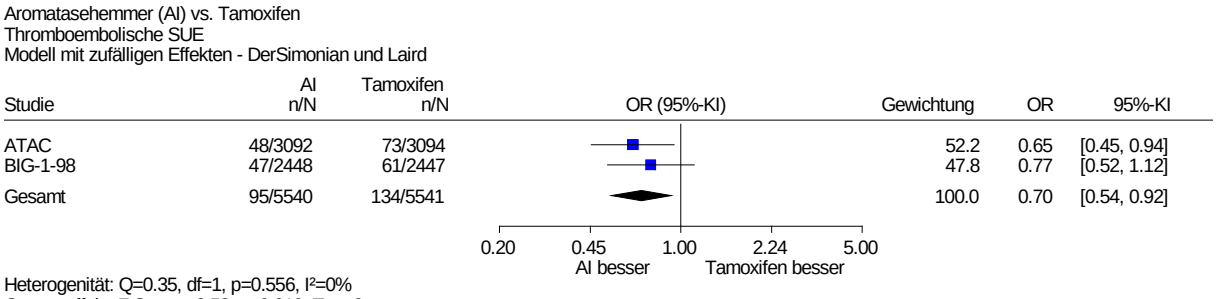


Abbildung 8: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie, Vergleich Aromatasehemmer vs. Tamoxifen

Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse unter Einbezug aller Studien zur Upfronttherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zum Endpunkt thromboembolische Ereignisse zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Aromatasehemmer.

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Frakturen

Für den Endpunkt Frakturen zeigte sich zum Zeitpunkt der 10-Jahres-Analyse sowohl während der Behandlung als auch während des gesamten Beobachtungszeitraums ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Anastrozol. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Anastrozol in der Upfronttherapie im Vergleich zu Tamoxifen.

Neoplasien

Entsprechend den Informationen aus dem Studienprotokoll wurden alle neuen Malignitäten (mit Ausnahme eines neuen Primärtumors der zweiten Brust) routinemäßig als SUE dokumentiert. Es bleibt unklar, ob die jeweiligen Diagnosen entweder im Laufe der durch das Studiendesign vorgegebenen (bildgebenden) Untersuchungen für ein Brustkrebsrezidiv oder abhängig vom Vorliegen spezifischer Symptome, die auf eine Malignität der Erkrankung hinweisen, identifiziert wurden. Die Patientenrelevanz einzelner Ereignisse, die in die Auswertung eingegangen sind, ist somit unklar. Daher wird dieser Endpunkt aufgrund der in der Studie gewählten Operationalisierung von Neoplasien im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt.

Für Neoplasien, die während der gesamten Beobachtungszeit erhoben wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Anastrozol in der Upfronttherapie im Vergleich zu Tamoxifen.

Zerebrovaskuläre Ereignisse

Bei den schwerwiegenden zerebrovaskulären Ereignissen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit liegt kein Anhaltspunkt für einen geringeren beziehungsweise höheren Schaden von Anastrozol in der Upfronttherapie im Vergleich zu Tamoxifen für diesen Endpunkt vor.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei den schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse unter Einbezug aller Studien zur Upfronttherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zeigte eine hohe Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Damit liegt insgesamt kein Anhaltspunkt für einen geringeren beziehungsweise höheren Schaden von Anastrozol in der Upfronttherapie im Vergleich zu Tamoxifen für diesen Endpunkt vor.

Thromboembolische Ereignisse

Für den Endpunkt schwerwiegende thromboembolische Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Anastrozol. Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse unter Einbezug aller Studien zur Upfronttherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zeigte ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Aromatasehemmer. Hieraus ergibt sich ein Hinweis für einen geringeren Schaden durch Anastrozol in der Upfronttherapie im Vergleich zu Tamoxifen.

Endokrine Nebenwirkungen

Die Veränderung des Summenscores der Subskala für endokrine Symptome (ES) des FACT-ES zum Zeitpunkt von 24 Monaten gegenüber dem Studienbeginn zeigte keinen statistisch

signifikanten Unterschied zwischen Patientinnen, die mit Anastrozol oder Tamoxifen behandelt wurden.

Weitere im Studienbericht vordefinierte Endpunkte waren spezifische endokrine Symptome und als am störendsten empfundene endokrine Symptome. Für die Erfassung der als am störendsten empfundenen Symptome wurden laut Studienbericht die endokrinen Symptome dokumentiert, die mit einer Inzidenz von > 10 % während der Beobachtungszeit auftraten. Dieser Endpunkt wurde nicht für die Bewertung herangezogen, da die als störend wahrgenommenen Ereignisse bereits über die in der Studie erhobenen SUE ausreichend abgedeckt sind. Für den Endpunkt spezifische endokrine Symptome lagen zu den Symptomskalen ausschließlich Angaben zum Ende der Behandlung über 5 Jahre vor. Diese waren jedoch nicht interpretierbar (der Anteil fehlender Werte war > 30 % und es war unklar, ob und wie fehlende Werte ersetzt wurden). Daher wurden diese Werte nicht dargestellt.

Es ergab sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Anastrozol in der Upfronttherapie gegenüber einer Therapie mit Tamoxifen für den Endpunkt endokrine Nebenwirkungen zum Beobachtungszeitpunkt von 24 Monaten. Aussagen zu einem längeren Beobachtungszeitraum, der den gesamten Zeitraum unter der Behandlung abdeckt, waren anhand der vorliegenden Daten nicht möglich (siehe Abschnitt 5.2.1.2.6.1).

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Frakturen

Zum Datenschnitt der finalen Analyse (09.07.2010) zeigte sich für den Endpunkt Frakturen sowohl während der Behandlung als auch während des gesamten Beobachtungszeitraums ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Letrozol. Für die Ereignisse während der Behandlung lag somit ein Hinweis auf höheren Schaden von Letrozol vor. Für die Ereignisse während der gesamten Beobachtungszeit ergab sich – wegen der potenziellen Verzerrung durch die Möglichkeit des Therapiewechsels in den Letrozolarm – ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Letrozol in der Upfronttherapie.

Neoplasien

Entsprechend den Informationen aus dem Studienprotokoll wurden alle neuen Malignitäten routinemäßig als SUE dokumentiert. Es bleibt unklar, ob die jeweiligen entweder im Laufe der durch das Studiendesign vorgegebenen (bildgebenden) Untersuchungen oder abhängig vom Vorliegen spezifischer Symptome, die auf eine Malignität der Erkrankung hinweisen könnten, festgestellt wurden. Die Patientenrelevanz einzelner Ereignisse, die in die Auswertung eingegangen sind, ist somit unklar. Dieser Endpunkt wird aufgrund der in der Studie gewählten Operationalisierung von Neoplasien im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt.

Für Neoplasien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Letrozol in der Upfronttherapie im Vergleich zu Tamoxifen.

Zerebrovaskuläre Ereignisse

Bei den schwerwiegenden zerebrovaskulären Ereignissen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit liegt kein Anhaltspunkt für einen geringeren beziehungsweise höheren Schaden von Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen für diesen Endpunkt vor.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei den schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p-Wert aus dem exakten Test). Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse unter Einbezug aller Studien zur Upfronttherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zeigte eine hohe Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Insgesamt ergibt sich hieraus kein Anhaltspunkt für einen geringeren beziehungsweise höheren Schaden von Letrozol in der Upfronttherapie im Vergleich zu Tamoxifen für diesen Endpunkt.

Thromboembolische Ereignisse

Bei den schwerwiegenden thromboembolischen Ereignissen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse unter Einbezug aller Studien zur Upfronttherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Aromatasehemmer. Insgesamt ergibt sich hieraus ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Letrozol in der Upfronttherapie im Vergleich zu Tamoxifen für diesen Endpunkt.

Endokrine Nebenwirkungen

Zu dem Endpunkt endokrine Nebenwirkungen wurden zum Vergleich einer Upfronttherapie mit Letrozol gegenüber Tamoxifen keine geeigneten Auswertungen vor.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Kardiovaskuläre Ereignisse

In der Studie FACE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Letrozol. Für die kardiovaskulären Ereignisse lag somit ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Letrozol im Vergleich zu Anastrozol vor.

Neoplasien

Entsprechend den Informationen aus dem Studienprotokoll wurden Neoplasien in der Studie FACE als SUE entsprechend dem MedDRA SOC „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ dokumentiert. Es bleibt unklar, ob die jeweiligen Diagnosen entweder im Laufe der durch das Studiendesign vorgegebenen (bildgebenden) Untersuchungen oder abhängig vom Vorliegen spezifischer Symptome, die auf eine Malignität der Erkrankung hinweisen könnten, festgestellt wurden. Die Patientenrelevanz einzelner Ereignisse, die in die Auswertung eingegangen sind, ist somit

unklar. Dieser Endpunkt wird aufgrund der in der Studie gewählten Operationalisierung von Neoplasien im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt.

Für Neoplasien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Letrozol in der Upfronttherapie im Vergleich zu Tamoxifen.

Frakturen, zerebrovaskuläre und thromboembolische Ereignisse

In der Studie FACE zeigte sich für die Endpunkte Frakturen, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Letrozol im Vergleich zu Anastrozol.

Damit liegt kein Anhaltspunkt für einen geringeren beziehungsweise höheren Schaden von Letrozol im Vergleich zu Anastrozol in der Upfronttherapie für die Endpunkte Frakturen, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse vor.

Endokrine Nebenwirkungen

Zu dem Endpunkt endokrine Nebenwirkungen wurden zum Vergleich von Letrozol mit Tamoxifen in der Upfronttherapie keine Daten erhoben.

5.2.1.2.6.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition in Abschnitt 4.4.4 dargestellt und bewertet.

Anastrozol vs. Tamoxifen

In der Studie ATAC für den Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen wurden laut Studienunterlagen keine Subgruppenanalysen für die Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskulären, kardiovaskulären, thromboembolischen Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen vordefiniert.

Letrozol vs. Tamoxifen

Für die Studie BIG 1-98 lagen aus der finalen Analyse (Datenschnitt 09.07.2010) für den Endpunkt Frakturen relevante Subgruppenanalysen hinsichtlich folgender potenzieller Effektmodifikatoren vor: Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) und adjuvante / neoadjuvante Chemotherapie (ja oder geplant vs. keine). Für weitere spezifische Nebenwirkungen (Neoplasien, kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre, thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen) wurden keine Subgruppenanalysen definiert.

Für den vorliegenden Bericht wurden die Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests selbst berechnet. Für die Subgruppe nach Alter ergab sich ein p-Wert von $> 0,2$ (Ereignisse während der Behandlung: $p = 0,902$, Ereignisse während der gesamten Beobachtungszeit: $p = 0,989$). Für die Subgruppe nach Chemotherapie ergab sich ebenso ein p-Wert von $> 0,2$ (Ereignisse während der Behandlung: $p = 0,820$, Ereignisse während der gesamten

Beobachtungszeit: p = 0,498). Damit lag kein Beleg für unterschiedliche Effekte in diesen Subgruppen vor.

Letrozol vs. Anastrozol

In der Studie FACE zum Vergleich von Letrozol mit Anastrozol wurden laut Studienunterlagen keine Subgruppenanalysen für die Endpunkte Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre, thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen vordefiniert.

5.2.1.3 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 45 fasst zusammen, welche Studien für die Bewertung der Upfronttherapiestrategien vorlagen sowie die Anzahl der jeweils untersuchten Patientinnen.

Tabelle 45: Zusammenfassende Übersicht zu den bewerteten Studien und zur Anzahl eingeschlossener Patientinnen (früher Brustkrebs) – Upfronttherapie

Vergleich	Anzahl der Studien	Anzahl der publizierten Studien	Anzahl der Patientinnen
Anastrozol vs. Tamoxifen	1 (ATAC)	1	6241[a]
Letrozol vs. Tamoxifen	1 (BIG 1-98)	1	Primary-Core-Analyse[b]: 8010 Analyse der Monotherapiearme[c]: 4922
Letrozol vs. Anastrozol	1 (FACE)	1	4136

a: Anzahl der Patientinnen der relevanten Studienarme, die an dem Subprotokoll zur Lebensqualität teilgenommen haben: n = 732
b: In die Primary-Core-Analyse sind alle Behandlungsarme der Randomisierungsoptionen 1 und 2 eingeschlossen, bei denen die Patientinnen zu Studienbeginn einer Behandlung mit Letrozol oder Tamoxifen zugeteilt wurden (Monotherapiearme und Sequenztherapiearme).
c: Eingeschlossen sind die Monotherapiearme aus den Randomisierungsoptionen 1 und 2.
vs.: versus

Tabelle 46 fasst die Beleglage für die Aromatasehemmer in der Upfronttherapie des frühen Mammakarzinoms zusammen. Dabei ist angegeben, für welche patientenrelevanten Endpunkte Daten vorlagen.

Tabelle 46: Zusammenfassung der Beleglage für die Upfronttherapie (früher Brustkrebs)

Vergleich	**Gesamtüberleben**	**Morbidität: DFS**	**Morbidität: Symptomatik**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Allgemeine Nebenwirkungen**				**Spezifische Nebenwirkungen**					
					Schwere UE (CTCAE-Grad 3)	**Schwere UE (CTCAE-Grad 4)**	**SUE**	**Abbruch wegen UE**	**Frakturen**	**Neoplasien**	**Zerebrovaskuläre Ereignisse**	**Kardiovaskuläre Ereignisse**	**Thromboembolische Ereignisse**	**Endokrine Nebenwirkungen**
Ergebnisse der wirkstoffübergreifenden Meta-Analyse														
AI vs. Tam	↑	n. u.[a]	-	-	-	-	↑[b]	↑↓	n. u.[c]	n. u.[d]	n. u.[e]	↑↓	↑	-
Ergebnisse der Vergleiche auf Basis der Einzelwirkstoffe														
Ana vs. Tam	⇗	⇑	-	⇔	-	-	⇑[b]/⇔[f]	⇑	⇓[b, f]	↔[d]	⇔	⇔	⇑	⇔
Let vs. Tam	⇑	⇑	-	-	⇔[g]		⇗[b]	⇔	⇓[b]/⇘[f]	↔[d]	⇔	⇔	⇗	-
Let vs. Ana	⇔	⇔	-	-	⇔[g]		⇔[f]	⇔	⇔	↔[d]	⇔	⇓	⇔	-

⇑: Hinweis auf einen Zusatznutzen / geringeren Schaden
⇗: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen / geringeren Schaden
⇔: kein Anhaltspunkt, homogenes Ergebnis
⇓: Hinweis auf einen geringeren Zusatznutzen / höheren Schaden
⇘: Anhaltspunkt für einen geringeren Zusatznutzen / höheren Schaden
↑: Statistisch signifikant, Vorteil von AI gegenüber Tamoxifen
↑↓: heterogenes Ergebnis
↔: kein statistisch signifikanter Unterschied
-: Daten nicht berichtet oder nicht verwertbar, daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
a: keine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse, da gleichgerichtet signifikanter Vorteil auf Einzelwirkstoffbasis
b: Ereignisse während der Behandlung
c: keine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse, da gleichgerichtet signifikanter Nachteil auf Einzelwirkstoffbasis
d: Patientenrelevanz einzelner Ereignisse nicht abschätzbar
e: keine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse, da gegenläufige Ergebnisse auf Einzelwirkstoffbasis
f: Ereignisse während der gesamten Beobachtungszeit
g: gemeinsame Auswertung der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)
AI: Aromataseinhibitor; Ana: Anastrozol; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DFS: krankheitsfreies Überleben; Let: Letrozol; n. u.: nicht untersucht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tam: Tamoxifen; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

5.2.2 Sequenztherapie

5.2.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Studiendesign

In Tabelle 47 und Tabelle 48 sind die Angaben zum Studiendesign der Studien dargestellt, die zur Untersuchung von Aromatasehemmern im Rahmen eines sequenziellen Therapiekonzepts eingeschlossen wurden.

Tabelle 47: Eingeschlossene Studien – Übersicht (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer[a]	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)					
TEAM-Japan	*RCT, open-label, parallel* *1. Anastrozol 1 mg/Tag (5 J.)* *2. Tam → Exe:* *Tamoxifen: 20 mg/Tag (2,5–3 J.)* *Exemestan: 25 mg/Tag (2,5–2 J., je nach Dauer der vorherigen Tamoxifenbehandlung)* 3. *Exemestan:25 mg/Tag[c] (5 J.)*	*geplante Therapiedauer: 5 J.* *Dauer der Beobachtung nach Randomisierung: 7 J.*	*Gesamtzahl: 166* *1. N = 55* *2. N = 56* *3. N = 55*	31 Zentren in Japan *2003 bis 2005[d]* *(Zeitraum der Randomisierung)*	**Primäre:** *Hauptstudie: rezidivfreies Überleben* *TEAM-Japan-Protokoll: Serumlipide, Knochenmineraldichte* **Sekundäre:** *Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität[e], unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Eingeschlossene Studien – Übersicht (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer[a]	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen					
BIG 1-98	*RCT, doppelblind, double-dummy, parallel* *Randomisierungsoption 1* ▪ *A1. Letrozol: 2,5 mg/Tag (5 J.)* ▪ *B1. Tamoxifen: 20 mg/Tag (5 J.)*[f] ▪ *C. Tam → Let:* ▫ *Tamoxifen: 20 mg/Tag (2 J.)* ▫ *Letrozol: 2,5 mg/Tag (3 J.)* ▪ *D. Let →Tam* ▫ *Letrozol: 2,5 mg/Tag (2 J.)* ▫ *Tamoxifen: 20 mg/Tag (3 J.)* *Randomisierungsoption 2* ▪ *A2. Letrozol: 2,5 mg/Tag (5 J.)* ▪ *B2. Tamoxifen: 20 mg/Tag (5 J.)*[f]	*geplante Therapiedauer: 5 J.* *Dauer der Beobachtung nach Randomisierung: jährlich bis zum Tod*	*Gesamtzahl: 8010* *Randomisierungs-option 1* ▪ *A1. N = 1546* ▪ *B1. N = 1548* ▪ *C. N = 1548* ▪ *D. N = 1540* *Randomisierungs-option 2* ▪ *A2. N = 917* ▪ *B2. N = 911* *Davon relevante Teilpopulation*[g] *Let → Tam* *n = 1540* *Tamoxifen* *n = 1548*	*248 Zentren weltweit: Asien, Australien, Europa, Neuseeland, Nordamerika, Südafrika, Südamerika* *Randomisierungsoption 1: 04/1999 bis 05/2003*[d] *Randomisierungsoption 2: 03/1998 bis 03/2000*[d] *(jeweils Zeitraum der Randomisierung)* *Studie laufend*	***Primäre:*** *krankheitsfreies Überleben* ***Sekundäre:*** *Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Eingeschlossene Studien – Übersicht (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer[a]	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol					
BIG 1-98	*RCT, doppelblind, double-dummy, parallel* *Randomisierungsoption 1* ▪ *A1. Letrozol: 2,5 mg/Tag (5 J.)* ▪ *B1. Tamoxifen: 20 mg/Tag (5 J.)*[f] ▪ *C. Tam → Let:* ▫ *Tamoxifen: 20 mg/Tag (2 J.)* ▫ *Letrozol: 2,5 mg/Tag (3 J.)* ▪ *D. Let → Tam* ▫ *Letrozol: 2,5 mg/Tag (2 J.)* ▫ *Tamoxifen: 20 mg/Tag (3 J.)* *Randomisierungsoption 2* ▪ *A2. Letrozol: 2,5 mg/Tag (5 J.)* ▪ *B2. Tamoxifen: 20 mg/Tag (5 J.)*[f]	*geplante Therapiedauer: 5 J.* *Dauer der Beobachtung nach Randomisierung: jährlich bis zum Tod*	*Gesamtzahl: 8010* *Randomisierungs-option 1* ▪ *A1. N = 1546* ▪ *B1. N = 1548* ▪ *C. N = 1548* ▪ *D. N = 1540* *Randomisierungs-option 2* ▪ *A2. N = 917* ▪ *B2. N = 911* *Davon relevante Teilpopulation*[h] *Let → Tam* *n = 1540* *Letrozol* *n = 1546*	*248 Zentren weltweit: Asien, Australien, Europa, Neuseeland, Nordamerika, Südafrika, Südamerika* *Randomisierungsoption 1: 04/1999 bis 05/2003*[d] *Randomisierungsoption 2: 03/1998 bis 03/2000*[d] *(jeweils Zeitraum der Randomisierung)* *Studie laufend*	***Primäre:*** *krankheitsfreies Überleben* ***Sekundäre:*** *Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Eingeschlossene Studien – Übersicht (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Die Behandlung erfolgte bis zum Rezidiv oder Studienende; die Behandlung konnte zu jedem Zeitpunkt nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch abgebrochen werden.
b: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.
c: Aufgrund der nicht zulassungskonformen Anwendung von Exemestan (keine Vorbehandlung mit Tamoxifen über 2–3 Jahren) wurde dieser Studienarm für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.
d: Angaben entsprechen dem Randomisierungszeitraum, keine Daten der letzten Patientenvisite (zum Studienende) vorhanden.
e: entnommen aus der Publikation zur Studie [181], im Studienbericht nicht als Zielkriterium genannt
f: Gemäß den Angaben des Amendments 5 zum Protokoll (04/2005) wurden die Tamoxifenarme der Studie entblindet. Den Patientinnen in den Tamoxifenarmen, die bereits seit 2,5 bis 4,5 Jahren mit Tamoxifen behandelt wurden und kein Krankheitsrezidiv hatten, wurde die Möglichkeit gegeben, zu einer Letrozolbehandlung beziehungsweise zur Behandlung mit anderen Aromatasehemmern zu wechseln. Patientinnen, die seit 4,5 bis 5 Jahren mit Tamoxifen behandelt wurden, wurde die Möglichkeit gegeben, Letrozol im Rahmen einer erweiterten adjuvanten Therapie zu erhalten.
g: Eingeschlossen sind der Tamoxifen-Monotherapiearm (B1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1.
h: Eingeschlossen sind der Letrozol-Monotherapiearm (A1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1.

Exe: Exemestan; J.: Jahre; Let: Letrozol; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte klinische Studie; Tam: Tamoxifen, vs.: versus

Tabelle 48: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Vergleich Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)		
▪ TEAM-Japan	▪ *Alter/postmenopausaler Status:* ▫ *≥ 60 Jahre* ▫ *≥ 45 Jahre in der Menopause (≥ 1 Jahr, keine Hysterektomie)* ▫ *Frauen nach bilateraler Ovariektomie* ▫ *bei unklarer Beurteilung der Menopause: FSH innerhalb des Referenzbereichs* ▪ *Diagnose: invasives Mammakarzinom, TNM-Stadien: I–IIIA* ▪ *Hormonrezeptorstatus: ER+ und / oder PgR+* ▪ *Vorbehandlung: Operation, ggf. adj. Chemotherapien* ▪ *Performance-Status: ECOG: 0, 1*	▪ *Diagnose: bilaterales Mammakarzinom (synchron oder metachron)*
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen		
▪ BIG 1-98	▪ *Alter/postmenopausaler Status:* ▫ *< 50 Jahre in der Menopause (Amenorrhoe ≥ 1 Jahr)* ▫ *≥ 50 Jahre in der Menopause (Amenorrhoe ≥ 6 Monate)* ▫ *Frauen in der Menopause nach bilateraler Oophorektomie oder Strahlenbehandlung* ▫ *≥ 45 Jahre in der Menopause nach Chemotherapie, FSH/LH/E2 im postmenopausalen Bereich* ▫ *Frauen nach Hysterektomie (wenn < 55 Jahre, FSH/LH/E2 im postmenopausalen Bereich)* ▪ *Diagnose: operables Mammakarzinom (Adenokarzinom), TNM[c]: I–IIIa, T1– T3,T4b; Nx, N0-N2; M0* ▪ *Hormonrezeptorstatus: HR+ (ER+ und / oder PgR+)* ▪ *Vorbehandlung: Operation, ggf. Radiotherapie, ggf. adj. und / oder neoadj. Chemotherapie, ggf. abgeschlossene neoadj. endokrine Therapie (Dauer ≤ 4 Monate)* ▪ *Performance-Status: nicht definiert*	▪ *Diagnose: metastasiertes Stadium*
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol		
▪ BIG 1-98	siehe Vergleich Letrozol (Let→Tam) vs. Tamoxifen	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten.

a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, postmenopausaler Status, Angaben zur Diagnose (Tumortyp, Tumorstadium, spezifische Tumorcharakteristika wie Grading), Hormonstatus, Beschreibung relevanter Vorbehandlungen, Performance-Status, besondere Charakteristika der Population.

b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, spezifische Angaben zur Diagnose, ausgeschlossene Vorbehandlungen des Mammakarzinoms, sofern sie sich nicht per se aus den Einschlusskriterien ergeben.

c: Protokoll Amendment 2 (29.08.2001): eingeschlossen wurden Frauen mit TNM-Stadium pT4b

adj.: adjuvant; E2: Östradiol; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ER+: östrogenrezeptorpositiv; Exe: Exemestan; HR+: hormonrezeptorpositiv; FSH: follikelstimulierendes Hormon; Let: Letrozol; LH: luteinisierendes Hormon; neoadj.: neoadjuvant; PgR+: progesteronrezeptorpositiv; Tam: Tamoxifen; TNM: Klassifikation von malignen Tumoren; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Für den Vergleich von Anastrozol vs. Exemestan als sequenzielle Therapie nach Vorbehandlung mit Tamoxifen wurde eine relevante randomisierte Studie eingeschlossen (Studie TEAM-Japan). Es handelt sich um eine offene randomisierte kontrollierte Studie, die als Teilprotokoll einer größeren Studie TEAM ausschließlich in Zentren in Japan durchgeführt wurde.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen in der Postmenopause mit invasivem Mammakarzinom, die nach einer Brustoperation für eine adjuvante Hormontherapie geeignet waren. Die Patientinnen mussten entweder einen positiven Östrogen- und / oder einen positiven Progesteronrezeptorstatus aufweisen. Eine adjuvante Chemotherapie sollte vor dem Studieneinschluss abgeschlossen worden sein.

Die Hauptstudie TEAM verglich eine Behandlung mit Exemestan-Monotherapie mit einer sequenziellen Behandlung aus Tamoxifen gefolgt von Anastrozol. Wegen fehlender Vorbehandlung mit Tamoxifen erfolgte die Behandlung mit Exemestan im Monotherapiearm nicht zulassungskonform. Die Studie TEAM wurde daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Im Gegensatz zu der Hauptstudie TEAM war die Studie TEAM-Japan dreiarmig und verglich Anastrozol als Monotherapie 1 mg/Tag, Sequenztherapie aus Tamoxifen 20 mg/Tag gefolgt von Exemestan 25 mg/Tag und Exemestan als Monotherapie 25 mg/Tag. Insgesamt wurden 166 Patientinnen im Verhältnis 1:1:1 stratifiziert nach Vorbehandlung mit Chemotherapie (ja / nein), Vorbehandlung mit Radiotherapie (ja / nein), Vorhandensein der Metastasen in den Lymphknoten (ja / nein) und Zentrum in folgende Behandlungsgruppen in diese Studienarme randomisiert zugeteilt. Der Exemestan-Monotherapiearm wird in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund fehlender Vorbehandlung mit Tamoxifen, die eine Zulassungsvoraussetzung darstellt [21], nicht weiter berücksichtigt. Insgesamt wurden 111 Patientinnen in die beiden relevanten Therapiearme eingeschlossen.

Als primärer Endpunkt des Hauptprotokolls TEAM wurde in der Studie TEAM-Japan das rezidivfreie Überleben untersucht. Weitere untersuchte patientenrelevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse.

Die Dauer der Therapie in den beiden relevanten Studienarmen der Studie TEAM-Japan wurde insgesamt auf 5 Jahre oder bis zum Auftreten eines Rezidivs festgelegt. Im Sequenztherapiearm haben die Patientinnen nach 2,5 beziehungsweise bis zu 3 Jahren Behandlung mit Tamoxifen anschließend Exemestan für 2,5 bis 2 Jahre erhalten, sofern zu diesem Zeitpunkt kein Rezidiv aufgetreten war. Darüber hinaus konnte die Behandlung in beiden Studienarmen nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch jederzeit abgebrochen werden.

Die Erhebung der Daten erfolgte endpunktspezifisch teilweise über das Behandlungsende hinaus. Gemäß Informationen im Studienprotokoll wurde der Endpunkt Gesamtüberleben bis zu 7 Jahren nach dem Behandlungsende dokumentiert, die unerwünschten Ereignisse bis 30 Tage nach dem Behandlungsende und die Endpunkte Lebensqualität und Symptomatik ausschließlich während des ersten Therapiejahres.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen beziehungsweise Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

Der Vergleich einer Behandlung von Letrozol gefolgt von Tamoxifen als Sequenztherapie vs. Tamoxifen oder vs. Letrozol war anhand der Studie BIG 1-98 möglich. Es handelt sich um eine multizentrische randomisierte doppelblinde kontrollierte Studie bei postmenopausalen Frauen mit Adenokarzinom, die nach einer operativen Tumorentfernung für eine adjuvante Hormontherapie geeignet waren und deren Tumoren entweder östrogen- und / oder progesteronrezeptorpositiv waren. Eine ausführliche Beschreibung des Studiendesigns und Besonderheiten der Therapie- beziehungsweise Beobachtungsdauer ist bereits im Abschnitt 5.2.1.1.1 der Nutzenbewertung enthalten.

Für die vorliegenden Vergleiche wurden in der Studie die folgenden Therapiearme der Randomisierungsoption 1 herangezogen:

- der Sequenztherapiearm „Letrozol gefolgt von Tamoxifen“ (D) und der Tamoxifen-Monotherapiearm (A1). Diesem Vergleich wurden insgesamt 3088 Patientinnen randomisiert zugeteilt.
- der Sequenztherapiearm „Letrozol gefolgt von Tamoxifen“ (D) und der Letrozol-Monotherapiearm (B1). Diesem Vergleich wurden insgesamt 3086 Patientinnen randomisiert zugeteilt.

Der Sequenztherapiearm „Tamoxifen gefolgt von Letrozol“ (C) wurde nicht in die Bewertung eingeschlossen, da er nicht zulassungskonform durchgeführt wurde. Gemäß der Zulassung kann Letrozol in einer erweiterten adjuvanten Therapie nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre eingesetzt werden. In der Studie BIG 1-98 erfolgte die Letrozolgabe nach einer 2-jährigen Tamoxifenbehandlung.

Studienpopulationen

In Tabelle 49 bis Tabelle 52 sind die Angaben zum jeweils untersuchten Patientenkollektiv der eingeschlossenen Studien dargestellt. Tabelle 53 enthält eine Übersicht zu erlaubten und nicht erlaubten Begleitbehandlungen.

Tabelle 49: Charakterisierung der Studienpopulation (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Alter (Jahre) MW (SD)	Ethnie				Vorbehandlung		Therapie-abbrecher n (%)
			Kaukasisch / Weiß	Asiatisch	Afro-amerikanisch	Andere und / oder unbekannt	RT	CT	
			n (%)				n (%)		
Anastrozol vs. Sequenz (Exe→Tam)									
TEAM-Japan									
Anastrozol	55	63 (8,0)	-	55 (100)	-	-	34 (61,8)	21 (38,2)	k. A.
Tamoxifen → Exemestan	56	63 (8,1)	-	56 (100)	-	-	36 (64,3)	23 (41,1)	k. A.
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen									
BIG 1-98[b]									
Letrozol → Tamoxifen	*1540*	*61 (38–89)[c]*	*1497 (97,2)*	k. A.	k. A.	*34 (2,2)*	*1178 (76,5)*	*370 (24,0)*	*464 (30,1)[d]*
Tamoxifen	*1548*	*61 (39–84)[c]*	*1511 (97,6)*	k. A.	k. A.	*31 (2,0)*	*1152 (74,4)*	*370 (23,9)*	*518 (33,5)[d]*
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol									
BIG 1-98[e]									
Letrozol → Tamoxifen	*1540*	*61 (38–89)[c]*	*1497 (97,2)*	k. A.	k. A.	*34 (2,2)*	*1178 (76,5)*	*370 (24,0)*	*464 (30,1)[d]*
Letrozol	*1546*	*61 (38–84)[c]*	*1496 (96,8)*	k. A.	k. A.	*40 (2,6)*	*1173 (75,9)*	*367 (23,7)*	*414 (26,8)[d]*

(Fortsetzung)

Tabelle 49: Charakterisierung der Studienpopulation (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Eingeschlossen sind der Tamoxifen-Monotherapiearm (B1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1.
c: Median (Minimum, Maximum)
d: Anzahl der Therapieabbrecher bezieht sich auf den Zeitpunkt der finalen Analyse (Datenschnitt 09.07.2010).
e: Eingeschlossen sind der Letrozol-Monotherapiearm (A1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1.
CT: Chemotherapie; Exe: Exemestan; k. A.: keine Angabe; Let: Letrozol; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; RT: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; Tam: Tamoxifen; vs.: versus

Tabelle 50: Charakterisierung der Studienpopulation – Klassifikation nach UICC (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Klassifikation nach UICC						
		Erkrankungsstadien				Nodalstatus		
		I	IIA	IIB	IIIA	N0	N1–N3	Sonstige[b]
		n (%)				n (%)		
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)								
TEAM-Japan								
Anastrozol	55	16 (29,1)	30 (54,5)	8 (14,5)	1 (1,8)	19 (34,5)	36 (65,5)	-
Tamoxifen → Exemestan	56	19 (33,9)	26 (46,4)	8 (14,3)	3 (5,4)	19 (33,9)	37 (66,1)	-
		Tumorgröße						
		T1–T3	T4	Sonstige[b]				
		n (%)						
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen								
BIG 1-98[c]								
Letrozol → Tamoxifen	*1540*	*1521 (98,8)[d]*	*10 (0,6)*	*9 (0,6)*		*920 (59,7)*	*610 (39,6)[d]*	*1 (< 0,1)*
Tamoxifen	*1548*	*1530 (98,8)[d]*	*12 (0,8)*	*6 (0,4)[d]*		*903 (58,3)*	*625 (40,4)[d]*	*4 (0,3)*
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol								
BIG 1-98[e]								
Letrozol → Tamoxifen	*1540*	*1521 (98,8)[d]*	*10 (0,6)*	*9 (0,6)*		*920 (59,7)*	*610 (39,6)[d]*	*1 (< 0,1)*
Letrozol	*1546*	*1531 (99,0)[d]*	*10 (0,6)*	*k. A.*		*888 (57,4)*	*645 (41,7)[d]*	*0 (0)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: Sonstige beinhaltet: nicht berichtet, nicht verfügbar, unbekannt, nicht untersucht (Tx)

c: Eingeschlossen sind der Tamoxifen-Monotherapiearm (B1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1.

d: eigene Berechnung

e: Eingeschlossen sind der Letrozol-Monotherapiearm (A1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1.

Exe: Exemestan; k. A.: keine Angabe; Let: Letrozol; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; Tam: Tamoxifen; UICC: Union Internationale contre le Cancer (Klassifikation zur Stadieneinteilung von malignen Tumoren); vs.: versus

Tabelle 51: Charakterisierung der Studienpopulation – histologischer Grad (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Tumorgrad				
		G1	G2	G3	G4	Sonstige[b]
				n (%)		
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)						
TEAM-Japan						
Anastrozol	55			k. A.		
Tamoxifen → Exemestan	56			k. A.		
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen						
BIG 1-98[c]						
Letrozol → Tamoxifen	1284[d]	369 (29)	675 (53)	184 (14)	-	56 (4)
Tamoxifen	1292[d]	384 (30)	652 (50)	194 (15)	-	62 (5)
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol						
BIG 1-98[e]						
Letrozol → Tamoxifen	1284[d]	369 (29)	675 (53)	184 (14)	-	56 (4)
Letrozol	1300[d]	345 (27)	662 (51)	223 (17)	-	70 (5)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Die Kategorie Sonstige beinhaltet: unbekannt, nicht berichtet und / oder nicht erhoben
c: Eingeschlossen sind der Tamoxifen-Monotherapiearm (B1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1.
d: Angaben zu der Gesamtpopulation lagen nicht vor. Angaben beziehen sich ausschließlich auf eine Teilpopulation der Patientinnen mit ER+-Rezeptorstatus, deren Tumormaterial zur weiteren Untersuchung ins Zentrallabor verschickt wurde (Letrozol →Tamoxifen: 1284 aus 1540 Patientinnen; Tamoxifen: 1292 aus 1548 Patientinnen; Letrozol: 1300 aus 1546 Patientinnen).
e: Eingeschlossen sind der Letrozol-Monotherapiearm (A1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1.
ER+: östrogenrezeptorpositiv;Exe: Exemestan; G1: gut differenziert; G2: mäßig differenziert; G3: schlecht differenziert; G4: undifferenziert; k. A.: keine Angabe; Let: Letrozol; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; Tam: Tamoxifen

Tabelle 52: Charakterisierung der Studienpopulation – HR-Status (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Hormonrezeptorstatus				HER2-Status positiv
		ER+ und PgR+	ER+ oder PgR+	ER- und PgR-	Unbekannt	
		n (%)				
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→ Exe)						
TEAM-Japan						
Anastrozol	55	ER+: 52 (94,5) PgR+: 43 (78,2)		ER-: 3 (5,5) PgR-: 12 (21,8)	-	k. A.
Tamoxifen → Exemestan	56	ER+: 54 (96,4) PgR+: 46 (82,1)		ER-: 2 (3,6) PgR-: 10 (17,9)	-	
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen						
BIG 1-98[b]						
Letrozol → Tamoxifen	*1540*	*1016 (66,0)*	*520 (33,8)[c, d]*	*4 (0,3)*	*0 (0)*	*k. A.*
Tamoxifen	*1548*	*977 (63,1)*	*568 (36,7)[c, d]*	*2 (0,1)*	*1 (< 0,1)*	
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol						
BIG 1-98[e]						
Letrozol → Tamoxifen	*1540*	*1016 (66,0)*	*520 (33,8)[c, d]*	*4 (0,3)*	*0 (0)*	*k. A.*
Letrozol	*1546*	*993 (64,2)*	*553 (35,8)[c, d]*	*0 (0)*	*0 (0)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.

b: Eingeschlossen sind der Tamoxifen-Monotherapiearm (B1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1.

c: eigene Berechnung

d: Schließt auch Patientinnen ein, bei denen einer der beiden Hormonrezeptorstatus (ER oder PgR) unbekannt ist.

e: Eingeschlossen sind der Letrozol-Monotherapiearm (A1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1.

ER: Östrogenrezeptor; ER+: östrogenrezeptorpositiv; ER-: östrogenrezeptornegativ; Exe: Exemestan; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; k. A.: keine Angaben; Let: Letrozol; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; PgR: Progesteronrezeptor; PgR+: progesteronrezeptorpositiv; PgR-: progesteronrezeptornegativ; Tam: Tamoxifen; vs.: versus

Tabelle 53: Charakterisierung der Begleitbehandlung in den eingeschlossenen Studien (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Vergleich Studie Gruppe	Erlaubte Begleitbehandlungen	Nicht erlaubte Begleitbehandlungen
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)		
TEAM-Japan Anastrozol Tamoxifen → Exemestan	*Arzneimittel zur Behandlung einer Hyperlipidämie (Fibrate und / oder Statine) und Osteoporose (ausgenommen SERM)*	*andere Arzneimittel mit Wirkung auf den Hormonstatus oder die ein Krankheitsrezidiv verhindern*
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen		
BIG 1-98 Letrozol → Tamoxifen Tamoxifen	*Behandlung mit Bisphosphonaten oder lipidsenkenden Arzneimitteln, Chemotherapie*[a]	*andere Arzneimittel mit Wirkung auf den Hormonstatus oder die ein Krankheitsrezidiv verhindern*
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol		
BIG 1-98 Letrozol → Tamoxifen Letrozol	siehe Vergleich Letrozol (Let→Tam) vs. Tamoxifen	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.
a: Chemotherapie war nur bei Patientinnen erlaubt, die bei der Randomisierung dem Stratum 3 (Beginn der Chemotherapie gleichzeitig mit der Studienmedikation) zugeordnet wurden.
adj.: adjuvant;Exe: Exemestan; Let: Letrozol; SERM: Selektive Östrogenrezeptormodulatoren; Tam: Tamoxifen; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Die Patientinnen der Studie TEAM-Japan waren hinsichtlich der Hauptcharakteristika vergleichbar. Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 63 Jahre. Beinahe alle Patientinnen entsprachen im Hinblick auf die zugelassene Patientenpopulation den Einschlusskriterien und hatten einen positiven Hormonrezeptorstatus, etwa 95 % der Tumore war dabei östrogenrezeptorpositiv. Angaben zum HER2-Status der Patientinnen lagen im Studienbericht nicht vor.

Die meisten der untersuchten Frauen hatten zu Studienbeginn ein Tumorstadium II nach UICC (etwa 65 %) und etwa ein Drittel ein Tumorstadium I. Angaben zum histologischen Differenzierungsgrad lagen nicht vor. Eine (adjuvante) Chemotherapie haben ca. 40 % der Patientinnen vor dem Studienbeginn erhalten, eine Radiotherapie knapp über 60 %. Zur Anzahl der Patientinnen, die die Therapie frühzeitig abgebrochen haben, standen keine Daten zur Verfügung.

Hinsichtlich der Begleitbehandlungen bestanden laut Studienprotokoll keine bedeutsamen Einschränkungen.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen beziehungsweise Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

Die Charakteristika der Patientinnen der relevanten Studienpopulationen waren zwischen den Studienarmen ausgewogen. Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei etwa 61 Jahren. Beinahe 100 % der untersuchten Frauen entsprachen im Hinblick auf die zugelassene Patientenpopulation den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung und hatten einen positiven Hormonrezeptorstatus, mindestens 65 % der Tumore waren dabei östrogenrezeptorpositiv. Angaben zum HER2-Status der Patientinnen lagen im Studienbericht nicht vor.

Die Tumorgröße fast aller Patientinnen entsprach der Klassifikation T1-T3 nach UICC. Bei knapp 60 % der Frauen waren die Lymphknoten nicht betroffen (N0), die anderen hatten einen Nodalstatus N1-N3. Angaben zum histologischen Differenzierungsgrad lagen nur für 83 % der Patientinnen vor: Von diesen hatte die Hälfte der Patientinnen einen Tumor der mäßigen Differenzierung (G2) und ein Drittel einen gut differenzierten Tumor (G1).

Etwa 25 % der Frauen hatten vor dem Studieneinschluss bereits eine Chemotherapie erhalten und 75 % der Patientinnen eine radiotherapeutische Behandlung. Der Anteil der Patientinnen, die die Therapie frühzeitig abgebrochen hatten lag bei etwa 30 %. Zwischen den einzelnen Studienarmen bestanden diesbezüglich keine bedeutsamen Unterschiede.

Hinsichtlich der Begleitbehandlungen bestanden zwischen den Studienarmen keine bedeutsamen Einschränkungen.

Angaben zum Verlauf der eingeschlossenen Studien

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe) (Studie TEAM-Japan)

Für die Studie TEAM-Japan waren ausschließlich Ergebnisse einer Auswertung (Datenschnitt 08.11.2009) verfügbar. Diese wurden – sofern geeignete Daten für die Nutzenbewertung zur Verfügung standen – für die Bewertung herangezogen.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen beziehungsweise Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol (Studie BIG 1-98)

Im Laufe der Studie BIG 1-98 wurden mehrere Datenschnitte analysiert (siehe Abschnitt 5.2.1.1.1 der vorliegenden Nutzenbewertung). In der Nutzenbewertung wurden jedoch ausschließlich die Ergebnisse solcher Datenschnitte betrachtet, auf deren Basis aussagekräftigere Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden können:

- Für den Vergleich von Letrozol als sequenzielle Therapie (Letrozol gefolgt von Tamoxifen) vs. Tamoxifen als Monotherapie lagen ausschließlich Ergebnisse der finalen Analyse (Datenschnitt 09.07.2010) vor. Zum Zeitpunkt dieser Analyse war allerdings das Cross-over der Patientinnen der Tamoxifengruppe bereits implementiert. Dieser Aspekt des Studiendesigns wurde bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials entsprechend berücksichtigt (siehe Abschnitte 5.2.1.1.2 und 5.2.1.2).

- Für den Vergleich von Letrozol als sequenzielle Therapie (Letrozol gefolgt von Tamoxifen) vs. Letrozol als Monotherapie wurden bevorzugt die Ergebnisse der letzten verfügbaren Analyse herangezogen (Update-Analyse). Sofern die Ergebnisse aus dieser Auswertung nicht verfügbar waren, wurde auf den Datenschnitt der finalen Analyse zurückgegriffen (Datenschnitt 09.07.2010).

Die Beobachtung in der Studie TEAM-Japan war zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Berichts bereits abgeschlossen. Für die Studie BIG 1-98 lief die Nacherhebung der Daten für das Gesamtüberleben und die Frakturen.

Tabelle 54 zeigt zusammenfassend die Angaben zum Verlauf der in der Bewertung betrachteten Datenschnitte. Eine endpunktspezifische Übersicht über die Datenschnitte, die für die Bewertung herangezogen wurden, findet sich in den Tabellen zum Verzerrungspotenzial in den nachfolgenden Abschnitten (Tabelle 56, Tabelle 63, Tabelle 64 und Tabelle 66).

Tabelle 54: Angaben zu den Auswertungszeitpunkten und zu den Beobachtungsdauern (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**Beobachtungsdauer[a] [Monate] Median (Min, Max)**	**Behandlungsdauer [Monate] Median (Min, Max)**
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)		
TEAM-Japan Datenschnitt 08.11.2009		
Anastrozol	12[b]	k. A.
Tamoxifen → Exemestan		k. A.
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen		
BIG 1-98 Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)[c]		
Letrozol →Tamoxifen	*86,1 (0,1, 126,2)*	*60,0 (0,1, 66,9)*
Tamoxifen	*86,1 (3,7, 127,0)*	*59,8 (0,2, 67,0)[d]*
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol		
BIG 1-98 Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)[e]		
Letrozol →Tamoxifen	*86,1 (0,1, 126,2)*	*60,0 (0,1, 66,9)*
Letrozol	*86,6 (0,1, 126,5)*	*60,0 (0,1, 67,0)*
Update-Analyse[e, f]		
Letrozol →Tamoxifen	96 (0, 134,4)[g]	k. A.
Letrozol		k. A.

a: Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben
b: Auswertungen erfolgten nach individueller Beobachtungszeit von einem Jahr für jede Patientin.
c: Eingeschlossen sind der Tamoxifen-Monotherapiearm (B1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1. Ergebnisse zu früheren Datenschnitten (vor dem Zeitpunkt der Entblindung des Tamoxifenarms) liegen nicht vor.
d: gesamte Behandlungsdauer inklusive Studienphasen vor und nach Cross-over
e: Eingeschlossen sind der Letrozol-Monotherapiearm (A1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1.
f: Angaben zum Datum des Datenschnitts liegen nicht vor.
g: eigene Berechnung, mediane Beobachtungszeit wird in den Studienunterlagen für beide Studienarme gemeinsam berichtet
Exe: Exemestan; k. A.: keine Angabe; Let: Letrozol; Max: Maximum; Min: Minimum; Tam: Tamoxifen; vs.: versus

5.2.2.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 55 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials der für den Vergleich von Anastrozol mit Exemestan (Tam→Exe) in der Sequenztherapie (Studie TEAM-Japan) und Letrozolsequenzthrapie (Let→Tam) mit Tamoxifen beziehungsweise Letrozol (jeweils Studie BIG 1-98) eingeschlossenen Studien.

Für die Bewertung von Exemestan und Letrozol im Rahmen einer sequenziellen Therapie lag jeweils nur eine Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer einzigen Studie gestellt werden, sind für die Studien TEAM-Japan und BIG 1-98 nicht erfüllt [27]. Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise – z. B. auf einen Zusatznutzen – abgeleitet werden.

Tabelle 55: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)							
TEAM-Japan	unklar[a]	unklar[b]	nein	nein	ja	ja	hoch[a, b]
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen							
BIG 1-98	ja	ja	nein[c, d]	nein[c, d]	ja	ja	niedrig
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol							
BIG 1-98	ja	ja	unklar[d]	unklar[d]	ja	ja	niedrig

a: aufgrund der ungenauen Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz in den Studienunterlagen
b: aufgrund der ungenauen Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung in den Studienunterlagen
c: Gemäß den Angaben des Amendments 5 zum Protokoll wurden die Tamoxifenarme der Studie entblindet.
d: Es finden sich die Angaben in den Studienunterlagen, dass bis zum Datenschnitt der finalen Analyse (09.07.2010) 2052 Randomisierungsnummern gebrochen wurden, davon 2000 nicht infolge einer unmittelbaren Notsituation. Es ist unklar, wie viele Patientinnen des relevanten Vergleichs davon betroffen waren.
Exe: Exemestan; Let: Letrozol; Tam: Tamoxifen; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Für die Studie TEAM-Japan wurde aufgrund der ungenauen Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen beziehungsweise Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

Für beide Vergleiche aus der Studie BIG 1-98 wurde von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

5.2.2.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

5.2.2.2.1 Gesamtüberleben

In allen eingeschlossenen Studien wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt untersucht. Ergebnisse aus der Studie TEAM-Japan wurden allerdings in den Studienunterlagen nicht berichtet.

5.2.2.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Tabelle 56 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf Endpunktebene bezogen auf die für die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Tabelle 56: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): Gesamtüberleben – Sequenztherapie

Vergleich Studie Datenschnitt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Anastrozol vs. Sequenz (Exe→Tam)						
TEAM-Japan	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen						
BIG 1-98						
Datenschnitt 09.07.2010 (finale Analyse)	niedrig	nein[a, b]	ja	ja	nein[c]	hoch[d]
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol						
BIG 1-98						
Update-Analyse[e]	niedrig	unklar[a]	ja	ja	ja	niedrig

a: Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen wurden bis zum Datenschnitt der finalen Analyse (09.07.2010) 2052 Randomisierungsnummern gebrochen, davon 2000 nicht infolge einer unmittelbaren Notsituation. Es ist unklar, wie viele Patientinnen des relevanten Vergleichs davon betroffen waren.
b: Gemäß den Angaben des Amendments 5 zum Protokoll (04/2005) wurden die Tamoxifenarme der Studie entblindet.
c: Nach Entblindung konnten Patientinnen des Tamoxifenarms zu einer Behandlung mit Letrozol beziehungsweise anderen Aromatasehemmern wechseln. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (Datenschnitt 09.07.2010) hatten ca. 43 % der mit Tamoxifen im Studienarm B1 behandelten Patientinnen ihre Behandlung gewechselt.
d: hohes Verzerrungspotenzial maßgeblich wegen der Möglichkeit des Therapiewechsels nach Entblindung
e: Angaben zum Datum des Datenschnitts liegen nicht vor.
Exe: Exemestan; ITT: Intention to treat; Let: Letrozol; Tam: Tamoxifen; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben entfiel, da die Ergebnisse aus der Studie TEAM-Japan in den Studienunterlagen nicht berichtet wurden.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen

Für den Vergleich von Letrozol als Sequenztherapie vs. Tamoxifen wurde von einem hohen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ausgegangen. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotenzial war dabei die Möglichkeit der Patientinnen des Tamoxifenarms, nach der Entblindung dieses Studienarms in die Behandlung mit Letrozol oder anderen Aromatasehemmern zu wechseln. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse haben etwa 43 % der Patientinnen ihre Behandlung entsprechend geändert. Das Cross-over von Patientinnen der Tamoxifenarme kann einen bedeutsamen Einfluss auf die Effektschätzer des Gesamtüberlebens haben, da in die Auswertung dieses Endpunkts auch Informationen nach dem Therapiewechsel eingegangen sind.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

Für den Vergleich von Letrozol als Sequenztherapie vs. Letrozol wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet, da diese Studienarme nicht durch das Cross-over betroffen waren.

5.2.2.2.1.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben

In Tabelle 57 sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben lagen für die in die Bewertung herangezogenen Datenschnitte jeweils nicht vor.

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde zwar in der Studie TEAM-Japan erhoben, er wurde in den vorliegenden Studienunterlagen allerdings nicht berichtet.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen

Zum Datenschnitt der finalen Analyse ergab die sequenzielle Behandlung mit Letrozol und Tamoxifen keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Tamoxifen über 5 Jahre.

Insgesamt ergab sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letrozol im Rahmen einer Sequenztherapiestrategie (Let→Tam) gegenüber Tamoxifen.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

Zum Datenschnitt der Update-Analyse, deren Zeitpunkt nicht berichtet wird, ergab die sequenzielle Behandlung mit Letrozol und Tamoxifen keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Letrozol über 5 Jahre.

Insgesamt ergab sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letrozol im Rahmen einer Sequenztherapiestrategie (Let→Tam) gegenüber einer Behandlung mit Letrozol über 5 Jahre.

Tabelle 57: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**Todesfälle n (%)**	**Mediane Beobachtungszeit**[b] **Monate [Min, Max]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Anastrozol vs. Exemestan (Tam→Exe)					
TEAM-Japan					
Datenschnitt 08.11.2009					
Anastrozol	55	k. A.	12[c]	k. A.	k. A.
Tamoxifen → Exemestan	56	k. A.		k. A.	k. A.
Letrozol (Let→Tam) vs. Tamoxifen					
BIG 1-98					
Datenschnitt 09.07.2010[d] (Finale Analyse)					
Letrozol → Tamoxifen	*1540*	*182 (11,8[e])*	*86,1 (0,1, 126,2)*	*0,87 [0,67; 1,13][f]*	k. A.
Tamoxifen	*1548*	*207 (13,4[e])*	*86,1 (3,7, 127,0)*		
Letrozol (Let→Tam) vs. Letrozol					
BIG 1-98					
Datenschnitt 09.07.2010[g] (Finale Analyse)					
Letrozol → Tamoxifen	*1540*	*182 (11,8[e])*	*86,1 (0,1, 126,2)*	*0,97 [0,74; 1,27][f]*	k. A.
Letrozol	*1546*	*187 (12,1[e])*	*86,6 (0,1, 126,5)*		
Update-Analyse[g, h]					
Letrozol → Tamoxifen	1540	194 (12,6[e])	96 (0, 134,4)[i]	0,97 [0,80;1,19]	0,79
Letrozol	1546	197 (12,7[e])			

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.

b: Die mediane Überlebenszeit ist nicht erreicht, die Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation.

c: Auswertungen erfolgten nach individueller Beobachtungszeit von 1 Jahr für jede Patientin.

d: Eingeschlossen sind der Tamoxifen-Monotherapiearm (B1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1. Ergebnisse zu früheren Datenschnitten (vor dem Zeitpunkt der Entblindung des Tamoxifenarms) liegen nicht vor.

e: eigene Berechnung

f: 99 %-KI

g: Eingeschlossen sind der Letrozol-Monotherapiearm (A1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1

h: Angaben zum Datum des Datenschnitts liegen nicht vor.

i: eigene Berechnung, mediane Beobachtungszeit wird in den Studienunterlagen für beide Studienarme gemeinsam berichtet

Exe: Exemestan; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Let: Letrozol; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; Tam: Tamoxifen; vs.: versus

5.2.2.2.1.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition in Abschnitt 4.4.4 dargestellt und evaluiert.

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Für die Studie TEAM-Japan lagen keine Subgruppenanalysen vor.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen beziehungsweise Letrozol

In der Studie BIG 1-98 waren laut Studienunterlagen Subgruppenanalysen hinsichtlich folgender für den Bericht relevanter potenzieller Effektmodifikatoren geplant: Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Anzahl positiver Lymphknoten (0 vs. 1 bis 3 vs. ≥ 4), adjuvante und / oder neoadjuvante Chemotherapie (ja oder geplant vs. keine), Radiotherapie (ja vs. keine) sowie Tumorgrad (G1 vs. G2 vs. G3 vs. unbekannt) und Tumorgröße (≤ 2 vs. > 2).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden sowohl für den Vergleich von Letrozol als sequenzielle Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre als auch für den Vergleich von Letrozol als sequenzielle Therapie mit Letrozol über 5 Jahre ausschließlich für den Effektmodifikator einer vorherigen adjuvanten und / oder neoadjuvanten Chemotherapie Ergebnisse berichtet. Für den vorliegenden Bericht wurden die Homogenitäts- bzw. Interaktionstests selbst berechnet und zeigten einen p-Wert von > 0,2 (Vergleich mit Tamoxifen: p = 0,760, Vergleich mit Letrozol: p = 0,475). Damit lag kein Beleg für unterschiedliche Effekte bei Patientinnen, die eine Chemotherapie bereits bekommen bzw. geplant haben, und Patientinnen ohne Chemotherapie vor.

5.2.2.2.2 Morbidität: krankheitsfreies Überleben (disease free survival, DFS)

Die Operationalisierungen des DFS wurden in den einzelnen Studien zur Sequenztherapie vor allem hinsichtlich der Art der Erhebung (bspw. anhand körperlicher Untersuchungen und bildgebender Verfahren) geprüft. Hierzu wurde ein Abgleich der in den Studienprotokollen vorgegebenen Untersuchungen (vor allem klinische Untersuchungen ergänzt durch bildgebende Verfahren) mit den Angaben der Leitlinien zur Nachsorge bei frühem Brustkrebs [6,7] durchgeführt.

Tabelle 58 stellt die jeweilige Operationalisierung der in die Bewertung der Sequenztherapie eingeschlossenen Studien zum frühen Brustkrebs dar und zeigt, ob diese Operationalisierung den Leitlinien entsprechend verwendet wurde.

Tabelle 58: Definition der Zielgröße krankheitsfreies Überleben (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Vergleich Studie	Definition der Zielgröße DFS Laut Studienprotokoll vorgesehene Erhebungszeitpunkte[a]	Operationalisierung entspricht den Leitlinien / Begründung
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)		
TEAM-Japan	*Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Auftreten eines der bestätigten Ereignisse:* *Lokalrezidiv (einschließlich eines Lokalrezidivs nach brusterhaltender Therapie), Rezidiv in den Lymphknoten oder Fernmetastasierung in den Organen, Auftreten eines metachronosen Mammakarzinoms oder Sekundärkarzinoms (ausgenommen Basalzellkarzinom der Haut, Stachelzellkarzinom und Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses) oder Tod jeglicher Ursache* *klinische Untersuchung (alle 3 Monate bis 1 Jahr, alle 6 Monate bis 5 Jahre, danach jährlich) und beim Verdacht auf Rezidiv oder Metastasen bildgebende Verfahren. Röntgen-Thorax sollte unabhängig vom Verdacht auf Rezidiv oder Metastasen nach 3 Jahren durchgeführt werden. Mammografie sollte unabhängig vom Verdacht auf Rezidiv und Metastasen durchgeführt werden (alle 12 Monate).*	*Ja, allerdings größere Intervalle für die Nachsorgeuntersuchungen; das Protokoll sah einen regelhaften Termin für eine Röntgen-Thorax-Untersuchung nach 3 Jahren vor.*
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen und Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol		
BIG 1-98	*Zeit zwischen Randomisierung bis zum frühesten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:* *Rezidiv eines invasiven Mammakarzinoms, Auftreten eines neuen invasiven Mammakarzinoms in der kontralateralen Brust, Auftreten einer malignen Zweiterkrankung (ausgenommen Mammakarzinom) oder Tod jeglicher Ursache* *klinische Untersuchung (alle 6 Monate bis 5 Jahre, danach alle 12 Monate). Wenn medizinisch angezeigt, wurden zu diesen Zeitpunkten zusätzlich bildgebende Untersuchungen durchgeführt. Eine Mammografie sollte jährlich oder den nationalen Standards oder den klinikentsprechenden Gegebenheiten durchgeführt werden.*	*Ja, allerdings größere Intervalle für die Nachsorgeuntersuchungen*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Bestätigung der Diagnose erfolgte studienspezifisch durch zytologische, histologische und ggf. bildgebende Verfahren.

DFS: krankheitsfreies Überleben; Exe: Exemestan; Let: Letrozol; Tam: Tamoxifen; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Eine Bewertung für die Operationalisierung des krankheitsfreien Überlebens entfiel, da die Ergebnisse aus der Studie TEAM-Japan in den Studienunterlagen nicht berichtet wurden.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen beziehungsweise Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

In der Studie BIG 1-98 wurden größere Intervalle als laut Leitlinien angegeben für die körperlichen und ggf. bildgebenden Verfahren zur Diagnose des krankheitsfreien Überlebens verwendet. Die größeren Untersuchungsintervalle führen eher zu einer möglichen Unterdiagnose eines Rezidivs und stellen die Patientenrelevanz des krankheitsfreien Überlebens nicht infrage. Die Daten zum krankheitsfreien Überleben der Studie BIG 1-98 wurden daher für beide Vergleiche herangezogen.

5.2.2.2.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

Tabelle 59 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben auf Endpunktebene bezogen auf die für die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Tabelle 59: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): krankheitsfreies Überleben – Sequenztherapie

Vergleich Studie Datenschnitt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)						
TEAM-Japan	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen						
BIG 1-98						
Datenschnitt 09.07.2010 (finale Analyse)	niedrig	nein[a, b]	ja	ja	nein[c]	hoch[d]
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol						
BIG 1-98						
Update-Analyse[e]	niedrig	unklar[a]	ja	ja	ja	niedrig

a: Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen wurden bis zum Datenschnitt der finalen Analyse (09.07.2010) 2052 Randomisierungsnummern gebrochen, davon 2000 nicht infolge einer unmittelbaren Notsituation. Es ist unklar, wie viele Patientinnen des relevanten Vergleichs davon betroffen waren.
b: Gemäß den Angaben des Amendments 5 zum Protokoll (04/2005) wurden die Tamoxifenarme der Studie entblindet.
c: Nach Entblindung konnten Patientinnen des Tamoxifenarms zu einer Behandlung mit Letrozol beziehungsweise anderen Aromatasehemmern wechseln. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (Datenschnitt 09.07.2010) hatten ca. 43 % der mit Tamoxifen im Studienarm B1 behandelten Patientinnen ihre Behandlung gewechselt.
d: hohes Verzerrungspotenzial maßgeblich wegen der Möglichkeit des Therapiewechsels nach Entblindung
e: Angaben zum Datum des Datenschnitts liegen nicht vor.
Exe: Exemestan; ITT: Intention to treat; Let: Letrozol; Tam: Tamoxifen; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben entfiel, da die Ergebnisse aus der Studie TEAM-Japan in den Studienunterlagen nicht berichtet wurden.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen

Für den Vergleich von Letrozol als Sequenztherapie vs. eine Tamoxifenbehandlung über 5 Jahre wurde von einem hohen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben ausgegangen. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotenzial war dabei die Möglichkeit der Patientinnen des Tamoxifenarms, nach der Entblindung dieses Studienarms in die Behandlung mit Letrozol oder anderen Aromatasehemmern zu wechseln. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse haben etwa 43 % der Patientinnen ihre Behandlung

entsprechend geändert. Das Cross-over von Patientinnen der Tamoxifenarme kann einen bedeutsamen Einfluss auf die Effektschätzer des krankheitsfreien Überlebens haben, da in die Auswertung dieses Endpunkts auch Beobachtungen nach dem Therapiewechsel eingegangen sind.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

Für den Vergleich von Letrozol als Sequenztherapie vs. eine Letrozolbehandlung über 5 Jahre wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet, da diese Studienarme nicht durch das Cross-over betroffen waren.

5.2.2.2.2.2 Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

In Tabelle 60 sind die Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben dargestellt.

Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

In der Studie TEAM-Japan zum Vergleich von Anastrozol vs. Exemestan als Sequenztherapie wurde der Endpunkt DFS zwar erhoben, es wurden in den vorliegenden Unterlagen jedoch keine Ergebnisse berichtet. Somit liegen für diesen Vergleich keine verwertbaren Daten vor.

Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen

Für den Vergleich von Letrozol in der Sequenztherapie vs. Tamoxifen lagen die Daten einer Studie (BIG 1-98) vor. Zum Auswertezeitpunkt 09.07.2010 (finale Analyse) lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen, die mit Letrozol oder Tamoxifen behandelt wurden, vor. Insgesamt ergab sich hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen einer Sequenztherapiestrategie (Let→Tam) im Vergleich zu einer Tamoxifentherapie über 5 Jahre.

Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

Für den Vergleich Letrozol als Sequenztherapie vs. Letrozoltherapie über 5 Jahre lagen die Daten einer Studie (BIG 1-98) vor. Zum Zeitpunkt der Update-Analyse lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen, die mit Letrozol als Sequenztherapie oder Letrozol behandelt wurden, vor. Insgesamt ergab sich hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen einer Sequenztherapiestrategie (Let→Tam) im Vergleich zu einer Letrozoltherapie über 5 Jahre.

Tabelle 60: Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Vergleich Studie Datenschnitt Gruppe	N[a]	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Medianes FU Monate (Min., Max.)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)					
TEAM-Japan					
Datenschnitt 08.11.2009					
Anastrozol	55	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen → Exemestan	56	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen					
BIG 1-98					
Datenschnitt 09.07.2010[b] (Finale Analyse)					
Letrozol → Tamoxifen	1540	*330 (21,4[c])*	*86,1 (0,1, 126,2)*	*0,92 [0,75; 1,12]*	k. A.
Tamoxifen	1548	*353 (22,8[c])*	*86,1 (3,7, 127)*		
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol					
BIG 1-98					
Datenschnitt 09.07.2010[d] (Finale Analyse)					
Letrozol → Tamoxifen	*1540*	*330 (21,4[c])*	*86,1 (0,1, 126,2)*	*1,04 [0,85; 1,27]*	k. A.
Letrozol	*1546*	*319 (20,6[c])*	*86,6 (0,1, 126,5)*		
Update-Analyse[d, e]					
Letrozol → Tamoxifen	1540	348 (22,6[c])	96 (0, 134,4)[c, f]	1,06 [0,91; 1,23]	0,48
Letrozol	1546	329 (21,3[c])			

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.

b: Eingeschlossen sind der Tamoxifen-Monotherapiearm (Tam) und der Kombinationsarm (Let → Tam) der Randomisierungsoption 1. Ergebnisse zu früheren Datenschnitten (vor dem Zeitpunkt der Entblindung) liegen nicht vor.

c: eigene Berechnung

d: Eingeschlossen sind der Letrozol-Monotherapiearm (Let) und der Kombinationsarm (Let →Tam) der Randomisierungsoption 1. Die Ergebnisse dieses Vergleichs sind nicht durch die Einführung des selektiven Cross-overs von Patientinnen der Tamoxifenarme verzerrt. Die Ergebnisse zu früheren Datenschnitten werden daher nicht dargestellt.

e: Datum des Datenschnitts nicht berichtet

f: Die mediane Beobachtungszeit wird in den Studienunterlagen für beide Studienarme gemeinsam berichtet.

DFS: krankheitsfreies Überleben; Exe: Exemestan; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; Let: Letrozol; Max.: Maximum; Min.: Minimum; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; Tam: Tamoxifen; vs.: versus

5.2.2.2.2.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition in Abschnitt 4.4.4 dargestellt und evaluiert.

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Für die Studie TEAM-Japan lagen keine Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben (und keine Subgruppenanalysen) vor.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen beziehungsweise Letrozol

In der Studie BIG 1-98 waren laut Studienunterlagen Subgruppenanalysen hinsichtlich folgender für den Bericht relevanter potenzieller Effektmodifikatoren geplant: Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Anzahl positiver Lymphknoten (0 vs. 1 bis 3 vs. ≥ 4), adjuvante und / oder neoadjuvante Chemotherapie (ja oder geplant vs. keine), Radiotherapie (ja vs. keine) sowie Tumorgrad (G1 vs. G2 vs. G3 vs. unbekannt) und Tumorgröße (≤ 2 vs. > 2).

Für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben wurden für den Vergleich von Letrozol als sequenzielle Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre die Interaktionstests selbst berechnet (Alter: p > 0,999, Anzahl positiver Lymphknoten: p = 0,225, Chemotherapie: p = 0,073 Radiotherapie: p = 0,516, Tumorgrad: nicht berichtet, Tumorgröße: p = 0,902). Für den Effektmodifikator Chemotherapie (ja/nein) lag ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte vor, da die p-Werte < 0,2 waren. Zudem wurde ein statistisch signifikanter Vorteil der Sequenztherapie für Patientinnen, die eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erhielten, festgestellt (Tabelle 61). Somit liegt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen einer Sequenztherapie (Let→Tam) im Vergleich zu einer Tamoxifentherapie über 5 Jahre bei Patientinnen, die eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben vor.

Für den Vergleich von Letrozol als sequenzielle Therapie mit Letrozol über 5 Jahre wurden die Interaktionstests ebenfalls selbst berechnet (Alter: p = 0,063, Anzahl positiver Lymphknoten: p = 0,257, Chemotherapie: p = 0,058, Radiotherapie: p = 0,599, Tumorgrad: nicht berichtet, Tumorgröße: p = 0,531). Für die Effektmodifikatoren Chemotherapie und Alter lag ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte vor, da die p-Werte < 0,2 waren. Die Ergebnisse beider Gruppen waren allerdings so wie das Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch nicht signifikant (adjuvante/neoadjuvante Chemotherapie: ja: OR = 1,39, 95 %-KI: [0,97; 1,99]; nein: OR = 0,93, 95 %-KI: [0,75, 1,15]; Alter: <65 Jahre: OR = 1,18, 95 %-KI: [0,93; 1,50]; ≥65 Jahre: OR = 0,83, 95 %-KI: [0,63; 1,10]). Insgesamt ergibt sich somit kein Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen.

Tabelle 61: Ergebnisse zu den Subgruppen: Endpunkt DFS (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Vergleich **Studie** **Merkmal** **Datenschnitt** **Subgruppe** **Intervention**	**N**[a]	**Rate** **n (%)**	**Gruppenunterschied** **[95 %-KI]**
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen			
BIG 1-98			
Adjuvante/neoadjuvante Chemotherapie Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)			
		Interaktion:	0,073[b]
ja			
Letrozol → Tamoxifen	*k. A.*	*k. A.*	0,64 [0,45; 0,92]
Tamoxifen	*k. A.*	*k. A.*	
nein			
Letrozol → Tamoxifen	*k. A.*	*k. A.*	0,94 [0,76; 1,16]
Tamoxifen	*k. A.*	*k. A.*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.
a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: eigene Berechnung
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; OR: Odds Ratio; vs.: versus

5.2.2.2.3 Morbidität: Symptomatik

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Der Endpunkt Morbidität: Symptomatik wurde in der Studie TEAM-Japan nicht berichtet.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen beziehungsweise Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

In der Studie BIG 1-98 wurden die Endpunkte Morbidität: Symptomatik nicht berichtet.

5.2.2.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 62 ist zu entnehmen, dass der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nur in der Studie TEAM-Japan für den Vergleich von Anastrozol mit Exemestansequenztherapie (Tam→Exe) bei frühem Brustkrebs erhoben wurde. In der Studie BIG 1-98 zum Vergleich von Sequenz (Let→Tam) mit Tamoxifen beziehungsweise Sequenz (Let→Tam) mit Letrozol wurde dieser Endpunkt nicht berichtet.

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie TEAM-Japan mithilfe des Fragebogens FACT-ES untersucht. Für die vorliegende Bewertung wurden beim Vorliegen verwertbarer Daten die folgenden validierten [262] Scores einbezogen:

- FACT-B-Summenscore,
- TOI – Summe der Scores körperliches Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden und Brustkrebsskala,
- FACT-G-Summenscore,
- die Scores der Subskalen des FACT-G (körperliches Wohlbefinden, soziales / familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionelles Wohlbefinden),
- die Brustkrebsskala.

Eine detaillierte Erläuterung zur Entwicklung und Struktur des Instruments FACT-ES ist Anhang H zu entnehmen.

Tabelle 62: Übersicht über die Studien und die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Therapieschema Vergleich Studie	**Instrument**	**Laut Studienprotokoll vordefinierte Endpunkte**	**Bemerkungen**
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)			
TEAM-Japan	*FACT-ES bestehend aus:* ▪ *FACT-B* ▫ *FACT-G, Version 4* ▫ *Brustkrebssubskala* ▪ *Subskala für endokrine Symptome (ES)*	nicht spezifiziert	*Erhebungszeitpunkte Studienbeginn, 3 und 12 Monate. Im Bericht werden nur die Daten zu 12 Monaten berücksichtigt, weil diese am aussagekräftigsten sind*
	▪ *Side effect Questionnaire (Menopausal symptoms Questionnaire)(im Rahmen der Hauptstudie TEAM)*		keine eindeutigen Angaben zum Nutzen dieses Fragebogens im Studienbericht sowie keine Ergebnisse
	▪ *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)*		Endpunkt für die vorliegende Bewertung nicht relevant
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen			
BIG 1-98		Endpunkte wurden nicht berichtet	
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol			
BIG 1-98		Endpunkte wurden nicht berichtet	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Die Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES wird in diesem Bericht für die Bewertung des Endpunkts endokrine Nebenwirkungen (Abschnitt 5.2.2.2.6) herangezogen und kommentiert.

ES: endokrine Subskala; Exe: Exemestan; FACT-B: FACT-G + Brustkrebssubskala; FACT-ES: FACT-B + endokrine Subskala; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; Let: Letrozol; Tam: Tamoxifen

5.2.2.2.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 63 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Endpunktebene der Studie TEAM-Japan.

Tabelle 63: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): gesundheitsbezogene Lebensqualität – Sequenztherapie

Vergleich Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)						
TEAM-Japan	hoch	nein	unklar[a]	ja	ja	hoch[a, b, c]

a: Laut Angaben der Studienpublikation wurden fehlende Daten nicht berücksichtigt. Es ist unklar, wie hoch der Anteil fehlender Daten ist.
b: subjektiver Endpunkt beim offenen Studiendesign
c: Hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund der ungenauen Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung in den Studienunterlagen. Es ist darüber hinaus unklar, wie hoch der Anteil fehlender Daten ist.
Exe: Exemestan; ITT: Intention to treat; Tam: Tamoxifen; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

In der Studie TEAM-Japan waren die Angaben zur adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips unklar, da das statistische Modell keine Berücksichtigung fehlender Werte vorsah und der Anteil der fehlenden Werte unklar war. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich zudem um einen subjektiven Endpunkt in einer offenen Studie mit unklarer Erzeugung der Randomisierungssequenz handelte.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen beziehungsweise Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

In der Studie BIG 1-98 zum Vergleich von Sequenz (Let→Tam) mit Tamoxifen beziehungsweise Sequenz (Let→Tam) mit Letrozol wurde der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht berichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

5.2.2.2.4.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Für den Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe) wurden für die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus der Studie TEAM-Japan keine relevanten Ergebnisse berichtet. Der

Hersteller analysierte die Daten, die anhand verschiedener symptomorientierter Instrumente erhoben wurden, gemeinsam für die 3 Behandlungsgruppen Anastrozol, Sequenz (Tam→Exe) und Exemestan (über 5 Jahre, Behandlungsarm entspricht nicht der Zulassung, daher für die Bewertung nicht relevant). Ein ausschließlicher Vergleich für die beiden Gruppen Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe) wurde nicht durchgeführt. Somit lagen für diesen Vergleich keine verwertbaren Daten vor.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden zum Vergleich von Sequenz (Let→Tam) mit Tamoxifen über 5 Jahre keine Daten erhoben.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden zum Vergleich von Sequenz (Let→Tam) mit Letrozol über 5 Jahre keine Daten erhoben.

5.2.2.2.4.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es lagen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.2.2.2.5 Allgemeine Nebenwirkungen: schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grade 3 und 4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Die patientenrelevanten allgemeinen Nebenwirkungen wurden anhand von schweren UE der CTCAE-Grade 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE operationalisiert. Die Gesamtrate UE wurde im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt. In allen eingeschlossenen Studien wurden alle Endpunkte untersucht.

5.2.2.2.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen

Tabelle 64 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den allgemeinen Nebenwirkungen (schweren unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grade 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE) bezogen auf die für die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für alle untersuchten allgemeinen UE in der Studie TEAM-Japan entfiel. Die Ergebnisse zu den SUE und zum Abbruch wegen UE waren in den vorliegenden Studienunterlagen nicht berichtet. Die Ergebnisse zu den schweren UE konnten im vorliegenden Bericht nicht dargestellt werden, da ausschließlich Informationen zum Anteil der Patientinnen mit einzelnen UE auf Ebene der spezifizierten Bezeichnungen (specified terms) nach NCI-CTC Version 2.0 berichtet wurden, die bei 3 oder mehr Patientinnen aufgetreten sind. Anhand dieser Daten war eine Berechnung des Anteils der Patientinnen mit mindestens einem Ereignis aufgrund möglicher Doppelzählungen nicht möglich.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte schwere UE und SUE wurde für den Vergleich Letrozol gefolgt von Tamoxifen vs. Tamoxifen als niedrig eingestuft. Im Gegensatz dazu wurde ein hohes Verzerrungspotenzial für den Abbruch wegen UE abgeleitet. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotenzial war die fehlende Verblindung von Patient und behandelnder Person im Tamoxifenarm sowie der grundsätzlich vorhandenen subjektiven Komponente bei der Erfassung des Endpunkts.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

Für alle untersuchten Endpunkte aus dem Vergleich Letrozol gefolgt von Tamoxifen vs. Letrozol wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Tabelle 64: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): allgemeine Nebenwirkungen (UE CTCAE-Grad 3, UE CTCAE-Grad 4, SUE und Abbruch wegen UE) – Sequenztherapie

Vergleich **Studie** **Endpunkt** **Datenschnitt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)						
TEAM-Japan						
UE CTCAE-Grad 3	keine verwertbaren Daten[a]					
UE CTCAE-Grad 4	keine verwertbaren Daten[a]					
SUE	keine verwertbaren Daten[b]					
Abbruch wegen UE	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen						
BIG 1-98						
UE CTCAE-Grad 3und 4[c]						
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)	niedrig	nein[d, e]	ja	ja	ja	niedrig
SUE						
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)	niedrig	nein[d, e]	ja	ja	ja	niedrig
Abbruch wegen UE						
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)	niedrig	nein[d, e]	ja	ja	ja	hoch[f]
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol						
BIG 1-98						
UE CTCAE-Grad 3 und 4[b]						
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)	niedrig	unklar[c]	ja	ja	ja	niedrig
SUE						
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)	niedrig	unklar[c]	ja	ja	ja	niedrig
Abbruch wegen UE						
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse)	niedrig	unklar[c]	ja	ja	ja	niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 64: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): allgemeine Nebenwirkungen (UE CTCAE-Grad 3, UE CTCAE-Grad 4, SUE und Abbruch wegen UE) – Sequenztherapie (Fortsetzung)

a: nur Anteil der Patientinnen mit einzelnen unerwünschten Ereignissen (specified terms nach NCI-CTC Version 2.0) verfügbar, die bei 3 und mehr Patientinnen aufgetreten sind. Anzahl/Anteil der Patientinnen mit mindestens einem schweren Ereignis ist aufgrund der möglichen Doppelzählung nicht berechenbar.
b: Es lagen keine Ergebnisse zur Gesamtrate der SUE vor.
c: nur Ergebnisse einer gemeinsamen Auswertung beider Endpunkte vorhanden
d: Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen wurden bis zum Datenschnitt der finalen Analyse (09.07.2010) 2052 Randomisierungsnummern gebrochen, davon 2000 nicht infolge einer unmittelbaren Notsituation. Es ist unklar, wie viele Patientinnen des relevanten Vergleichs davon betroffen waren.
e: Gemäß den Angaben des Amendments 5 zum Protokoll (04/2005) wurden die Tamoxifenarme der Studie entblindet.
f: subjektiver Endpunkt bei offenem Studiendesign
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Exe: Exemestan; ITT: Intention to treat; NCI-CTC: National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria; Let: Letrozol; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tam: Tamoxifen; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

5.2.2.2.5.2 Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen

In Tabelle 65 sind die Ergebnisse zu den allgemeinen Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 65: Ergebnisse zu UE, UE CTCAE Grad 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Vergleich Studie Datenschnitt Gruppe	N[a]	Patientinnen mit mindestens einem UE n (%)	Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 3 n (%)	Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 4 n (%)	Patientinnen mit mindestens einem SUE n (%)	Abbruch wegen UE n (%)
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)						
TEAM-Japan						
Datenschnitt 08.11.2009						
Anastrozol	55	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen → Exemestan	56	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen						
BIG 1-98						
Datenschnitt 09.07.2010[b] (Finale Analyse)						
Letrozol → Tamoxifen	*1527*	*1478 (96,8)*	*407 (26,7)*[c]	*340 (22,3)*	*264 (17,3)*	
Tamoxifen	*1541*	*1457 (94,5)*	*423 (27,4)*[c]	*381 (24,7)*	*260 (16,9)*	
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		-	0,96 [0,82; 1,13][d]; 0,626[e]	0,87 [0,74; 1,03][d]; 0,115[e]	0,87 [0,74; 1,03][d]; 0,774[e]	
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol						
BIG 1-98						
Datenschnitt 09.07.2010[f] (Finale Analyse)						
Letrozol → Tamoxifen	*1527*	*1478 (96,8)*	*407 (26,7)*[c]	*340 (22,3)*	*264 (17,3)*	
Letrozol	*1535*	*1484 (96,7)*	*417 (27,2)*[c]	*348 (22,7)*	*233 (15,2)*	
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		-	0,97 [0,83; 1,14][d]; 0,775[e]	0,98 [0,82; 1,16][d]; 0,795[e]	1,17 [0,96; 1,42][d]; 0,117[e]	
Update-Analyse[f, g]						
Letrozol → Tamoxifen	1527	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Letrozol	1535	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 65: Ergebnisse zu UE, UE CTCAE Grad 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Eingeschlossen sind der Tamoxifen-Monotherapiearm (B1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1.
c: Es waren nur zusammengefasste Angaben zu den CTCAE-Graden 3 und 4 verfügbar.
d: OR, eigene Berechnung, asymptotisch
e: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test
f: Eingeschlossen sind der Letrozol-Monotherapiearm (A1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1.
g: Angaben zum Datum des Datenschnitts liegen nicht vor.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Exe: Exemestan; k. A.: keine Angabe; Let: Letrozol; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tam: Tamoxifen; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

In der Studie TEAM-Japan lagen keine verwertbaren Daten zu Ergebnissen zu allgemeinen Nebenwirkungen und SUE vor. Die Ergebnisse zum Abbruch wegen UE waren in den vorliegenden Studienunterlagen nicht berichtet. Die Ergebnisse zu den schweren UE konnten im vorliegenden Bericht nicht dargestellt werden, da ausschließlich Informationen zum Anteil der Patientinnen mit einzelnen UE auf Ebene der spezifizierten Bezeichnungen (specified terms) nach NCI-CTC Version 2.0 berichtet wurden, die bei 3 und mehr Patientinnen aufgetreten sind. Anhand dieser Daten ist eine Berechnung des Anteils der Patientinnen mit mindestens einem Ereignis aufgrund möglicher Doppelzählungen nicht möglich.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen

Bei allen allgemeinen Nebenwirkungen zeigte sich zum Zeitpunkt der finalen Analyse (Datenschnitt 09.07.2010) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit liegt kein Anhaltspunkt für einen geringeren beziehungsweise höheren Schaden einer Sequenztherapie (Let→Tam) im Vergleich zu Tamoxifen über 5 Jahre für die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4), SUE und Abbruch wegen UE vor.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

Bei allen allgemeinen Nebenwirkungen zeigte sich zum Zeitpunkt der finalen Analyse (Datenschnitt 09.07.2010) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit liegt kein Anhaltspunkt für einen geringeren beziehungsweise höheren Schaden einer Sequenztherapie (Let→Tam) im Vergleich zu Letrozol über 5 Jahre für die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4), SUE und Abbruch wegen UE vor.

5.2.2.2.5.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition in Abschnitt 4.4.4 dargestellt und evaluiert.

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Für die Studie TEAM-Japan lagen keine Subgruppenanalysen vor.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen

In der Studie BIG 1-98 wurden laut Studienunterlagen keine Subgruppenanalysen für schwere UE und SUE definiert. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE des Vergleichs Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen lagen ausschließlich relevante Subgruppenanalysen hinsichtlich des potenziellen Effektmodifikators adjuvante/neoadjuvante Chemotherapie (ja oder geplant vs. keine) vor. Darüber hinaus wurden zwar auch Ergebnisse für die Subgruppen nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) berichtet; diese lagen jedoch lediglich für den Sequenzarm (Let→Tam), nicht aber den Vergleichsarm mit Tamoxifen über 5 Jahre vor, sodass diese Ergebnisse nicht verwendbar waren.

Für den vorliegenden Bericht wurden die Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests für die Subgruppe nach Chemotherapie selbst berechnet und ergaben einen Beleg für unterschiedliche Effekte in den Subgruppen (p-Wert von p = 0,043). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse beider Altersgruppen waren allerdings so wie das Ergebnis in der Gesamtpopulation statistisch nicht signifikant (adjuvante/neoadjuvante Chemotherapie: ja: p = 0,054; nein: p = 0,173). Insgesamt lag für den Endpunkt Abbruch wegen UE kein Beleg für unterschiedliche Effekte in beiden Subgruppen vor.

Für weitere allgemeine Nebenwirkungen (schwere UE und SUE) wurden keine Subgruppenanalysen definiert.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

In der Studie BIG 1-98 waren laut Studienunterlagen Subgruppenanalysen für verschiedene relevante potenzielle Effektmodifikatoren geplant (siehe Abschnitt 5.2.2.2.1.3). Für schwere UE und SUE wurden keine Subgruppenanalysen definiert. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE des Vergleichs Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol über 5 Jahre lagen ausschließlich relevante Subgruppenanalysen zum potenziellen Effektmodifikator adjuvante/neoadjuvante Chemotherapie (ja oder geplant vs. keine) vor. Darüber hinaus wurden zwar auch Ergebnisse für die Subgruppen nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) berichtet; diese lagen jedoch lediglich für den Sequenzarm (Let→Tam), nicht aber den Vergleichsarm mit Letrozol über 5 Jahre vor, sodass diese Ergebnisse nicht verwendbar waren.

Für den vorliegenden Bericht wurde der Interaktionstest für die Subgruppe nach Chemotherapie selbst berechnet und zeigte einen p-Wert von 0,373. Damit lag für den Endpunkt Abbruch wegen UE kein Beleg für unterschiedliche Effekte in beiden Subgruppen vor.

5.2.2.2.6 Spezifische Nebenwirkungen: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, allgemeine thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen

Die patientenrelevanten spezifischen Nebenwirkungen wurden anhand von Frakturen (als UE dokumentiert, siehe auch Abschnitt 4.1.3), Neoplasien, zerebrovaskulären, kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen (jeweils als SUE dokumentiert) und endokrinen Nebenwirkungen (anhand der Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES) untersucht.

In beiden Studien wurden die Endpunkte Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse und allgemeine thromboembolische Ereignisse erhoben, in der Studie TEAM-Japan waren die Ergebnisse allerdings nicht berichtet oder nicht verwertbar. Die endokrinen Nebenwirkungen wurden nur in der Studie TEAM-Japan erhoben. In der Studie BIG 1-98 wurden diese Daten nicht erhoben.

5.2.2.2.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen

Tabelle 66 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den spezifischen Nebenwirkungen (Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse) bezogen auf die für die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für alle Endpunkte der Studie TEAM-Japan außer dem Endpunkt endokrine Nebenwirkungen entfiel. Die Ergebnisse zu den Frakturen und den schwerwiegenden zerebrovaskulären Ereignissen waren in den Studienunterlagen und in den Publikationen der Studie nicht berichtet. Die Ergebnisse zu den schwerwiegenden kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen sowie Neoplasien konnten im vorliegenden Bericht nicht dargestellt werden, da ausschließlich der Anteil der Patientinnen mit sekundären Malignitäten, kardiovaskulären Ereignissen und thromboembolischen Ereignissen (gemeinsame Auswertung der Schweregrade 2 bis 4) verfügbar war. Diese Operationalisierung entspricht nicht zwangsläufig den Kriterien eines schwerwiegenden Ereignisses und wurde daher nicht für die Bewertung herangezogen.

Die endokrinen Nebenwirkungen wurden in der Studie TEAM-Japan mithilfe der Subskala für endokrine Symptome (ES) des FACT-ES untersucht (siehe auch Abschnitt 5.2.2.2.2). Für die vorliegende Bewertung wurde beim Vorliegen verwertbarer Daten der validierte ES-Summenscore [262] einbezogen. Eine detaillierte Erläuterung zur Entwicklung und Struktur des Instruments FACT-ES ist Anhang H zu entnehmen. Für den Endpunkt endokrine Nebenwirkungen waren die Angaben zur adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips unklar, da das statistische Modell keine Berücksichtigung fehlender Werte vorsah und der Anteil der fehlenden Werte unklar war. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wurde insgesamt als hoch eingestuft, da es sich zudem um einen subjektiven Endpunkt in einer offenen Studie mit unklarer Erzeugung der Randomisierungssequenz handelte.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen

Für den Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den spezifischen Nebenwirkungen Frakturen, die während der Behandlung auftraten, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse und allgemeine thromboembolische Ereignisse als niedrig eingestuft.

Für die Frakturen, die während des gesamten Beobachtungszeitraums erhoben wurden, ergab sich maßgeblich aus der Möglichkeit der Patientinnen des Tamoxifen-Therapiearms, nach der Entblindung der Studie in die Behandlungsphase mit Letrozol bzw. anderen Aromatasehemmern zu wechseln ein hohes Verzerrungspotenzial. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (Datenschnitt 09.07.2010) hatten ca. 43 % der mit Tamoxifen behandelten Patientinnen ihre Behandlung gewechselt. Die Daten dieser Patientinnen gingen in die Auswertung der Frakturen ein.

Der Endpunkt endokrine Nebenwirkungen wurde in der Studie nicht berichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

Für den Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol über 5 Jahre wurde das Verzerrungspotenzial für alle berichteten spezifischen Nebenwirkungen als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt endokrine Nebenwirkungen wurde in der Studie nicht berichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

Tabelle 66: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst und endokrine Nebenwirkungen anhand der Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES) – Sequenztherapie

Vergleich **Studie** **Endpunkt** **Datenschnitt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)						
TEAM-Japan						
Frakturen (UE)	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Neoplasien (SUE)	keine verwertbaren Daten[a]					
zerebrovaskuläre Ereignisse (SUE)	Endpunkt wurde nicht berichtet					
kardiovaskuläre Ereignisse (SUE)	keine verwertbaren Daten[a]					
thromboembolische Ereignisse (SUE)	keine verwertbaren Daten[a]					
endokrine Nebenwirkungen						
▫ Analysezeitpunkt nach 12 Monaten Behandlung	hoch	nein	unklar[b]	ja	ja	hoch[b, c]
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen						
BIG 1-98						
Frakturen (UE)						
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse):						
▫ Ereignisse während der Behandlung	niedrig	nein[d, e]	ja	ja	ja	niedrig
▫ Ereignisse während der gesamten Beobachtungszeit	niedrig	nein[d, e]	ja	ja	nein[f]	hoch
Neoplasien (SUE)						
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse):	niedrig	nein[d, e]	ja	ja	ja	niedrig
zerebrovaskuläre Ereignisse (SUE)						
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse):	niedrig	nein[d, e]	ja	ja	ja	niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 66: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst und endokrine Nebenwirkungen anhand der Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES) – Sequenztherapie (Fortsetzung)

Vergleich **Studie** **Endpunkt** **Datenschnitt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
kardiovaskuläre Ereignisse (SUE)						
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse):	niedrig	nein[d, e]	ja	ja	ja	niedrig
thromboembolische Ereignisse (SUE)						
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse):	niedrig	nein[d]	ja	ja	ja	niedrig
endokrine Nebenwirkungen	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol						
BIG 1-98						
Frakturen (UE)						
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse):						
▫ Ereignisse während der Behandlung	niedrig	unklar[d]	ja	ja	ja	niedrig
▫ Ereignisse während der gesamten Beobachtungszeit	niedrig	unklar[d]	ja	ja	ja	niedrig
Neoplasien (SUE)						
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse):	niedrig	unklar[d]	ja	ja	ja	niedrig
zerebrovaskuläre Ereignisse (SUE)						
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse):	niedrig	unklar[d]	ja	ja	ja	niedrig
kardiovaskuläre Ereignisse (SUE)						
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse):	niedrig	unklar[d]	ja	ja	ja	niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 66: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst und endokrine Nebenwirkungen anhand der Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES) – Sequenztherapie (Fortsetzung)

Vergleich **Studie** **Endpunkt** **Datenschnitt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
thromboembolische Ereignisse (SUE)						
Datenschnitt 09.07.2010 (Finale Analyse):	niedrig	unklar[d]	ja	ja	ja	niedrig
endokrine Nebenwirkungen	Endpunkt wurde nicht berichtet					

a: Nur Anteil der Patientinnen mit sekundären Malignitäten, kardiovaskulären Ereignissen und thromboembolischen Ereignissen. Ereignisse als UE nach CTCAE erhoben, nur gemeinsame Auswertung der Schweregrade 2 bis 4 verfügbar. Diese Operationalisierung unter Einschluss des CTCAE-Grads 2 könnte hierunter auch nicht patientenrelevante Ereignisse erfassen.
b: Laut Angaben der Studienpublikation wurden fehlende Daten nicht berücksichtigt. Es ist unklar, wie hoch der Anteil fehlender Daten ist.
c: subjektiver Endpunkt beim offenen Studiendesign und hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund der ungenauen Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung in den Studienunterlagen
d: Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen wurden bis zum Datenschnitt der finalen Analyse (09.07.2010) 2052 Randomisierungsnummern gebrochen, davon 2000 nicht infolge einer unmittelbaren Notsituation. Es ist unklar, wie viele Patientinnen des relevanten Vergleichs davon betroffen waren.
e Gemäß den Angaben des Amendments 5 zum Protokoll (04/2005) wurden die Tamoxifenarme der Studie entblindet.
f: Nach Entblindung konnten Patientinnen des Tamoxifenarms zu einer Behandlung mit Letrozol beziehungsweise anderen Aromatasehemmern wechseln. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (Datenschnitt 09.07.2010) hatten ca. 43 % der mit Tamoxifen im Studienarm B1 behandelten Patientinnen ihre Behandlung gewechselt.
Exe: Exemestan; ITT: Intention to treat; Let: Letrozol; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tam: Tamoxifen; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

5.2.2.2.6.2 Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen

In Tabelle 67 und Tabelle 68 sind die Ergebnisse zu den spezifischen Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 67: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**UE** **Frakturen** **n (%)**		**SUE** **Neoplasien** **n (%)**	**SUE** **zerebrovaskuläre Ereignisse** **n (%)**	**SUE** **kardiovaskuläre Ereignisse** **n (%)**	**SUE** **thromboembolische Ereignisse** **n (%)**
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)							
TEAM-Japan							
Datenschnitt 08.11.2009							
Anastrozol	55	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen → Exemestan	56	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen							
BIG 1-98							
Datenschnitt 09.07.2010[b] (Finale Analyse)		während der Behandlung	während der gesamten Beobachtungszeit				
Letrozol → Tamoxifen	*1527*	*117 (7,7)*[c]	*170 (11,1)*[c]	*13 (0,9)*[d, e]	*42 (2,8)*[f]	*30 (2,0)*[g]	*41 (2,7)*[h]
Tamoxifen	*1541*	*114 (7,4)*[c]	*177 (11,5)*[c, i]	*26 (1,7)*[d, e]	*44 (2,9)*[f]	*32 (2,1)*[g]	*42 (2,7)*[h]
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		1,04 [0,79; 1,36][j]; 0,785[k]	0,97 [0,77; 1,21][j]; 0,776[k]	0,51 [0,27; 0,97][j]; 0,052[l]	0,96 [0,63; 1,48][j]; 0,913[k]	0,95 [0,57; 1,56][j]; 0,898[k]	0,98 [0,64; 1,52][j]; > 0,999[k]

(Fortsetzung)

Tabelle 67: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie (Fortsetzung)

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**UE** **Frakturen** **n (%)**		**SUE** **Neoplasien** **n (%)**	**SUE** **zerebrovaskuläre Ereignisse** **n (%)**	**SUE** **kardiovaskuläre Ereignisse** **n (%)**	**SUE** **thromboembolische Ereignisse** **n (%)**
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol							
BIG 1-98							
Datenschnitt 09.07.2010[m] (Finale Analyse)		während der Behandlung	während der gesamten Beobachtungszeit				
Letrozol →Tamoxifen	*1527*	*117 (7,7)*[c]	*170 (11,1)*[c]	*13 (0,9)*[d, e]	*42 (2,8)*[f]	*30 (2,0)*[g]	*41 (2,7)*[h]
Letrozol	*1535*	*154 (10,0)*[c]	*216 (14,1)*[c]	*18 (1,2)*[d, e]	*41 (2,7)*[f]	*41 (2,7)*[g]	*21 (1,4)*[h]
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		0,74 [0,58; 0,96][j]; 0,022[k]	0,77 [0,62; 0,95][j]; 0,017[k]	0,73 [0,36; 1,47][l]; 0,471[k]	1,03 [0,67; 1,59][j]; 0,912[k]	0,73 [0,45; 1,18][j]; 0,230[k]	1,99 [1,17; 3,38][j]; 0,010[k]
Update-Analyse[m, n]							
Letrozol → Tamoxifen	1527	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Letrozol	1535	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 67: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Eingeschlossen sind der Tamoxifen-Monotherapiearm (B1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1.
c: alle als unerwünschte Ereignisse berichtete Frakturen (Kodierung nach MedDRA)
d: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, MedDRA SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“
e: Laut Vorgaben des Studienprotokolls mussten neue primäre Malignitäten als SUE gemeldet werden.
f: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“
g: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, MedDRA SOC „Herzerkrankungen“
h: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, MedDRA SOC „Gefäßerkrankungen“
i: eigene Berechnung
j: OR, eigene Berechnung, asymptotisch
k: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test
l: Peto’s Odds Ratio (aufgrund sehr geringer Ereignisraten), eigene Berechnung, asymptotisch
m: Eingeschlossen sind der Letrozol-Monotherapiearm (A1) und der Sequenztherapiearm (D) der Randomisierungsoption 1.
n: Angaben zum Datum des Datenschnitts liegen nicht vor.

Exe: Exemestan; k. A.: keine Angabe; Let: Letrozol; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; OR: Odds Ratio; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Tam: Tamoxifen; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Tabelle 68: Ergebnisse zu spezifischen UE: endokrine Nebenwirkungen (Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES) (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Vergleich Studie Endpunktkategorie Instrument Skalen Gruppe	N[a]	Wert bei Studienbeginn MW (SD)	Wert zum Studienende MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn[b] (SE)	Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)					
TEAM-Japan	Daten konnten nicht herangezogen werden[a]				
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen					
BIG 1-98	Endpunkt wurde nicht berichtet				
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol					
BIG 1-98	Endpunkt wurde nicht berichtet				

a: Es lagen keine Daten für den zu bewertenden Vergleich vor.
FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Subscale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse

Die Ergebnisse zu den Frakturen und schwerwiegenden zerebrovaskulären Ereignissen wurden in den Studienunterlagen und in den Publikationen der Studie TEAM-Japan nicht berichtet. Die Ergebnisse zu den schwerwiegenden kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen sowie Neoplasien konnten im vorliegenden Bericht nicht dargestellt werden, da ausschließlich der Anteil der Patientinnen mit sekundären Malignitäten, kardiovaskulären Ereignissen und thromboembolischen Ereignissen (gemeinsame Auswertung der Schweregrade 2 bis 4) verfügbar war. Diese Operationalisierung entspricht nicht zwangsläufig den Kriterien eines schwerwiegenden Ereignisses und wurde daher nicht für die Bewertung herangezogen.

Endokrine Nebenwirkungen

Für den Endpunkt endokrine Nebenwirkungen wurden keine relevanten Ergebnisse berichtet. Der Hersteller analysierte die Daten, die anhand verschiedener symptomorientierter Instrumente erhoben wurden, gemeinsam für die 3 Behandlungsgruppen Anastrozol, Sequenz (Tam→Exe) und Exemestan über 5 Jahre. Ein ausschließlicher Vergleich für die beiden für die Bewertung relevanten Gruppen Anastrozol über 5 Jahre vs. Sequenz (Tam→Exe) wurde nicht durchgeführt. Somit lagen für diesen Vergleich keine verwertbaren Daten vor.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen

Frakturen, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse

Bei den spezifischen Nebenwirkungen Frakturen, zerebrovaskulären, kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen (jeweils als SUE erhoben) zeigte sich zum Zeitpunkt der finalen Analyse (Datenschnitt 09.07.2010) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit liegt kein Anhaltspunkt für einen geringeren beziehungsweise höheren Schaden von Letrozol im Rahmen einer Sequenztherapie (Let→Tam) im Vergleich zu Tamoxifen über 5 Jahre für die Frakturen, zerebrovaskulären, kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignisse vor.

Neoplasien

Entsprechend den Informationen aus dem Studienprotokoll wurden alle neuen Malignitäten (mit Ausnahme eines neuen Primärtumors der zweiten Brust) routinemäßig als SUE dokumentiert. Es bleibt unklar, ob die jeweiligen Diagnosen entweder im Laufe der durch das Studiendesign vorgegebenen (bildgebenden) Untersuchungen für ein Brustkrebsrezidiv oder abhängig vom Vorliegen spezifischer Symptome, die auf eine Malignität der Erkrankung hinweisen, identifiziert wurden. Die Patientenrelevanz einzelner Ereignisse, die in die Auswertung eingegangen sind, ist somit unklar. Daher wird dieser Endpunkt aufgrund der in der Studie gewählten Operationalisierung von Neoplasien im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt.

Für Neoplasien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Letrozol in der Sequenztherapie im Vergleich zu Tamoxifen.

Endokrine Nebenwirkungen

Zum Endpunkt endokrine Nebenwirkungen wurden zum Vergleich einer Sequenztherapie (Let→Tam) mit Tamoxifen über 5 Jahre keine Daten erhoben.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

Frakturen

Zum Datenschnitt der finalen Analyse (09.07.2010) zeigte sich für den Endpunkt Frakturen sowohl während der Behandlung als auch während des gesamten Beobachtungszeitraums ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der sequenziellen Therapie mit Letrozol. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden einer Sequenztherapie (Let→Tam) im Vergleich zu einer Therapie mit Letrozol über 5 Jahre.

Neoplasien

Entsprechend den Informationen aus dem Studienprotokoll wurden alle neuen Malignitäten (mit Ausnahme eines neuen Primärtumors der zweiten Brust) routinemäßig als SUE dokumentiert. Es bleibt unklar, ob die jeweiligen Diagnosen entweder im Laufe der durch das Studiendesign vorgegebenen (bildgebenden) Untersuchungen für ein Brustkrebsrezidiv oder abhängig vom Vorliegen spezifischer Symptome, die auf eine Malignität der Erkrankung

hinweisen, identifiziert wurden. Die Patientenrelevanz einzelner Ereignisse, die in die Auswertung eingegangen sind, ist somit unklar. Daher wird dieser Endpunkt aufgrund der in der Studie gewählten Operationalisierung von Neoplasien im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt.

Für Neoplasien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied einer Sequenztherapie (Let→Tam) im Vergleich zu der Therapie mit Letrozol über 5 Jahre.

Zerebrovaskuläre Ereignisse

Für den Endpunkt zerebrovaskuläre Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit liegt kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden einer Sequenztherapie (Let→Tam) im Vergleich zu einer Therapie mit Letrozol über 5 Jahre für zerebrovaskuläre Ereignisse vor.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit liegt kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden einer Sequenztherapie (Let→Tam) im Vergleich zu einer Therapie mit Letrozol über 5 Jahre für kardiovaskuläre Ereignisse vor.

Thromboembolische Ereignisse

Für die thromboembolischen Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der sequenziellen Therapie mit Letrozol. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden einer Sequenztherapie (Let→Tam) im Vergleich zu einer Therapie mit Letrozol über 5 Jahre.

Endokrine Nebenwirkungen

Zum Endpunkt endokrine Nebenwirkungen wurden zum Vergleich von Sequenz (Let→Tam) mit Letrozol über 5 Jahre keine Daten erhoben.

5.2.2.2.6.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition in Abschnitt 4.4.4 dargestellt und bewertet.

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Für die Studie TEAM-Japan lagen keine Subgruppenanalysen vor.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen

Für den Endpunkt Frakturen lagen relevante Subgruppenanalysen hinsichtlich der potenziellen Effektmodifikatoren Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), und adjuvante / neoadjuvante Chemotherapie (ja oder geplant vs. keine) vor. Für weitere spezifische Nebenwirkungen wurden keine Subgruppenanalysen definiert.

Für den vorliegenden Bericht wurden die Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests selbst berechnet. Für die Subgruppe nach Chemotherapie ergab sich ein p-Wert von > 0,2 (Ereignisse während der Behandlung: p = 0,519, Ereignisse während der gesamten Beobachtungszeit: p = 0,391). Damit lag kein Beleg für unterschiedliche Effekte bei Patientinnen, die eine Chemotherapie bekamen beziehungsweise geplant hatten, und denen ohne Chemotherapie vor.

Der Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest für die Subgruppe nach Alter zeigte einen p-Wert von 0,904 für die Ereignisse während der Behandlung und einen p-Wert von 0,153 für die Ereignisse während der gesamten Beobachtungszeit. Für die erste Operationalisierung lag damit kein Beleg für unterschiedliche Effekte bei jüngeren und älteren Patientinnen vor. Für die zweite Operationalisierung ergab sich ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte. Die Ergebnisse beider Gruppen waren allerdings so wie das Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch nicht signifikant (Alter: < 65 Jahre: p = 0,102; ≥ 65 Jahre: p = 0,129). Insgesamt ergibt sich somit kein Beleg für unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

Für den Endpunkt Frakturen lagen relevante Subgruppenanalysen hinsichtlich der potenziellen Effektmodifikatoren Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), und adjuvante / neoadjuvante Chemotherapie (ja oder geplant vs. keine) vor. Für weitere spezifische Nebenwirkungen wurden keine Subgruppenanalysen definiert.

Für den vorliegenden Bericht wurden die Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests selbst berechnet und zeigten für den Effektmodifikator Chemotherapie einen p-Wert > 0,2 (p = 0,491 für Frakturen während der Behandlung; p = 0,504 für Frakturen während der gesamten Beobachtungszeit). Für den Effektmodifikator Alter ergab sich ebenfalls ein p-Wert > 0,2 (p = 0,546 für Frakturen während der Behandlung; p = 0,507 für Frakturen während der gesamten Beobachtungszeit). Damit lag kein Beleg für unterschiedliche Effekte bei Patientinnen, die eine Chemotherapie bekamen beziehungsweise geplant hatten, und denen ohne Chemotherapie sowie bei jüngeren und älteren Patientinnen vor.

5.2.2.3 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 69 fasst zusammen, welche Studien für die Bewertung einer Sequenztherapiestrategie vorlagen, sowie die Anzahl der jeweils untersuchten Patientinnen.

Tabelle 69: Zusammenfassende Übersicht zu bewerteten Studien und zur Anzahl eingeschlossener Patientinnen (früher Brustkrebs) – Sequenztherapie

Vergleich	Anzahl der Studien	Anzahl der publizierten Studien	Anzahl der Patientinnen
Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)	1 (TEAM-Japan)	1	111
Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen	1 (BIG 1-98)	1	3088
Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol	1 (BIG 1-98)	1	3086
Exe: Exemestan; Let: Letrozol; Tam: Tamoxifen; vs.: versus			

Tabelle 70 fasst die Beleglage für die Aromatasehemmer in der Sequenztherapie des frühen Mammakarzinoms zusammen. Dabei ist angegeben, für welche patientenrelevanten Endpunkte Daten vorlagen.

Tabelle 70: Zusammenfassung der Beleglage für die Sequenztherapie (früher Brustkrebs)

Vergleich	**Gesamtüberleben**	**Morbidität: DFS**	**Morbidität: Symptomatik**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Allgemeine Nebenwirkungen**				**Spezifische Nebenwirkungen**					
					Schwere UE (CTCAE-Grad 3)	**Schwere UE (CTCAE-Grad 4)**	**SUE**	**Abbruch wegen UE**	**Frakturen**	**Neoplasien**	**Zerebrovaskuläre Ereignisse**	**Kardiovaskuläre Ereignisse**	**Thromboembolische Ereignisse**	**Endokrine Nebenwirkungen**
Ergebnisse der wirkstoffübergreifenden Meta-Analyse														
AI vs. Tam	keine ausreichenden Daten für eine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse													
Ergebnisse der Vergleiche auf Basis der Einzelwirkstoffe														
Ana vs. Sequenz (Tam→Exe)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sequenz (Let→Tam) vs. Tam	⇔	⇔[a]/⇗[b]	-	-	⇔[c]		⇔	⇔	⇔	↔[d]	⇔	⇔	⇔	-
Sequenz (Let→Tam) vs. Let	⇔	⇔	-	-	⇔[c]		⇔	⇔	⇑	↔[d]	⇔	⇔	⇓	-

⇑: Hinweis auf einen Zusatznutzen / geringeren Schaden
⇔: kein Anhaltspunkt, homogenes Ergebnis
⇓: Hinweis auf einen geringeren Zusatznutzen / höheren Schaden
⇗: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen bzw. geringeren Schaden
↔: kein statistisch signifikanter Unterschied
-: Daten nicht berichtet oder nicht verwertbar, daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
a: kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patientinnen, die keine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben
b: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Subgruppe der Patientinnen, die eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben
c: gemeinsame Auswertung der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)
d: Patientenrelevanz einzelner Ereignisse nicht abschätzbar
AI: Aromataseinhibitor; Ana: Anastrozol; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Exe: Exemestan; DFS: krankheitsfreies Überleben; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tam: Tamoxifen; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

5.2.3 Switchtherapie

5.2.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Studiendesign

In Tabelle 71 und Tabelle 72 sind die Angaben zum Studiendesign der Studien dargestellt, die zur Untersuchung von Aromatasehemmern im Rahmen eines Switchtherapiekonzepts eingeschlossen wurden.

Insgesamt wurden 5 Studien zum Vergleich von Anastrozol (Switch) mit Tamoxifen (Therapie über 5 Jahre) und 2 Studien zum Vergleich von Exemestan (Switch) mit Tamoxifen (Therapie über 5 Jahre) eingeschlossen.

Tabelle 71: Eingeschlossene Studien – Übersicht (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer[a]	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)					
ABCSG 08	*RCT, open-label, parallel* *Vorbehandlung: Tamoxifen 20 mg/Tag für 2 J.* *1. Anastrozol: 1 mg/Tag (3 J.)* *2. Tamoxifen: 20 mg/Tag (3 J.)*	*geplante Therapiedauer: 3 J.* *Dauer der Beobachtung nach Randomisierung: endpunktspezifisch bis zum Tod*	*Gesamtzahl: 2579* *1. N = 1297* *2. N = 1282*	*90 Zentren in Österreich* *01/1996 bis 03/2004 (Zeitraum der Randomisierung)[c]*	**Primäre:** *krankheitsfreies Überleben* **Sekundäre:** *Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse*
ARNO 95	*RCT, open-label, parallel* *Vorbehandlung: Tamoxifen 20 oder 30 mg/Tag für 2 J.* *1. Anastrozol: 1 mg/Tag (3 J.)* *2. Tamoxifen: 20 oder 30 mg/Tag (3 J.)*	*geplante Therapiedauer: 3 J.* *Dauer der Beobachtung nach Randomisierung: endpunktspezifisch bis zu 6 J.*	*Gesamtzahl: 1040* *1. N = 518* *2. N = 522*	*54 Zentren in Deutschland* *12/1996 bis 10/2004*	***Primäre:*** *krankheitsfreies Überleben* ***Sekundäre:*** *Gesamtüberleben, Symptomatik, unerwünschte Ereignisse*
ITA	*RCT, open-label, parallel* *Vorbehandlung: Tamoxifen 20 oder 30 mg/Tag für 2 bis 3 J.* *1. Anastrozol: 1 mg/Tag* *2. Tamoxifen: 20 mg/Tag* *Behandlung in beiden Gruppen bis zum Abschluss der 5-jährigen adjuvanten Therapie*	*geplante Therapiedauer: 2 bis 3 J. (bis Abschluss der 5-jährigen adjuvanten Therapie)* *Dauer der Beobachtung nach Randomisierung: 8 J.*	*Gesamtzahl: 448* *1. N = 223* *2. N = 225*	*27 Zentren in Italien* *03/1998 bis 05/2006*	***Primäre:*** *krankheitsfreies Überleben* ***Sekundäre:*** *Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 71: Eingeschlossene Studien – Übersicht (früher Brustkrebs) – Switchtherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer[a]	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
N-SAS BC03	RCT, open-label, parallel Vorbehandlung: Tamoxifen für 1 bis 4 J. 1. Anastrozol: 1 mg/Tag 2. Tamoxifen: 20 mg/Tag Behandlung in beiden Gruppen bis zum Abschluss der 5-jährigen adjuvanten Therapie	Therapiedauer: 1 bis 4 J. (bis Abschluss der 5-jährigen adjuvanten Therapie) Dauer der Beobachtung nach Randomisierung: 5 J.	Gesamtzahl: 706 1. N = 354 2. N = 352	71 Zentren in Japan 11/2002 bis 12/2005[c] (Zeitraum der Randomisierung)	**Primäre**: krankheitsfreies Überleben, unerwünschte Ereignisse **Sekundäre:** Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik
Van Calster 2011	RCT, doppelblind, double-dummy, parallel Vorbehandlung: Tamoxifen für 2 bis 3 J. 1. Anastrozol: 1 mg/Tag 2. Tamoxifen: 20 mg/Tag Behandlung in beiden Gruppen bis zum Abschluss der 5-jährigen adjuvanten Therapie	geplante Therapiedauer: 2 bis 3 J. (bis Abschluss der 5-jährigen adjuvanten Therapie) Dauer der Beobachtung nach Randomisierung: k. A.	Gesamtzahl: 72 1. N = 37 2. N = 35	5 Zentren in Belgien 10/2004 bis 2008[c] (Zeitraum der Randomisierung)	**Primäre:** Veränderung der doppelten Endometriumsdicke und des Volumens der Gebärmutter nach einem Jahr **Sekundäre:** unerwünschte Ereignisse
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)					
Francini 2006	RCT, parallel, Verblindung unklar Vorbehandlung: Tamoxifen für mindestens 2 J. 1. Exemestan: 25 mg/Tag 2. Tamoxifen: 20 mg/Tag	geplante Therapiedauer: k. A. Dauer der Beobachtung nach Randomisierung: k. A.	Gesamtzahl: 60 1. N = 30 2. N = 30	1 Zentrum in Italien[d] Zeitraum der Durchführung: k. A.	**Primäre:** Veränderungen des Lipidprofils **Sekundäre:** gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik

(Fortsetzung)

Tabelle 71: Eingeschlossene Studien – Übersicht (früher Brustkrebs) – Switchtherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer[a]	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
IES	*RCT, doppelblind, parallel*[e] *Vorbehandlung: Tamoxifen für 2 bis 3 J.* *1. Exemestan: 25 mg/Tag* *2. Tamoxifen: 20 oder 30*[f] *mg/Tag* *Behandlung in beiden Gruppen bis zum Abschluss der 5-jährigen adjuvanten Therapie*	*geplante Therapiedauer: 2 bis 3 J. (bis Abschluss der 5-jährigen adjuvanten Therapie)* *Dauer der Beobachtung nach Randomisierung: 10 J.*	*Gesamtzahl: 4724* *1. N = 2352* *2. N = 2372*	*366 Zentren in 37 Ländern weltweit:* *Afrika, Asien, Australien, Europa, Neuseeland, Nordamerika, Südamerika* *02/1998 bis 03/2013*	***Primäre:*** *krankheitsfreies Überleben* ***Sekundäre:*** *Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Die Behandlung erfolgte bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Studienende; die Behandlung konnte zu jedem Zeitpunkt nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch abgebrochen werden.
b: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.
c: Angaben entsprechen dem Randomisierungszeitraum, keine Daten der letzten Patientenvisite (zum Studienende) vorhanden.
d: Angabe abgeleitet aus der Beschreibung in der Publikation
e: Gemäß Angaben des 10. Amendments zum Protokoll (04/2004) wurde die Möglichkeit eröffnet, die Behandlung der Patientinnen zu entblinden. Die Patientinnen konnten nach der Entblindung dabei entweder die Behandlung mit Exemestan fortsetzen oder (falls sie noch Tamoxifen bekamen) zur Behandlung mit Exemestan wechseln. Es geht aus den Studienunterlagen nicht eindeutig hervor, wie viele Patientinnen diese Option in Anspruch genommen haben.
f: ausschließlich in den Prüfzentren in Dänemark
J.: Jahre; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte klinische Studie; vs.: versus

Tabelle 72: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)		
ABCSG 08	▪ *Alter/postmenopausaler Status:* ▫ *postmenopausale Frauen ≤ 80 Jahre* ▪ *Diagnose:* ▫ *histologisch bestätigtes invasives oder minimal invasives Mammakarzinom* ▫ *gute oder intermediäre Tumordifferenzierung (G1, G2) oder Gx lobulär* ▪ *Hormonstatus: ER+ und / oder PgR+* ▪ *Vorbehandlung:* ▫ *radikale lokale Operation ohne Chemo-Hormon-oder Radiotherapie* ▫ *nach Randomisierung erfolgte 2-jährige adjuvante Behandlung mit Tamoxifen (Auswertung der Endpunkte ab Zeitpunkt des Switch)* ▪ *Performance-Status:k. A.*	▪ *Diagnose:* ▫ *Karzinom in situ* ▫ *G3; TNM: pT4; pN3*[c] ▪ *Performance-Status: WHO > 3*[c]
ARNO 95	▪ *Alter/postmenopausaler Status:* ▫ *≤ 75 Jahre*[d] ▫ *Frauen ohne Menstruation (ohne HRT 6 Monate vor prim. Operation), FSH/E2 im postmenopausalem Bereich oder mit Hormonersatz (Abbruch der Hormonpräparate und Monitoring der FSH/E2-Werte nach einer Woche)* ▪ *Diagnose:* ▫ *histologisch bestätigtes invasives Mammakarzinom* ▫ *TNM*[d]*: T1–T3, N0–N3, M0, G1–G3* ▪ *Hormonstatus: ER+ oder PgR+* ▪ *Vorbehandlung:* ▫ *Operation, ggf. Radiotherapie* ▫ *2 Jahre Therapie mit Tamoxifen (Beginn innerhalb 4 Wochen nach primärer Operation oder dem Abschluss der Radiotherapie)* ▪ *Performance-Status: Karnofsky Index 60 oder WHO Aktivitätsindex 0–2*	▪ *Diagnose:* ▫ *Mamma-karzinom in situ* ▫ *Tumor-infiltration der Haut oder Brustmuskel (TNM: T4a–c)* ▫ *Vorbehandlung: neoadj. Chemo- oder Hormon-therapie, Operation oder Radiotherapie vor der prim. Operation*
ITA	▪ *Alter/postmenopausaler Status:* ▫ *≤ 75 Jahre* ▪ *Diagnose: histologisch bestätigtes invasives Mammakarzinom mit Metastasen in axillären Lymphknoten* ▪ *Hormonrezeptorstatus: ER+ oder unbekannt* ▪ *Vorbehandlung:* ▫ *Operation, ggf. Radio- und / oder Chemotherapie* ▫ *adj. Therapie mit Tamoxifen (2-3 Jahre)* ▪ *Performance-Status: WHO ≤ 1*	▪ *Diagnose: metastasiertes Stadium*

(Fortsetzung)

Tabelle 72: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (früher Brustkrebs) – Switchtherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
N-SAS BC03	▪ Alter/postmenopausaler Status: ▫ > 60 Jahre und < 75 Jahre ▫ > 45 Jahre in der Menopause (Amenorrhoe ≥ 1 Jahr ohne Hysterektomie oder bilateraler Ovariektomie) ▪ Diagnose: histologisch bestätigtes unilaterales invasives Mammakarzinom der Stadien: I–IIIB ▪ Hormonrezeptorstatus: ER+ und / oder PgR+ ▪ Vorbehandlung: ▫ Operation, ▫ adj. Therapie mit Tamoxifen für 1–4 Jahre, ▫ ggf. präoperative Therapie mit Tamoxifen oder Chemotherapie ▪ Performance-Status: nicht definiert	relevante Ausschlusskriterien lagen nicht vor
Van Calster 2011	▪ Alter/postmenopausaler Status: ▫ postmenopausale Frauen ohne Hysterektomie ▪ Diagnose: operables Mammakarzinom ▪ Hormonrezeptorstatus: ER+ ▪ Vorbehandlung: ▫ adj. Tamoxifentherapie (2-3 Jahre) ▪ Performance-Status: nicht definiert ▪ Patientinnen mit asymptomatischer Vergrößerung der Dicke des Endometriums (> 7 mm)	relevante Ausschlusskriterien lagen nicht vor
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)		
Francini 2006	▪ Alter/postmenopausaler Status: ▫ < 75 Jahre ▫ ≥ 55 Jahre in der Menopause (Amenorrhoe > 2 Jahre, oder > 1 Jahr zum Zeitpunkt der Diagnosestellung) ▪ Diagnose: operables Mammakarzinom ▪ Hormonrezeptorstatus: ER+ ▪ Vorbehandlung: ▫ Operation ▫ adj. Tamoxifentherapie ≥ 2 Jahre ▪ Performance-Status: nicht definiert ▪ BMI: 25–35 kg/m^2	▪ Diagnose: metastasiertes Stadium

(Fortsetzung)

Tabelle 72: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (früher Brustkrebs) – Switchtherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
IES	▪ *Alter/postmenopausaler Status:* ▫ *≥ 55 Jahre in der Menopause (Amenorrhoe > 2 Jahre)* ▫ *Frauen nach Radiotherapie oder mit Oophorektomie* ▫ *Frauen in natürlicher Menopause (Amenorrhoe ≥ 1 Jahr zum Diagnosezeitpunkt)* ▪ *Diagnose:* ▫ *operables histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Brust*[e] ▪ *Hormonrezeptorstatus: ER+ oder unbekannt* ▪ *Vorbehandlung:* ▫ *Operation* ▫ *bei Randomisierung bestehende Tamoxifentherapie (2–3 Jahre)*[f] ▫ *ggf. Chemotherapie/ovarielle Ablation und post-operative Radiotherapie* ▫ *ggf. adj. oder neoadj. Chemotherapie* ▪ *Performance-Status: nicht definiert*	▪ *Diagnose: metastasiertes Stadium*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten.
a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, postmenopausaler Status, Angaben zur Diagnose (Tumortyp, Tumorstadium, spezifische Tumorcharakteristika wie Grading), Hormonstatus, Beschreibung relevanter Vorbehandlungen, Performance-Status, besondere Charakteristika der Population.
b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, spezifische Angaben zur Diagnose, ausgeschlossene Vorbehandlungen des Mammakarzinoms, sofern sie sich nicht per se aus den Einschlusskriterien ergeben.
c: Ausschlusskriterium lt. Studienprotokoll: WHO Performance Index < 3 (wurde von der ABCSG als typografischer Fehler bestätigt); Protokoll Amendment 1 (19.06.1998): ausgeschlossen wurde das Stadium pN3 (≥ 10 Lymphknoten)
d: Protokoll Amendment 3 (07.08.2001): Eingeschlossen wurden Frauen mit T1 Mammakarzinom (< 1cm) sowie Frauen ≤ 75 Jahre
e: Protokoll Amendment 1 (24. 06.1998): Eingeschlossen wurden Frauen mit unilateralem Adenokarzinom.
f: Protokoll Amendment 2 (26. 01.1999): Eingeschlossen wurden Frauen mit einer Dauer der Behandlung mit Tamoxifen zwischen 2 und 3 Jahren (plus ein Monat).
adj.: adjuvant; BMI: Body-Mass-Index; E2: Östradiol; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ER+: östrogenrezeptorpositiv; FSH: follikelstimulierendes Hormon; HRT: Hormonersatztherapie; LH: luteinisierendes Hormon; neoadj.: neoadjuvant; PgR+: progesteronrezeptorpositiv; TNM: Klassifikation von malignen Tumoren; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für den Vergleich von Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung) wurden 5 RCT identifiziert: ABCSG 08, ARNO 95, ITA, N-SAS BC03 und Van Calster 2011.

Es handelt sich jeweils um multizentrische Studien, die bis auf die Studie N-SAS BC03 in europäischen Ländern durchgeführt wurden. Die Studie N-SAS BC03 wurde ausschließlich in japanischen Zentren durchgeführt. Die Studien ABSCG 08, ARNO 95, ITA und

N-SAS BC03 waren offen, in der Studie Van Calster 2011 waren sowohl die Patientinnen als auch die Behandler bezüglich der zugewiesenen Behandlungsgruppe verblindet.

In den Studien wurden insgesamt 4845 erwachsene Frauen in der Postmenopause untersucht, die nach einer adjuvanten Tamoxifentherapie rezidivfrei waren und entweder die Therapie mit Tamoxifen fortsetzten oder zur Behandlung mit Anastrozol gewechselt hatten. Die Patientinnen mussten eine Diagnose eines histologisch bestätigten frühen invasiven Mammakarzinoms erhalten haben (Studien ABCSG 08, ARNO 95, ITA und N-SAS BC03). Die Studie Van Calster 2011 schloss ebenfalls Patientinnen in der Postmenopause ein, es wird allerdings in der Publikation zur Studie nicht berichtet, ob es sich um Frauen mit invasivem und / oder nicht invasivem Mammakarzinom handelt.

4 Studien schlossen Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus ein, definiert als Nachweis eines positiven Östrogen- und / oder Progesteronrezeptorstatus (Studien ABCSG 08, ARNO 95 sowie N-SAS BC 03) oder eines positiven Östrogenrezeptorstatus (Studie Van Calster 2011). Für die Teilnahme an der Studie ITA waren Frauen mit östrogenrezeptorpositivem oder unbekanntem Rezeptorstatus geeignet.

Hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation bestanden in einzelnen Studien folgende Besonderheiten:

- In die Studie ABCSG 08 wurden keine Patientinnen mit einem Tumor geringen Differenzierungsgrades (G3) sowie in den Stadien pT4 und pN3 eingeschlossen.
- Für die Teilnahme an der Studie ITA waren lediglich Frauen mit Metastasen in axillaren Lymphknoten geeignet.
- N-SAS BC03: an der Studie nahmen ausschließlich Patientinnen mit einem unilateralen Mammakarzinom teil.
- Die Studie Van Calster 2011 untersuchte ausschließlich Patientinnen mit einer aufgrund der Tamoxifenbehandlung vergrößerten Dicke des Endometriums, die allerdings keine Symptome aufwiesen.

Die Vorbehandlung mit Tamoxifen erfolgte in allen Studien bis auf die Studie N-SAS BC03 ohne Abweichung vom Zulassungsstatus von Anastrozol (2 bis 3 Jahre Tamoxifenvorbehandlung) [260]. In die Studie N-SAS BC03 waren Patientinnen nach 1 bis 4 Jahren Therapie mit Tamoxifen eingeschlossen. Der Anteil der Patientinnen, die ausschließlich 1 Jahr oder 4 Jahre Vorbehandlung erhielten, ging aus der Publikation der Studie nicht hervor. Diese Abweichung vom Zulassungsstatus von Anastrozol führt allerdings nicht per se zum Ausschluss dieser Studie. Vielmehr wird überprüft, inwieweit die Ergebnisse dieser Studie auf Patientinnen anwendbar sind, die innerhalb der Zulassungsbedingungen behandelt werden. Dazu wird, sofern möglich, durch eine Sensitivitätsanalyse untersucht, ob die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte durch den Einschluss dieser Studie beeinflusst werden.

Bei den Studien ABCSG 08, ARNO 95 und ITA handelt es sich um Investigator-Initiated-Trials, die der Zulassung von Anastrozol für die adjuvante Therapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen zugrunde gelegt wurden.

Patientinnen in den Studien ARNO 95 und ITA wurden im Verhältnis 1:1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert: Anastrozol 1 mg/Tag oder Tamoxifen 20 mg/Tag. In der Studie ARNO 95 wurde zusätzlich Tamoxifen in der Dosierung 30 mg/Tag verwendet. In der Studie ABCSG 08 lag der Zeitpunkt der Randomisierung in die Behandlungsgruppen Anastrozol 1 mg/Tag oder Tamoxifen 20 mg/Tag im Vergleich zu den anderen Studien bereits direkt nach dem primären operativen Eingriff, noch vor dem Anfang der 2-jährigen adjuvanten Tamoxifentherapie.

In der Studie ABCSG 08 erfolgte eine stratifizierte Randomisierung nach folgenden Faktoren: Alter (60, 61 bis 70, 71 bis 80 Jahre), pT-Tumorstadium (pT1a, pT1b, pT1c, pT2 und pT3), nodaler Status (Anzahl der Lymphknotenmetastasen 0, 1 bis 3, 4 bis 9 oder ≥ 10), Differenzierungsgrad des Tumors (G1, G2 oder Gx lobulär), Art der lokoregionalen Therapie (modifizierte radikale Mastektomie ohne Radiotherapie; modifizierte radikale Mastektomie mit Radiotherapie; Tumorentfernung oder Quadrantenresektion und axillare Lymphadenektomie ohne Radiotherapie oder Tumorentfernung oder Quadrantenresektion und axillare Lymphadenektomie mit Radiotherapie) sowie Art der Bestimmung des Rezeptorstatus (biochemische Methodik, quantitative Bestimmung oder immunhistochemische Untersuchung) und Zentrum. In der Studie ITA erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach den Faktoren Zentrum und vorherige Chemotherapie. In der Studie ARNO 95 wurde ausschließlich eine nach Prüfzentrum stratifizierte Randomisierung durchgeführt. In den weiteren Studien (N-SAS BC03 und Van Calster 2011) lagen keine Angaben dazu vor.

Die Studie ABCSG 08 war als Sequenztherapiestudie geplant, die Randomisierung der Patientinnen und der Beginn der Tamoxifentherapie erfolgten innerhalb von 6 Wochen nach der Operation der Patientinnen. Die Auswertung der Endpunkte bezieht sich allerdings nur auf den Beobachtungszeitraum ab dem Therapieswitch ohne Berücksichtigung der beiden vorangegangenen Jahre unter Tamoxifentherapie. Somit entspricht die Studienauswertung der ABCSG 08 einer Switchstudie. Daher wird die Studie ABCSG 08 in diesem Bericht als Switchtherapie eingeschlossen. In der Studie ARNO 95 war eine Randomisierung sowohl nach dem Abschluss der adjuvanten Tamoxifentherapie als auch während / vor der adjuvanten Therapie nach dem operativen Eingriff möglich. In die Auswertung der Endpunkte beider Studien gingen allerdings ausschließlich Patientinnen ein, die nach 2 Jahren Vorbehandlung mit Tamoxifen rezidivfrei geblieben sind. Die Randomisierung in den anderen 3 Studien erfolgte nach dem Abschluss der adjuvanten Tamoxifenbehandlung (ITA, N-SAS BC03 und Van Calster 2011).

Als primärer Endpunkt wurde in 4 Studien (ABCSG 08, ARNO 95, ITA, N-SAS BC03) das krankheitsfreie Überleben erhoben. Weitere untersuchte patientenrelevante Endpunkte in diesen 4 Studien waren Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse. Der Endpunkt

Morbidität: Symptomatik wurde lediglich in 2 der 5 Studien erhoben (ARNO 95, N-SAS BC03). Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt konnten für die Bewertung allerdings nicht verwendet werden. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nur in der Studie N-SAS BC03 erhoben.

Die Dauer der gesamten adjuvanten Therapie in allen Studien wurde auf 5 Jahre oder bis zum Auftreten eines Rezidivs festgelegt. Darüber hinaus konnte die Behandlung mit den Studienmedikationen nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch jederzeit abgebrochen werden. Die Daten aller Patientinnen flossen auch nach dem Abschluss beziehungsweise Abbruch der Therapie in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein, wobei die maximale Dauer der Nachbeobachtung nach Randomisierung zwischen den Studien unterschiedlich war.

In der Studie ABCSG 08 erfolgte die Nachbeobachtung für den Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Tod der Patientinnen. Es ging aus den Informationen zur Studie nicht eindeutig hervor, ob die Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung abgeschlossen war. In den Studien ARNO 95, ITA und N-SAS BC03 wurden die Patientinnen bis zu 6 Jahre, 8 Jahre bzw. 5 Jahre nach der Randomisierung nachbeobachtet. Die Dauer der Nachbeobachtung in der Studie Van Calster 2011 ging aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor.

Die Erhebung anderer Endpunkte als das Gesamtüberleben erfolgte endpunkt- und studienspezifisch über das Behandlungsende hinaus. Die Dokumentation der unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der Studie ABCSG 08 erfolgte laut Studienbericht 100 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. Die Erhebungsdauer dieser beiden Endpunkte war in den Studien ARNO 95 und ITA mit bis zu 14 Tagen nach dem Behandlungsende deutlich kürzer. Entsprechende Angaben für die anderen 2 Studien (N-SAS BC03 und Van Calster 2011) waren nicht verfügbar. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Morbidität: Symptomatik in der Studie N-SAS BC03 erfolgte zu Studienbeginn und zu den Zeitpunkten 3 Monate, 1 Jahr und 2 Jahre nach dem Anfang der Therapie.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für den Vergleich von Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung) wurden 2 RCT eingeschlossen: Francini 2006 und IES. Bei der Studie IES handelt es sich um eine doppelblinde Studie mit 4724 Patientinnen, die in mehreren Zentren weltweit durchgeführt wurde, während die Studie Francini 2006 (60 untersuchte Patientinnen) eine monozentrische Studie mit einem Prüfzentrum in Italien war. Die Verblindung der Behandler und der Patientinnen war in der Publikation der Studie Francini 2006 nicht beschrieben.

In den Studien wurden erwachsene Frauen in der Postmenopause untersucht, die nach einer adjuvanten Tamoxifentherapie mit einer Dauer von mindestens 2 Jahren (Francini 2006) oder 2 bis 3 Jahren (IES) rezidivfrei waren und entweder die Therapie mit Tamoxifen fortsetzten

oder zur Behandlung mit Exemestan wechselten. In der Studie Francini 2006 wurden ausschließlich Patientinnen mit einem BMI von 25 bis 35 kg/m^2 eingeschlossen.

Die Patientinnen der Studie IES mussten eine Diagnose eines histologisch bestätigten Adenokarzinoms der Brust haben. In der Publikation zur Studie Francini 2006 wird nicht berichtet, ob es sich um Frauen mit invasivem und / oder nicht invasivem Mammakarzinom handelt. Beide Studien schlossen Patientinnen mit einem positiven Östrogenrezeptorstatus ein, wobei Patientinnen der Studie IES zusätzlich einen unbekannten Hormonrezeptorstatus aufweisen durften.

Die Patientinnen wurden in beiden Studien im Verhältnis 1:1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert: Exemestan 25 mg/Tag oder Tamoxifen 20 mg/Tag. In der Studie IES wurde die Randomisierung stratifiziert nach Zentrum durchgeführt. Gemäß den Angaben des Amendments 10 zum Studienprotokoll aus dem Jahr 2004 wurde die Möglichkeit eröffnet, die Behandlung der Patientinnen zu entblinden. Die Patientinnen konnten nach der Entblindung entweder die Behandlung mit Exemestan fortsetzen oder (falls sie noch Tamoxifen bekamen) zur Exemestangruppe wechseln. Der Grund für dieses Amendment waren die statistisch signifikanten Ergebnisse von Exemestan (als Switchtherapie) im Vergleich zu einer 5-jährigen Therapie mit Tamoxifen hinsichtlich des DFS nach der Interimsanalyse.

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie IES das krankheitsfreie Überleben erhoben. Weitere untersuchte patientenrelevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse. Die in der Studie Francini 2006 berichteten patientenrelevanten Endpunkte waren gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität: Symptomatik.

Die Dauer der gesamten adjuvanten Therapie in der Studie IES wurde auf 5 Jahre oder bis zum Auftreten eines Rezidivs festgelegt. Darüber hinaus konnte die Behandlung mit den Studienmedikationen nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch jederzeit abgebrochen werden. Die Daten aller Patientinnen flossen auch nach dem Abschluss beziehungsweise Abbruch der Therapie in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein.

Die Erhebung der Daten zum Gesamtüberleben in der Studie IES sollte 10 Jahre nach Randomisierung erfolgen. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichts war die Beobachtung noch nicht abgeschlossen. Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfolgte 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Morbidität: Symptomatik wurden im Rahmen eines Lebensqualität-Subprotokolls erhoben, das entsprechend den Informationen des Amendments 5 zum Studienprotokoll (22.07.1999) implementiert wurde. Die Patientinnen der Hauptstudie, die mit der Teilnahme am Lebensqualität-Subprotokoll einverstanden waren, wurden dabei ausschließlich während des Behandlungszeitraums (maximal 5 Jahre) hinsichtlich ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik befragt.

Informationen zur geplanten Therapie- und Beobachtungsdauer der in der Studie Francini 2006 untersuchten Endpunkte gingen aus der Veröffentlichung der Studie nicht hervor. Die in der Publikation dargestellten Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität: Symptomatik bezogen sich ausschließlich auf 1 Jahr nach Randomisierung.

Studienpopulationen

In Tabelle 73 bis Tabelle 76 sind die Angaben zum jeweils untersuchten Patientenkollektiv der eingeschlossenen Studien dargestellt. Tabelle 76 enthält eine Übersicht zu erlaubten und nicht erlaubten Begleitbehandlungen.

Tabelle 73: Charakterisierung der Studienpopulation (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Alter (Jahre) MW (SD)	Ethnie Kaukasisch / Weiß n (%)	Asiatisch	Afro-amerikanisch	Andere und / oder unbekannt	Vorbehandlung RT n (%)	CT	Therapie-abbrecher n (%)
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)									
ABCSG 08									
Anastrozol	*1297*	*64 (8,0)*	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	*889 (68,5)*	- [b]	*164 (12,9)*
Tamoxifen	*1282*	*64 (8,0)*	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	*885 (69,0)*	- [b]	*160 (12,6)*
ARNO 95									
Anastrozol	*489*	*61 (5,1)*	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	*326 (66,7)*	-[c]	*90 (20,2)*
Tamoxifen	*490*	*61 (5,2)*	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	*332 (67,8)*	-[c]	*95 (21,0)*
ITA									
Anastrozol	*223*	*61 (8,2)*	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	*120 (53,8)*	*148 (66,4)*	*33 (14,8)*[d]
Tamoxifen	*225*	*62 (8,2)*	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	*110 (48,9)*	*150 (66,7)*	*64 (29,0)*[d]
N-SAS BC03									
Anastrozol	354	60 (7,4)	-	354 (100)	-	-	177 (50,0)	163 (46,0)	k. A.[e]
Tamoxifen	352	60 (7,4)	-	352 (100)	-	-	166 (47,2)	161 (45,7)	k. A.[e]
Van Calster 2011									
Anastrozol	37	60 (45–77)[f]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	8 (22)[g]
Tamoxifen	35	58 (43–76)[f]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	4 (11)[g]

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Charakterisierung der Studienpopulation (früher Brustkrebs) – Switchtherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Alter (Jahre) MW (SD)	Ethnie				Vorbehandlung		Therapie-abbrecher n (%)
			Kaukasisch / Weiß	Asiatisch	Afro-amerikanisch	Andere und / oder unbekannt	RT	CT	
				n (%)				n (%)	
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)									
Francini 2006									
Exemestan	30	62 (4,5)[h]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. (51)[h]	k. A. (27)[h]	2 (6,7[i])[j]
Tamoxifen	30	61 (2,7)[h]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. (42)[h]	k. A. (24)[h]	3 (10,0[i])[j]
IES									
Exemestan	*2352*	*64 (8,1)*	*2315 (98,4)*	*10 (0,4)*	*7 (0,3)[i]*	*20 (0,9)[i]*	*1524 (64,8)*	*774 (32,9)*	*511 (21,7)*
Tamoxifen	*2372*	*64 (8,2)*	*2334 (98,4)*	*9 (0,4)*	*10 (0,4)[i]*	*19 (0,8)[i]*	*1522 (64,2)*	*768 (32,4)*	*507 (21,4)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Eine Chemotherapie war laut Ausschlusskriterien der Studie nicht erlaubt
c: Eine neoadjuvante Chemotherapie war laut Ausschlusskriterien der Studie nicht erlaubt.
d: Anzahl Studienabbrecher bezieht sich auf den Datenschnitt vom 31.05.2005
e: Einzig verfügbare Angabe war, dass 7 (Anastrozol) und 3 (Tamoxifen) Patientinnen die Studie abbrachen, ohne die zugewiesene Behandlung begonnen zu haben.
f: Median (Minimum, Maximum)
g: Aus den Angaben in der Publikation geht nicht klar hervor, ob es sich um Therapie- oder Studienabbrecher handelt.
h: Die Angaben beziehen sich auf Patientinnen ohne Studienabbruch (28 Exemestan vs. 27 Tamoxifen).
i: eigene Berechnung
j: Die Angaben beziehen sich auf Studienabbrecher.
CT: Chemotherapie; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; RT: Radiotherapie;
SD: Standardabweichung, vs.: versus

Tabelle 74: Charakterisierung der Studienpopulation – Klassifikation nach UICC (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Klassifikation nach UICC					
		Tumorgröße			Nodalstatus		
		T1–T3	T4	Sonstige[b]	N0	N1–N3	Sonstige[b]
		n (%)			n (%)		
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)							
ABCSG 08							
Anastrozol	*1297*	*1292 (99,6)[c]*	-	*5 (0,4)*	*969 (74,7)*	*327 (25,2)[c]*	*1 (0,1)*
Tamoxifen	*1282*	*1275 (99,5)[c]*	-	*7 (0,5)[c]*	*958 (74,7)*	*323 (25,2)[c]*	*1 (0,1)*
ARNO 95							
Anastrozol	*489*	*489 (100)[c]*	-	-	*362 (74,0)*	*127 (26,0)[c]*	-
Tamoxifen	*490*	*490 (100)[c]*	-	-	*358 (73,1)*	*132 (26,9)[c]*	-
ITA							
Anastrozol	*223*	*210 (94,2)[c]*	*6 (2,7)*	*7 (3,1)[c]*	*1 (0,4)*	*222 (99,6)[c]*	*0 (0)*
Tamoxifen	*225*	*193 (85,8)[c]*	*10 (4,4)*	*22 (9,8)[c]*	*1 (0,4)*	*221 (98,2)[c]*	*3 (1,3)*
N-SAS BC03							
Anastrozol	354	Tumorgröße (cm) [MW (SD)]: 2,3 (1,2)			212 (59,9)	142 (40,1)[c]	-
Tamoxifen	352	Tumorgröße (cm) [MW (SD)]: 2,3 (1,5)			212 (60,2)	140 (39,8)[c]	-
Van Calster 2011							
Anastrozol			k. A.			k. A.	
Tamoxifen			k. A.			k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Charakterisierung der Studienpopulation – Klassifikation nach UICC (früher Brustkrebs) – Switchtherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Klassifikation nach UICC					
		Tumorgröße			Nodalstatus		
		T1–T3	T4	Sonstige[b]	N0	N1–N3	Sonstige[b]
		n (%)			n (%)		
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)							
Francini 2006							
Exemestan	30	k. A. (100[c])[d]	-	-	k. A. (67)[d]	k. A. (33[c])[d]	-
Tamoxifen	30	k. A. (100[c])[d]	-	-	k. A. (71)[d]	k. A. (29[c])[d]	-
IES							
Exemestan	2352	*2299 (97,7)[c]*	-	*53 (2,3)*	*1217 (51,7)*	*1051 (44,7)*	*84 (3,6)[c]*
Tamoxifen	2372	*2323 (97,9)[c]*	-	*49 (2,1)*	*1228 (51,8)*	*1044 (44,0)*	*100 (4,2)[c]*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: Die Kategorie Sonstige beinhaltet: nicht berichtet, nicht verfügbar, unbekannt, nicht untersucht

c: eigene Berechnung

d: Die Angaben beziehen sich auf Patientinnen ohne Studienabbruch (28 Exemestan vs. 27 Tamoxifen).

k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; SD: Standardabweichung; UICC: Union Internationale contre le Cancer (Klassifikation zur Stadieneinteilung von malignen Tumoren); vs.: versus

Tabelle 75: Charakterisierung der Studienpopulation – histologischer Grad (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Tumorgrad				
		G1	G2	G3	G4	Sonstige[b]
				n (%)		
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
ABCSG 08						
Anastrozol	*1297*	*257 (19,8)*	*968 (74,6)*	-	-	*72 (5,6)[d]*
Tamoxifen	*1282*	*257 (20,0)*	*963 (75,1)*	-	-	*62[c] (4,8)[d]*
ARNO 95						
Anastrozol	*489*	*67 (13,7)*	*343 (70,1)*	*76 (15,5)*	*0 (0)*	*3 (0,6)*
Tamoxifen	*490*	*56 (11,4)*	*329 (67,1)*	*94 (19,2)*	*1 (0,2)*	*10 (2,0)*
ITA						
Anastrozol	*223*	*14 (6,3)*	*126 (56,5)*	*54 (24,2)*	-	*29 (13,0)*
Tamoxifen	*225*	*26 (11,6)*	*123 (54,7)*	*43 (19,1)*	-	*33 (14,7)[c]*
N-SAS BC03						
Anastrozol	354			k. A.		
Tamoxifen	352			k. A.		
Van Calster 2011						
Anastrozol	37			k. A.		
Tamoxifen	35			k. A.		
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
Francini 2006						
Exemestan	30			k. A.		
Tamoxifen	30			k. A.		
IES						
Exemestan	*2352*	*397 (16,9)*	*977 (41,5)*	*454 (19,3)*	*23 (1,0)*	*501 (21,3)[c]*
Tamoxifen	*2372*	*393 (16,6)*	*1007 (42,5)*	*428 (18,0)*	*19 (0,8)*	*525 (22,1)[c]*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: sonstige beinhaltet: unbekannt, nicht berichtet und / oder nicht erhoben
c: eigene Berechnung
d: Gx, lobular

G1: gut differenziert; G2: mäßig differenziert; G3: schlecht differenziert; G4: undifferenziert; Gx: Differenzierung unbekannt; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; vs.: versus

Tabelle 76: Charakterisierung der Studienpopulation – HR-Status (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Hormonrezeptorstatus				HER2-Status positiv
		ER+ und PgR+	ER+ oder PgR+	ER- und PgR-	Unbekannt	
		n (%)				
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
ABCSG 08						
Anastrozol	*1297*	*1031 (79,5)*	*265 (20,4)*[b]	*1 (0,1)*	-	k. A.
Tamoxifen	*1282*	*1026 (80,0)*	*255 (19,9)*[b]	*1 (0,1)*	-	
ARNO 95						
Anastrozol	*489*	*396 (81,0)*	*79 (16,2)*[b, c]	-	*14 (2,9)*	*k. A.*
Tamoxifen	*490*	*408 (83,3)*	*64 (13,1)*[b, c]	-	*18 (3,7)*	
ITA						
Anastrozol	*223*	*ER+: 176 (78,9)*		*ER-: 5 (2,2)*	*42 (18,8)*	*k. A.*
Tamoxifen	*225*	*ER+: 180 (80,0)*		*ER-: 0 (0)*	*45 (20,0)*	
N-SAS BC03						
Anastrozol	354	253 (71,5)	101 (28,5)[b]	-	-	*0-2+: 166 (47 %)*[e] *3+: 14 (4 %)*[e]
Tamoxifen	352	250 (71,0)	102 (29,0)[b]	-	-	0-2+: 166 (47 %)[e] 3+: 14 (4 %)[e]
Van Calster 2011						
Anastrozol	37	ER+: 37 (100)[d]		-	-	k. A.
Tamoxifen	35	ER+: 35 (100)[d]		-	-	
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
Francini 2006						
Exemestan	30	ER+: k. A. (100)[f] PgR+: k. A. (65)[f]		ER-: k. A. (0)[f] PgR-: k. A. (35)[f]	-	*k. A.*
Tamoxifen	30	ER+: k. A. (100)[f] PgR+: k. A. (72)[f]		ER-: k. A. (0)[f] PgR-: k. A. (28)[f]	-	
IES						
Exemestan	*2352*	*1341 (57,0)*	*958 (40,7)*[b, c]	*51 (2,2)*	*2 (0,1)*	*k. A.*
Tamoxifen	*2372*	*1328 (56,0)*	*982 (41,4)*[b, c]	*58 (2,4)*	*4 (0,2)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: eigene Berechnung
c: Schließt Patientinnen ein, bei denen einer der beiden Hormonrezeptorstatus (ER oder PgR) unbekannt ist.
d: Keine Angaben zum tatsächlichen HR-Status, allerdings war ein ER+-Status ein Einschlusskriterium.
e: Immunohistochemie zur HER2-Statusbestimmung: 0-1+: negativ, 2+: schwach positiv, 3+ stark positiv
f: Die Angaben beziehen sich auf Patientinnen ohne Studienabbruch (28 Exemestan vs. 27 Tamoxifen).
ER: Östrogenrezeptor; ER+: östrogenrezeptorpositiv; ER-: östrogenrezeptornegativ; HER2-Status: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; PgR: Progesteronrezeptor; PgR+: progesteronrezeptorpositiv; PgR-: progesteronrezeptornegativ; vs.: versus

Tabelle 77: Charakterisierung der Begleitbehandlung in den eingeschlossenen Studien (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich Studie Gruppe	Erlaubte Begleitbehandlungen	Nicht erlaubte Begleitbehandlungen
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)		
ABCSG 08 Anastrozol Tamoxifen	*Keine Einschränkungen für eine begleitende Therapie*	*Arzneimittel mit Wirkung auf den Hormonstatus oder die ein Krankheitsrezidiv verhindern*
ARNO 95 Anastrozol Tamoxifen	*Arzneimittel, deren Gabe nach Ansicht des Arztes aus Gründen der Sicherheit oder des Wohlbefindens notwendig ist*	*Arzneimittel mit Wirkung auf den Hormonstatus oder die ein Krankheitsrezidiv verhindern*
ITA Anastrozol Tamoxifen	*Arzneimittel, deren Gabe nach Ansicht des Arztes aus Gründen der Sicherheit oder des Wohlbefindens notwendig ist, bei Behandlung mit Progesteron für 3 bis 6 Monate musste die Studienmedikation unterbrochen werden.*	*andere Arzneimittel mit Wirkung auf den Hormonstatus oder die ein Krankheitsrezidiv verhindern*
N-SAS BC 03 Anastrozol Tamoxifen	k. A.	k. A.
Van Calster 2011 Anastrozol Tamoxifen	k. A.	k. A.
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)		
Francini 2006 Exemestan Tamoxifen	k. A.	k. A.
IES Exemestan Tamoxifen	*Behandlung mit Bisphosphonaten[a] und andere Arzneimittel, deren Gabe nach Ansicht des Arztes aus Gründen der Sicherheit oder des Wohlbefindens notwendig ist*	*Arzneimittel mit Wirkung auf den Hormonstatus*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.
a: Die Einnahme von Bisphosphonaten war nach dem Amendment 1 zum Protokoll (06/1989) erlaubt.
k. A.: keine Angabe; vs.: versus

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Die in den Studien untersuchten Patientinnen waren hinsichtlich der Hauptcharakteristika im Wesentlichen vergleichbar. Das Alter der Frauen lag im Mittel zwischen 58 und 64 Jahren.

Alle Patientinnen der Studien N-SAS BC03 und Van Calster 2011 sowie beinahe 100 % der Patientinnen in den Studien ABCSG 08 (1033AU/0002) und ARNO 95 entsprachen im

Hinblick auf die zugelassene Patientenpopulation den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung und hatten einen positiven Hormonrezeptorstatus. Nur für die Studie N-SAS BC03 lagen Angaben zum HER2-Status, allerdings nur für ca 50 % der Patientinnen, vor. So wurde bei ca 4 % der Patientinnen der Gesamtstudienpopulation ein stark positiver HER2-Status durch Immunohistochemie nachgewiesen. Zur Studie ITA lagen hierzu widersprüchliche Angaben vor. So waren laut Studienbericht etwa 79,4 % der Patientinnen östrogenrezeptorpositiv, laut Publikation [194] lag der Anteil der östrogen-rezeptorpositiven Patientinnen bei 88,6 %. Da diese Diskrepanz zwischen den Angaben vertretbar ist und der Anteil der Patientinnen mit einem positiven Östrogenrezeptorstatus gemäß den Angaben im Studienbericht nah an 80 % liegt, wurde die Bewertung der Studie auf Grundlage der Gesamtpopulation vorgenommen.

Die Charakterisierung der Studienpopulation nach UICC-Aufteilung war zwischen den Studien ABCSG 08, ARNO 95 und N-SAS BC03 ausgewogen. Die meisten Patientinnen der Studien ABCSG 08 und ARNO 95 hatten einen Tumor, der der Klassifikation T1-T3 und N0 der UICC entsprach. Die Tumorgröße von Patientinnen in der Studie ITA war mit den anderen Studien vergleichbar (T1-T3 der UICC), alle Patientinnen hatten allerdings axillare Metastasen in den Lymphknoten (N1-N3). In der Studie N-SAS BC03 waren nur Angaben zur mittleren Tumorgröße berichtet, die bei etwa 2,3 cm lag. Etwa 60 % Patientinnen dieser Studie hatten keine befallenen Lymphknoten, bei etwa 40 % wurde über einen nodalen Status N1-N3 berichtet. Für die Studie Van Calster 2011 waren entsprechende Informationen nicht berichtet.

Angaben zum histologischen Differenzierungsgrad lagen ausschließlich für die Studien ABCSG 08, ARNO 95 und ITA vor. Der überwiegende Anteil der Patientinnen dieser Studien hatte einen Tumor des mäßigen Differenzierungsgrades G2, der zwischen den einzelnen Studien nicht bedeutsam unterschiedlich war.

Fast 70 % der Patientinnen der Studien ABCSG 08 und ARNO 95 hatten vor dem Studieneinschluss eine Radiotherapie erhalten, der entsprechende Anteil in den Studien ITA und N-SAS BC03 lag bei etwa 50 %. Knapp unter 70 % von Teilnehmenden der Studie ITA hatten eine chemotherapeutische Behandlung hinter sich, der entsprechende Anteil in der Studie N-SAS BC03 war deutlich niedriger (ca. 46 %). Für die Studie Van Calster 2011 gingen aus der vorliegenden Publikation insgesamt weder zur Vorbehandlung mit einer Radiotherapie noch mit einer Chemotherapie Angaben hervor.

Der Anteil der Patientinnen, die die Therapie frühzeitig abgebrochen hatten, unterschied sich innerhalb der Studien nicht wesentlich zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie ITA ist der größere Anteil der Patientinnen in der Tamoxifengruppe (etwa 29 %) im Vergleich zur Anastrozolgruppe (etwa 15 %) darauf zurückzuführen, dass mehrere Patientinnen der Tamoxifengruppe die Behandlung aufgrund einer Progression der Erkrankung beendet hatten. Für die Studie Van Calster 2011 war unklar, ob sich die Angaben auf Therapieabbrecher oder Studienabbrecher beziehen. In dieser Studie hatten mehr Patientinnen der Anastrozolgruppe

(22 %) im Vergleich zur Tamoxifengruppe (11 %) ihre Therapie oder Studie frühzeitig beendet. Der Grund für den Unterschied zwischen den Gruppen bleibt aus den vorliegenden Unterlagen unklar.

Hinsichtlich der Begleitbehandlungen bestanden in den Studien ABCSG 08, ARNO 95 und ITA keine bedeutsamen Einschränkungen. Entsprechende Informationen waren in den Publikationen zu den Studien N-SAS BC03 und Van Calster 2011 nicht berichtet.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Die in den Studien untersuchten Populationen waren hinsichtlich der Hauptcharakteristika im Wesentlichen vergleichbar. Die Frauen waren im Mittel etwa 63 Jahre alt. Alle Patientinnen der Studie Francini 2006 und beinahe 100 % der Patientinnen der Studie IES entsprachen im Hinblick auf die zugelassene Patientenpopulation den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung und hatten einen positiven Hormonrezeptorstatus.

Die Charakterisierung der Studienpopulation nach UICC-Aufteilung war zwischen den Studien ausgewogen. Alle (Francini 2006) bzw. ca. 98 % (IES) der Patientinnen hatten einen Tumor der Klassifikation T1-T3 nach UICC; bei etwa 52 % der Teilnehmenden der Studie IES und 70 % der Studie Francini 2006 waren die Lymphknoten noch nicht befallen (N0). Angaben zum histologischen Differenzierungsgrad lagen nur für die Studie IES vor. Über 40 % der Patientinnen dieser Studie hatten einen Tumor des mäßigen Differenzierungsgrades G2, weitere 20 % des Differenzierungsstatus G3.

In der Studie IES unterschied sich der Anteil der Patientinnen, die die Therapie frühzeitig abgebrochen hatten, nicht wesentlich zwischen den einzelnen Behandlungsarmen. Für die Studie Francini 2006 lagen keine Angaben zu den Therapieabbrechern der Studien vor, daher wurde für diese Studie der Anteil der Patientinnen, die die Studie abgebrochen hatten, angegeben. Es bestand kein wesentlicher Unterschied zwischen den Studienarmen für den Anteil der Patientinnen mit Studienabbruch.

Hinsichtlich der Begleitbehandlungen bestanden in der Studie IES keine bedeutsamen Einschränkungen. Entsprechende Informationen zur Studie Francini 2006 waren nicht verfügbar.

Angaben zum Verlauf der eingeschlossenen Studien

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für die Studien ABCSG 08, ARNO 95, N-SAS BC03 sowie Van Calster 2011 lagen Ergebnisse zu einem Auswertungszeitpunkt vor. Die Ergebnisse dieser Analysen wurden – sofern verwertbare Daten verfügbar waren – für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Für die Studie ITA lagen Ergebnisse mehrerer Datenschnitte vor: Datenschnitt vom 31.12.2002, Datenschnitt vom 31.05.2005 und eine später durchgeführte Update-Analyse, deren Zeitpunkt allerdings nicht berichtet wurde. In der Nutzenbewertung wurden ausschließlich die Ergebnisse des Datenschnitts betrachtet, auf dessen Basis die

aussagekräftigsten Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden können. Für die Studie ITA wurden bevorzugt die Ergebnisse der Update-Analyse herangezogen, da sie einen längeren Beobachtungszeitraum aufweist. Sofern die Ergebnisse aus dieser Auswertung nicht verfügbar oder verwertbar waren, wurde auf den vorherigen Datenschnitt (31.05.2005) zurückgegriffen.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Ebenso waren mehrere Auswertungen für die Studie IES für den Vergleich von Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung) verfügbar: Datenschnitt vom 30.06.2003 (Interimsanalyse), Datenschnitt vom 27.02.2006 (52-Monats-Analyse) sowie Datenschnitt vom 09.12.2009 (87-Monats-Analyse). Für die Nutzenbewertung wurden bevorzugt die Ergebnisse der 87-Monats-Analyse herangezogen, da diese aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums der Ereignisse die aussagekräftigere Analyse darstellt. Sofern die Ergebnisse aus dieser Auswertung nicht verfügbar oder verwertbar waren, wurde auf die früheren Datenschnitte zurückgegriffen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität: Symptomatik war eine Bewertung ausschließlich anhand der Angaben nach 2 Jahren Therapie möglich (siehe Abschnitt 5.2.3.2.2).

Für die Studie Francini 2006 lagen in der Publikation ausschließlich Angaben bezogen auf 1 Jahr nach Randomisierung vor. Diese wurden – sofern verwertbar – für die Bewertung herangezogen.

Tabelle 78 zeigt zusammenfassend die Angaben zu den in der Bewertung betrachteten Datenschnitten. Eine endpunktspezifische Übersicht über die Datenschnitte, die für die Bewertung herangezogen wurden, findet sich in den Tabellen zum Verzerrungspotenzial in den nachfolgenden Abschnitten (Tabelle 80, Tabelle 89, Tabelle 91 und Tabelle 93).

Tabelle 78: Angaben zu den Auswertungszeitpunkten und zu den Beobachtungsdauern (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**Beobachtungsdauer[a] [Monate] Median (Min, Max)**	**Behandlungsdauer [Monate] Median (Min, Max)**
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)		
ABCSG 08		
Datenschnitt 31.03.2005		
Anastrozol	*24,4 (0,0, 83,9)*	*20,5 (< 1, 40,5)*
Tamoxifen	*24,3 (0,0, 84,4)*	*20,7 (< 1, 42,7)*
ARNO 95		
Datenschnitt 30.09.2004		
Anastrozol	*33,4 (0,0, 88,9)*	*26,8 (< 1, 48,2)*
Tamoxifen	*32,2 (0,0, 89,5)*	*27,4 (< 1, 49,1)*
ITA		
Datenschnitt 31.05.2005		
Anastrozol	*50,3 (12,0, 79,8)*	*29,9 (< 1, 43,8)*
Tamoxifen	*50,9 (0,0, 79,0)*	*29,0 (< 1, 59,9)*
Update-Analyse[b]		
Anastrozol	64 (12, 93)[c]	k. A.
Tamoxifen		k. A.
N-SAS BC03		
Anastrozol	42 (3,2, 60)[c]	k. A.
Tamoxifen		k. A.
Van Calster 2011		
Anastrozol	24[d]	24[d]
Tamoxifen	24[d]	24[d]
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)		
Francini 2006		
Exemestan	12[e]	12[e]
Tamoxifen	12[e]	12[e]
IES		
Datenschnitt 30.06.2003 (Interimsanalyse)		
Exemestan	*34,5 (0,0 - 50,6)*	*27,4 (0,0 - 50,6)*
Tamoxifen	*34,6 (0,0 - 64,6)*	*27,3 (0,0 - 58,9)*
Datenschnitt 09.12.2009 (87-Monats-Analyse)		
Exemestan	*87,4 (0,2, 126,9)*	*30,0 (< 0,1, 40,4)*
Tamoxifen	*86,2 (0,2, 129,9)*	*29,9 (< 0,1, 46,5)*

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Angaben zu den Auswertungszeitpunkten und zu den Beobachtungsdauern (früher Brustkrebs) – Switchtherapie (Fortsetzung)

a: Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben
b: Angaben zum Datum des Datenschnitts liegen nicht vor.
c: Die mediane Beobachtungszeit wird in den Studienunterlagen für beide Studienarme gemeinsam berichtet.
d: Keine Angaben zur tatsächlichen Behandlungsdauer. Die geplante Behandlungsdauer betrug 2–3 Jahre. Der letzte Auswertungszeitpunkt war nach 2 Jahren.
e: Keine Angaben zur tatsächlichen Behandlungsdauer. Eine durchgehende Behandlung war geplant. Der Auswertungszeitpunkt war 1 Jahr nach Studienbeginn.
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; vs.: versus

5.2.3.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 79 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials der für den Vergleich von Anastrozol mit Tamoxifen und Exemestan mit Tamoxifen eingeschlossenen Studien.

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für die Studien ABCSG 08, ARNO 95 sowie ITA wurde trotz der Finalisierung des statistischen Analyseplans nach der Durchführung der Hauptanalysen von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Es ist nicht davon auszugehen, dass eine spätere Finalisierung des statistischen Analyseplans in diesen Studien zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte führte. In der Studie ITA wurde die Erzeugung der Randomisierungssequenz aufgrund der ungenauen Beschreibung in den Studienunterlagen als unklar bewertet. Dies führte allerdings nicht zur Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch, da die Verdeckung der Gruppenzuteilung in der Studie adäquat erfolgte.

Für die Studien N-SAS BC 03 und Van Calster 2011 wurde maßgeblich aufgrund der ungenauen Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung in den Studienpopulationen ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene abgeleitet.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für die Studie IES wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet. Für die Studie Francini 2006 wurde maßgeblich aufgrund der ungenauen Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung in den Studienpopulationen ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene abgeleitet.

Tabelle 79: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)							
ABCSG 08	ja	ja	nein	nein	unklar[a]	ja	niedrig
ARNO 95	ja	ja	nein	nein	unklar[a]	ja	niedrig
ITA	unklar[b]	ja	nein	nein	unklar[a]	ja	niedrig
N-SAS BC03	unklar[b]	unklar[c]	nein	nein	ja	ja	hoch[b, c]
Van Calster 2011	ja	unklar[c]	ja	ja	ja	ja	hoch[c]
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)							
Francini 2006	ja	unklar[c]	unklar[d]	ja	ja	ja	hoch[c]
IES	ja	ja	unklar[e]	unklar[e]	ja	ja	niedrig

a: Die Analyse des Datenschnitts 31.03.2005 in der Studie ABCSG 08, des Datenschnitts 30.09.2004 in der Studie ARNO 95 sowie des Datenschnitts 31.05.2005 in der Studie ITA wurde vor der Finalisierung des statistischen Analyseplans (19.10.2005) für alle 3 Studien durchgeführt.
b: aufgrund der ungenauen Beschreibung der Randomisierungssequenz in den Studienunterlagen
c: aufgrund der fehlenden Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung in den Publikationen der Studie
d: Die Verblindung der Patientinnen wird in der Publikation zur Studie nicht beschrieben.
e: Gemäß den Angaben des Amendments 10 zum Studienprotokoll aus dem Jahr 2004 wurde die Möglichkeit eröffnet, die Behandlung der Patientinnen zu entblinden. Die Patientinnen konnten nach der Entblindung entweder die Behandlung mit Exemestan fortsetzen oder (falls sie noch Tamoxifen bekamen) zur Exemestangruppe wechseln. Es ist aus den Angaben zur Studie unklar, wie viele Patientinnen diese Option in Anspruch genommen haben. Im Studienbericht der früheren 52-Monats-Analyse (Datenschnitt 27.02.2006) wird beschrieben, dass die Entblindung in 222 Fällen stattgefunden hat (89 in Exemestan- und 133 in Tamoxifen-Gruppe). Für die meisten dieser Patientinnen wurde die Behandlung nach dem Abbruch der Studienmedikation oder kurz davor entblindet; für die restlichen während der Nachbeobachtung. Es ist unklar, ob diese Entblindungen vollständig alle Fälle beschreiben und ob der Therapiewechsel stattgefunden hat.
vs.: versus

5.2.3.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

5.2.3.2.1 Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in 4 der 5 Studien zum Vergleich von Anastrozol vs. Tamoxifen (ABCSG 08, ARNO 95, ITA, N-SAS BC03) und einer Studie zum Vergleich von Exemestan vs. Tamoxifen (IES) als sekundärer Endpunkt untersucht.

5.2.3.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Tabelle 80 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf Endpunktebene bezogen auf die in die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Tabelle 80: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): Gesamtüberleben – Switchtherapie

Vergleich Studie Datenschnitt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
ABCSG 08 Datenschnitt 31.03.2005	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ARNO 95 Datenschnitt 30.09.2004	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITA Update-Analyse	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
N-SAS BC03	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch[a]
Van Calster 2011	Endpunkt wurde nicht untersucht					
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
Francini 2006	Endpunkt wurde nicht untersucht					
IES Datenschnitt 09.12.2009 (87-Monats-Analyse)	niedrig	unklar[b]	ja	ja	ja	niedrig

a: aufgrund der ungenauen Beschreibung der Randomisierungssequenz und fehlenden Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung in der Publikationen zur Studie
b: Gemäß Angaben des Amendments 10 zum Studienprotokoll aus dem Jahr 2004 wurde die Möglichkeit eröffnet, die Behandlung der Patientinnen zu entblinden. Die Patientinnen konnten nach der Entblindung entweder die Behandlung mit Exemestan fortsetzen oder (falls sie noch Tamoxifen bekamen) zur Exemestangruppe wechseln. Es ist aus den Angaben zur Studie unklar, wie viele Patientinnen diese Option in Anspruch genommen haben.
ITT: Intention to treat; vs.: versus

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben in den Studien ABCSG 08, ARNO 95 sowie ITA wurde als niedrig eingestuft. Für die Studie N-SAS BC03 wurde aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (ungenaue Beschreibung der Randomisierungssequenz und fehlende Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung) ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt abgeleitet.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben in der Studie IES wurde als niedrig bewertet. In der Studie Francini 2006 wurde dieser Endpunkt nicht untersucht, daher entfiel die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

5.2.3.2.1.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben

In der Tabelle 81 sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der eingeschlossenen Studien abgebildet. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben für die in die Bewertung herangezogenen Datenschnitte und Studienpopulationen finden sich für die einzelnen Studien, sofern vorhanden, in Anhang F.

Tabelle 81: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**Todesfälle n (%)**	**Mediane Beobachtungszeit**[b] **Monate [Min, Max]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)					
ABCSG 08					
Datenschnitt 31.03.2005					
Anastrozol	*1297*	*43 (3,3)*	*24,4 (0,0, 83,9)*	*0,96 [0,63; 1,46]*	*0,84*
Tamoxifen	*1282*	*45 (3,5)*	*24,3 (0,0, 84,4)*		
ARNO 95					
Datenschnitt 30.09.2004					
Anastrozol	*489*	*15 (3,1)*	*33,4 (0,0, 88,9)*	*0,53 [0,28; 0,99]*	*0,045*
Tamoxifen	*490*	*28 (5,7)*	*32,2 (0,0, 89,5)*		
ITA					
Datenschnitt 31.05.2005					
Anastrozol	*223*	*9 (4,0)*	*50,3 (12,0, 79,8)*	*0,50 [0,22; 1,10]*	*0,086*
Tamoxifen	*225*	*18 (8,0)*	*50,9 (0,0, 79,0)*		
Update-Analyse[c]					
Anastrozol	223	12 (5,4[d])	64 (12, 93)[e]	0,56 [0,28; 1,15]	0,1
Tamoxifen	225	21 (9,3[d])			
N-SAS BC03					
Anastrozol	354	4 (1,1[d])	42 (3,2, 60)[e]	0,66 [0,19; 2,33][f]	k. A.
Tamoxifen	352	6 (1,7[d])			
Van Calster 2011					
Anastrozol	37	k. A.	(24)[g]	k. A.	k. A.
Tamoxifen	35	k. A.	(24)[g]	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 81: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (früher Brustkrebs) – Switchtherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie Datenschnitt Gruppe	N[a]	Todesfälle n (%)	Mediane Beobachtungszeit[b] Monate [Min, Max]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)					
Francini 2006					
Exemestan	30	k. A.	(12)[h]	k. A.	k. A.
Tamoxifen	30	k. A.	(12)[h]	k. A.	k. A.
IES					
Datenschnitt 09.12.2009 (87-Monate-Analyse)					
Exemestan	*2028*[i]	*311 (15,3)*	*87,4 (0,2, 126,9)*	*0,87 [0,75; 1,02]*	*0,083*[j]
Tamoxifen	*2024*[i]	*351 (17,3)*	*86,2 (0,2, 129,9)*		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller
a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Die mediane Überlebenszeit ist nicht erreicht, die Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation.
c: Angaben zum Datum des Datenschnitts liegen nicht vor.
d: eigene Berechnung
e: Die mediane Beobachtungszeit wird in den Studienunterlagen für beide Studienarme gemeinsam berichtet.
f: RR, eigene Berechnung, asymptotisch
g: Keine Angaben zur tatsächlichen Behandlungs- sowie Beobachtungsdauer. Die geplante Behandlungsdauer betrug 2–3 Jahre, letzter Auswertungszeitpunkt nach 2 Jahren.
h: Keine Angaben zur tatsächlichen Behandlungs- sowie Beobachtungsdauer. Eine durchgehende Behandlung war geplant. Der Auswertungszeitpunkt war 1 Jahr nach Studienbeginn.
i: Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorstatus (ER+)
j: Log-Rank-Test
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; RR: relatives Risiko; vs.: versus

Wirkstoffübergreifende Meta-Analysen

Da mehrere Studien zum Vergleich eines Aromatasehemmers gegenüber Tamoxifen bei der Switchtherapie vorlagen, erfolgte eine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse. Abbildung 9 zeigt die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse unter Einbezug aller Studien zur Switchtherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer (Switch) mit Tamoxifen (Fortführung).

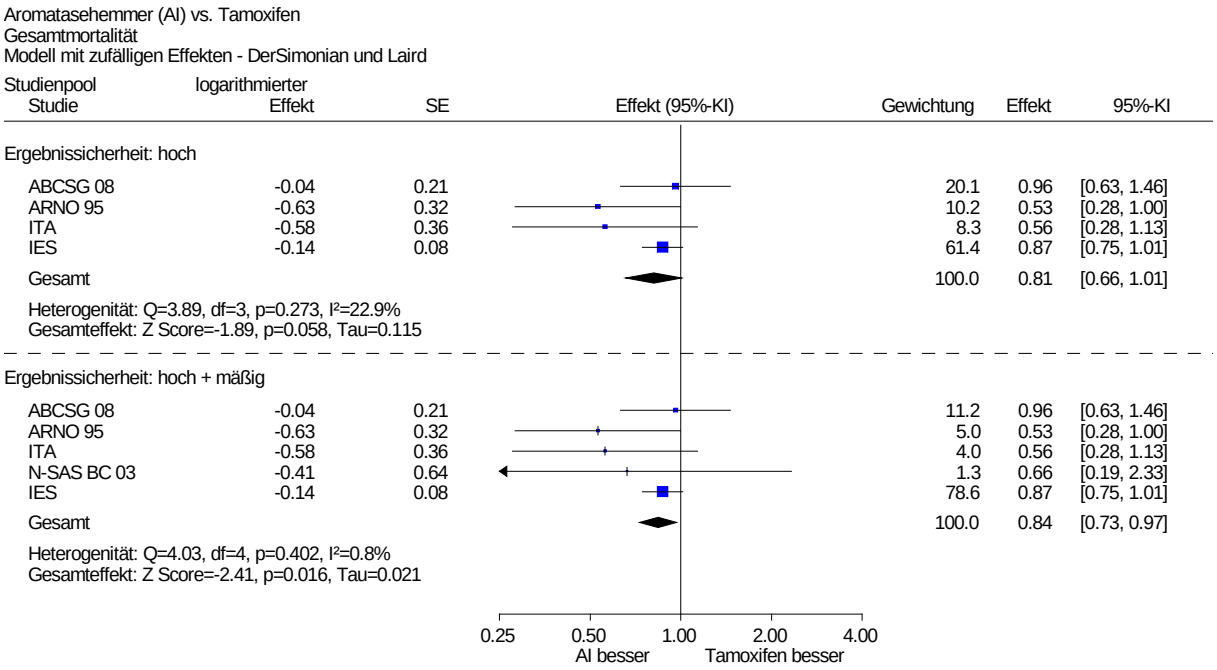


Abbildung 9: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Aromatasehemmer (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse (Abbildung 9) unter Einbezug aller Studien zur Switchtherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer (Switch) mit Tamoxifen (Fortführung) zeigte für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Hinzunahme der Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil der Switchtherapie mit einem Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen.

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in 4 der 5 Studien erhoben (ABCSG 08, ARNO 95, ITA und N-SAS BC03).

Die wirkstoffspezifische Meta-Analyse (Abbildung 10) der Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtüberleben für den Vergleich Anastrozol (Switch) mit Tamoxifen (Fortführung) zeigte für die Studien mit hoher Ergebnissicherheit keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die Hinzunahme der Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit zeigte kein abweichendes Ergebnis, es ergab sich ebenso keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse (Abbildung 9) zeigte unter Einschluss aller Studien einen statistisch signifikanten Vorteil der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen

Insgesamt ergibt sich hieraus hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Anastrozol im Rahmen einer Switch-Therapiestrategie im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.

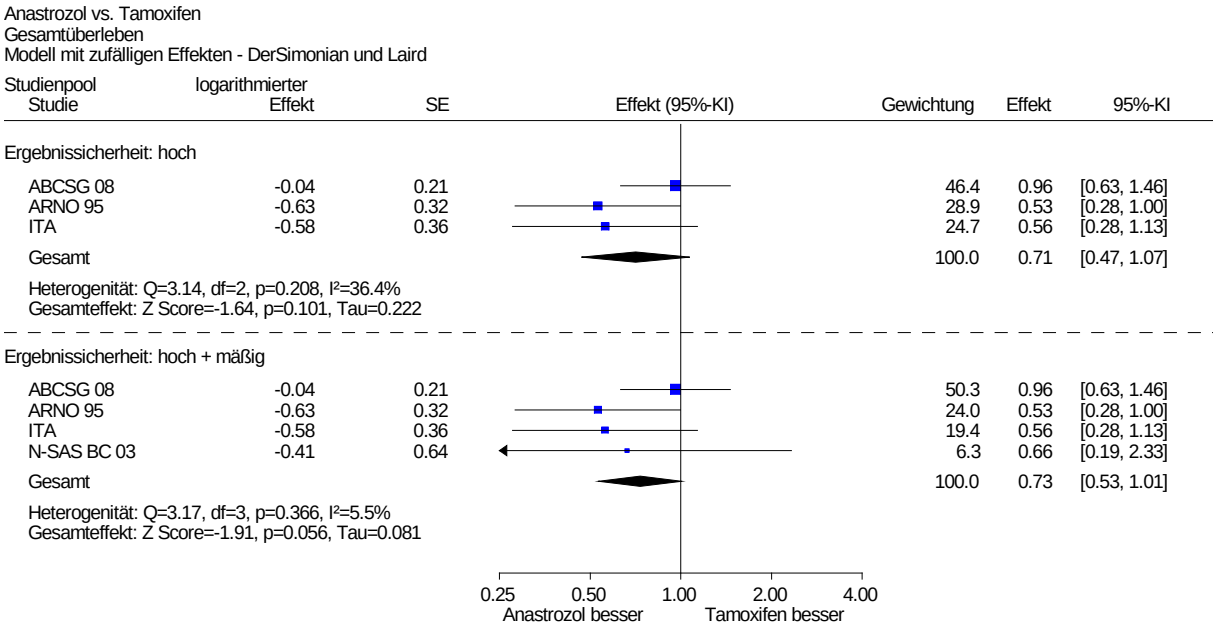


Abbildung 10: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Zum Zeitpunkt der 87-Monats-Analyse der Studie IES zeigte sich anhand der nicht adjustierten Analyse keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus zwischen den Studienarmen.

Andererseits zeigte eine nach vordefinierten Faktoren adjustierte Analyse einen statistisch signifikanten Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR 0,82 [0,71; 0,95], p = 0,008). In dieser Analyse wurden jedoch Patientinnen mit fehlenden Angaben zu den Faktoren, insgesamt 6,2 %, nicht berücksichtigt. Daher ist unklar, ob das Ergebnis dieser Analyse verlässlicher als das der nicht adjustierten Analyse ist.

Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse zeigte unter Einschluss aller Studien einen statistisch signifikanten Vorteil der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen.

Insgesamt ergibt sich infolge dieser Unsicherheiten hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Exemestan im Rahmen einer Switch-Therapiestrategie im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.

5.2.3.2.1.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition in Abschnitt 4.4.4 dargestellt und evaluiert.

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Es lagen keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor. Zwar wurde in den Studienunterlagen der Studien ABCGS 08 und ARNO 95 berichtet, dass Subgruppenanalysen hinsichtlich der potenziellen Effektmodifikatoren Alter, nodaler Status und Tumorgrad geplant waren, allerdings ging aus den Studienunterlagen nicht hervor, für welche Endpunkte diese Analysen vorgesehen waren. Ergebnisse lagen hierzu nicht vor.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für die Studie IES lagen relevante Subgruppenanalysen hinsichtlich folgender potenzieller Effektmodifikatoren vor: Anzahl positiver Lymphknoten (negativ vs. ≤ 3 vs. 4 bis 9 vs. > 9 vs. unbekannt), vorherige Hormonersatztherapie (ja vs. keine vs. unbekannt) und vorherige Chemotherapie (ja vs. keine). Für den vorliegenden Bericht wurden die Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests selbst berechnet und zeigten jeweils einen p-Wert von $> 0,2$ (Anzahl positiver Lymphknoten: $p = 0,822$, Hormonersatztherapie: $p = 0,479$, Chemotherapie: $p = 0,587$). Damit lag kein Beleg für unterschiedliche Effekte in diesen Subgruppen vor.

5.2.3.2.2 Morbidität: krankheitsfreies Überleben (disease free survival, DFS)

Die Operationalisierungen des DFS wurden in den einzelnen Studien zur Switchtherapie vor allem hinsichtlich der Art der Erhebung (bspw. anhand körperlicher Untersuchungen und bildgebender Verfahren) geprüft. Hierzu wurde ein Abgleich der in den Studienprotokollen vorgegebenen Untersuchungen (vor allem klinische Untersuchungen ergänzt durch bildgebende Verfahren) mit den Angaben der Leitlinien zur Nachsorge bei frühem Brustkrebs [6,7] durchgeführt.

Tabelle 82 stellt die jeweilige Operationalisierung der in die Bewertung der Switchtherapie eingeschlossenen Studien zum frühen Brustkrebs dar und zeigt, ob diese Operationalisierung den Leitlinien entsprechend verwendet wurde.

Tabelle 82: Definition der Zielgröße krankheitsfreies Überleben (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich Studie	Definition der Zielgröße DFS Laut Studienprotokoll vorgesehene Erhebungszeitpunkte[a]	Operationalisierung entspricht den Leitlinien / Begründung
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)		
ABCSG 08	*Zeit ab 2 Jahren nach primärer Operation bis zum frühesten Auftreten eines lokoregionalen Rezidivs, eines Fernrezidivs, eines neuen kontralateralen Mammakarzinoms oder Tod jeglicher Ursache, klinische Untersuchung (alle 3 Monate für 3 Jahre, dann alle 6 Monate bis 5 Jahre, danach alle 12 Monate) und bildgebende Verfahren wie Röntgen-Thorax und Ultraschall abdominal (alle 6 Monate bis 5 Jahre, danach alle 12 Monate)*	*Nein, regelhafte Termine für Röntgen-Thorax und Ultraschall abdominal*
ARNO 95	*Zeit vom Beginn der Studientherapie bis zum frühesten Auftreten eines lokoregionalen Rezidivs, eines Fernrezidivs, eines neuen kontralateralen Mammakarzinoms oder Tod jeglicher Ursache, klinische Untersuchung (alle 6 Monate bis 3 Jahre, dann alle 12 Monate bis 6 Jahre) und bildgebende Verfahren (ggf. Computertomografie, Röntgen-Thorax Knochenszintigrafie, Ultraschall alle 12 Monate bis 3 Jahre, Mammografie alle 12 Monate bis 3 Jahre, k. A. für den Zeitraum bis 6 Jahre)*	*Ja, allerdings größere Intervalle für die Nachsorgeuntersuchungen, keine Angaben zur Mammografie nach 3 Jahren*
ITA	*Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Auftreten eines lokalen Rezidivs, eines Fernrezidivs, eines neuen kontralateralen Mammakarzinoms oder Tod jeglicher Ursache, klinische Untersuchung (alle 3 Monate bis 6 Monate, dann alle 6 Monate bis 5 Jahre, danach alle 12 Monate bis 8 Jahre) und ggf. bildgebende Verfahren (Knochenszintigramm, Ultraschall und Röntgen-Thorax alle 12 Monate, Mammografie, Computertomografie wenn angemessen)*	*Nein, regelhafte Termine für Knochenszintigramm, Ultraschall und Röntgen-Thorax*
N-SAS BC 03	Zeit von der Randomisierung bis zur Bestätigung eines der folgenden initialen Ereignisse: lokoregionales Rezidiv, Fernmetastasen, asynchrones Karzinom oder Sekundärkarzinom (ausgenommen Basalzellkarzinom der Haut / spinozelluläres Karzinom und intraepitheliales Karzinom des Gebärmutterhalses und Tod jeglicher Ursache), klinische Untersuchung (alle 3 Monate für 1 Jahr, alle 6 Monate bis 5 Jahre, danach alle 12 Monate bis 10 Jahre) und bildgebende Verfahren (Röntgen-Thorax, abdominaler Ultraschall, Knochenszintigramm oder Computertomografie alle 12 Monate, Mammografie alle 12 Monate)	Nein, regelhafte Termine für Röntgen-Thorax, abdominaler Ultraschall, Knochenszintigramm oder Computertomografie
Van Calster 2011	Endpunkt nicht berichtet	
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)		
Francini 2006	Endpunkt nicht berichtet	
IES	*Zeit zwischen Randomisierung bis zum Rezidiv des Mammakarzinoms jeglicher Lokalisation, Diagnose eines sekundären primären Mammakarzinoms oder Tod jeglicher Ursache, klinische Untersuchung (alle 3 Monate für 1 Jahr, dann alle 6 Monate für 3 Jahre, danach alle 12 Monate bis 10 Jahre) und ggf. bildgebende Verfahren (alle 12 Monate). Mammografie sollte1-mal jährlich durchgeführt werden.*	*Ja, allerdings größere Intervalle für die Nachsorgeuntersuchungen*

(Fortsetzung)

Tabelle 82: Definition der Zielgröße krankheitsfreies Überleben (früher Brustkrebs) – Switchtherapie (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. a: Bestätigung der Diagnose erfolgte studienspezifisch durch zytologische, histologische und ggf. bildgebende Verfahren DFS: krankheitsfreies Überleben; vs.: versus

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Der Endpunkt krankheitsfreies Überleben wurde in 4 der 5 Studien erhoben (ABCSG 08, ARNO 95, ITA und N-SAS BC03).

Nur in einer Studie (ARNO 95) erfolgte dabei die Operationalisierung des krankheitsfreien Überlebens entsprechend den Leitlinien. In der Studie ARNO 95 sind die Untersuchungsintervalle für die körperlichen Untersuchungen und ggf. bildgebende Verfahren zur Erfassung des krankheitsfreien Überlebens größer als in den Leitlinien angegeben. Diese größeren Untersuchungsintervalle führen eher zu einer möglichen Unterdiagnose eines Rezidivs und stellen die Patientenrelevanz des krankheitsfreien Überlebens nicht infrage. Im Studienprotokoll der Studie ARNO 95 fehlen Angaben zur Mammografie nach 3 Jahren. Da der Median für die Beobachtungsdauer bei 33 Monaten lag, wurde davon ausgegangen, dass dies die Operationalisierung zum krankheitsfreien Überleben nicht relevant beeinflusst. Die Daten zum krankheitsfreien Überleben der Studie ARNO 95 wurden daher für die Bewertung herangezogen.

Die Studienprotokolle der Studien ABCSG 08, ITA und N-SAS BC03 sahen jeweils routinemäßige bildgebende Untersuchungen (z. B. Knochenszintigramm, Ultraschall und Röntgen-Thorax) vor, die nicht Bestandteil der Standard-Nachsorge sind. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch diese Art der Operationalisierung auch Ereignisse erhoben werden, die nicht patientenrelevant sind. Diese Ergebnisse werden daher nicht in der Bewertung berücksichtigt.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Das krankheitsfreie Überleben wurde nur in der Studie IES berichtet. Die Operationalisierung des krankheitsfreien Überlebens erfolgte in Anlehnung an die Leitlinien. Zwar sind die Untersuchungsintervalle für die körperlichen Untersuchungen und ggf. bildgebende Verfahren zur Erfassung des krankheitsfreien Überlebens größer als in den Leitlinien angegeben. Die größeren Untersuchungsintervalle führen jedoch eher zu einer möglichen Unterdiagnose eines Rezidivs und stellen die Patientenrelevanz des krankheitsfreien Überlebens nicht infrage. Die Daten zum krankheitsfreien Überleben der Studie IES wurden daher für die Bewertung herangezogen.

5.2.3.2.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

Tabelle 83 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben auf Endpunktebene bezogen auf die für die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Tabelle 83: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): krankheitsfreies Überleben – Switchtherapie

Vergleich Studie Datenschnitt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
ABCSG 08	keine relevanten Daten					
ARNO 95 Datenschnitt 30.09.2004	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITA	keine relevanten Daten					
N-SAS BC 03	keine relevanten Daten					
Van Calster 2011	Endpunkt nicht berichtet					
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
Francini 2006	Endpunkt nicht berichtet					
IES Datenschnitt 09.12.2009 (87-Monats-Analyse)	niedrig	unklar[a]	ja	ja	ja	niedrig

a: Gemäß Angaben des Amendments 10 zum Studienprotokoll aus dem Jahr 2004 wurde die Möglichkeit eröffnet, die Behandlung der Patientinnen zu entblinden. Die Patientinnen konnten nach der Entblindung entweder die Behandlung mit Exemestan fortsetzen oder (falls sie noch Tamoxifen bekamen) zur Exemestangruppe wechseln. Es ist aus den Angaben zur Studie unklar, wie viele Patientinnen diese Option in Anspruch genommen haben.

ITT: Intention to treat; vs.: versus

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Das Verzerrungspotenzial für das krankheitsfreie Überleben in der Studie ARNO 95 wurde als niedrig eingestuft. In der Studie Van Calster 2011 wurde dieser Endpunkt nicht untersucht, daher entfiel die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Für die Studien ABCSG 08, ITA und N-SAS BC 03 wurden keine relevanten Daten berichtet.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Das Verzerrungspotenzial für das krankheitsfreie Überleben in der Studie IES wurde als niedrig bewertet. In der Studie Francini 2006 wurde dieser Endpunkt nicht untersucht, daher entfiel die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

5.2.3.2.2.2 Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

In Tabelle 84 sind die Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben dargestellt.

Tabelle 84: Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Medianes FU Monate (Min., Max.)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)					
ABCSG 08					
Datenschnitt 31.03.2005					
Anastrozol			keine relevanten Daten		
Tamoxifen					
ARNO 95					
Datenschnitt 30.09.2004					
Anastrozol	*489*	*38 (7,8)*	*31,0 (0, 88,9)*	*0,61*[b]	*0,023*
Tamoxifen	*490*	*56 (11,4)*	*29,8 (0, 89,5)*	*[0,40; 0,93]*	
ITA					
Datenschnitt 31.05.2005					
Anastrozol			keine relevanten Daten		
Tamoxifen					
Update-Analyse[c]					
Anastrozol			keine relevanten Daten		
Tamoxifen					
N-SAS BC 03					
Anastrozol			keine relevanten Daten		
Tamoxifen					
Van Calster 2011					
Anastrozol			Endpunkt nicht berichtet		
Tamoxifen					
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)					
Francini 2006					
Exemestan			Endpunkt nicht berichtet		
Tamoxifen					
IES					
Datenschnitt 09.12.2009 (87-Monats-Analyse)					
Exemestan	*2028*[g]	*464 (22,9)*	*87,4 (0,2, 126,9)*[h]	*0,83*	*0,003*
Tamoxifen	*2024*[g]	*536 (26,5)*	*86,2 (0,2, 129,9)*[h]	*[0,73; 0,94]*	

(Fortsetzung)

Tabelle 84: Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben (früher Brustkrebs) – Switchtherapie (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.
a: Anzahl Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Ergebnisse einer nach Studienbeginn-Werten (ohne nähere Angaben) adjustierten Analyse
c: Datum des Datenschnitts nicht berichtet
d: eigene Berechnung
e: Die mediane Beobachtungszeit wird in den Studienunterlagen für beide Studienarme gemeinsam berichtet.
f: Log-Rank-Test
g: Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorstatus (ER+)
h: Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation. Keine Angaben für die Teilpopulation der Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus vorhanden.
Ana.: Anastrozol; CLBC: kontralaterales Mammakarzinom; DFS: krankheitsfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; J.: Jahre; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; Max.: Maximum; Min.: Minimum; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; Tam.: Tamoxifen; vs.: versus

Eine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Effekte auf Basis der Einzelwirkstoffe für die Vergleiche der Aromataseinhibitoren mit Tamoxifen statistisch signifikant waren.

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für den Vergleich zur Switchtherapie Anastrozol vs. Tamoxifenfortführung lagen die Daten einer Studie vor (ARNO 95). In der Studie ARNO 95 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, war unter der Switchtherapie mit Anastrozol geringer als unter der Fortführung der Therapie mit Tamoxifen.

Insgesamt ergibt sich hieraus hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Anastrozol im Rahmen einer Switch-Therapiestrategie im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für den Vergleich der Switchtherapie Exemestan vs. Tamoxifenfortführung lagen lediglich Daten zur Studie IES vor. In der IES zeigte sich für den Datenschnitt vom 09.12.2009 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, war unter der Therapie mit Exemestan geringer als unter der Fortführung der Therapie mit Tamoxifen.

Insgesamt ergibt sich hieraus hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Exemestan im Rahmen einer Switch-Therapiestrategie im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.

5.2.3.2.2.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition in Abschnitt 4.4.4 dargestellt und evaluiert.

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Es lagen keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor. Zwar wurde in den Studienunterlagen der Studie ARNO 95 berichtet, dass Subgruppenanalysen hinsichtlich der potenziellen Effektmodifikatoren Alter, nodaler Status und Tumorgrad geplant waren, allerdings ging aus den Studienunterlagen nicht hervor, für welche Endpunkte diese Analysen vorgesehen waren. Ergebnisse lagen hierzu nicht vor.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für die Studie IES lagen relevante Subgruppenanalysen für alle eingeschlossenen Patientinnen hinsichtlich folgender potenzieller Effektmodifikatoren vor: Anzahl positiver Lymphknoten (negativ vs. ≤ 3 vs. 4 bis 9 vs. > 9 vs. unbekannt), vorherige Hormonersatztherapie (ja vs. keine vs. unbekannt) und vorherige Chemotherapie (ja vs. keine). Für den vorliegenden Bericht wurden die Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests selbst berechnet und zeigten jeweils einen p-Wert von $> 0,2$ (Anzahl positiver Lymphknoten: $p = 0,911$, Hormonersatztherapie: $p = 0,212$, Chemotherapie: $p = 0,479$). Damit lag kein Beleg für unterschiedliche Effekte in diesen Subgruppen vor.

5.2.3.2.3 Morbidität: Symptomatik

Tabelle 88 gibt einen Überblick über die Studien, die Daten zur Morbidität: Symptomatik erhoben haben.

Tabelle 85: Übersicht über die Studien und die verwendeten Instrumente zur Erfassung der Morbidität: Symptomatik (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Therapieschema Vergleich Studie	**Instrument**	**Laut Studienprotokoll vordefinierte Endpunkte**	**Bemerkungen**
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)			
ABCSG 08		Endpunkt wurde nicht berichtet	
ARNO 95	*Modified Rotterdam Checklist*	nicht spezifiziert	*Aufgrund eines zu geringen Rücklaufs der Fragebögen (30 % beziehungsweise 14 % bei Visite 1 bzw. 5) wurden vom Hersteller im Studienbericht keine Daten berichtet* *Endpunkt nicht herangezogen*
ITA		Endpunkt wurde nicht berichtet	
N-SAS BC 03	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)	n. r.	Endpunkt für die vorliegende Bewertung nicht relevant
Van Calster 2011		Endpunkt wurde nicht berichtet	
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)			
Francini 2006	EORTC QLQ-C30	allgemeine Gesundheit (Symptomskala) allgemeine Lebensqualität (Funktionsskala)	Erhebungszeitpunkte Studienbeginn, 6 und 12 Monate. Daten nur unvollständig berichtet. Siehe Erläuterungen im Fließtext unten.
IES		Endpunkt wurde nicht berichtet	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten.
k. A.: keine Angaben, n. r.: nicht relevant

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Der Endpunkt Morbidität: Symptomatik wurde lediglich in der Studie ARNO 95 unter Verwendung des Instruments Modified Rotterdam Checklist erhoben. Aufgrund eines zu geringen Rücklaufs der Fragebögen (30 % beziehungsweise 14 % bei Visite 1 bzw. 5) wurden im Studienbericht keine Daten zu diesem Instrument berichtet. Daher lagen für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten vor. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Die Studie Francini 2006 hat die Morbidität: Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 untersucht. Dieser besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus (Morbidität: Symptomatik) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Schwierigkeiten). Dieser Fragebogen erhebt damit sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch die Morbidität (generelle Symptome von Krebspatienten).

In der Studie IES wurde der Endpunkt Morbidität nicht berichtet, eine Bewertung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

5.2.3.2.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Morbidität: Symptomatik

Tabelle 89 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Morbidität: Symptomatik auf Endpunktebene der Studie Francini 2006.

Tabelle 86: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): Morbidität: Symptomatik – Switchtherapie

Vergleich Studie Datenschnitt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
Francini 2006	hoch	unklar[a]	unklar[b]	ja	ja	hoch[b, c]

a: Die Verblindung der Patientinnen wird in der Publikation zur Studie nicht beschrieben.
b: Es ist unklar, wie viele Patientinnen den Fragebogen nicht ausgefüllt haben und wie die Patientinnen, die den Fragebogen aufgrund des frühzeitigen Studienabbruchs nicht ausgefüllt haben, in der Auswertung berücksichtigt wurden.
c: subjektiver Endpunkt bei ggf. offenem Design und hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund der fehlenden Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung in den Publikationen der Studie
ITT: Intention to treat; vs.: versus

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Es wurden keine Ergebnisse für die Morbidität: Symptomatik berichtet. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für die Studie Francini 2006 wurde das Verzerrungspotenzial für die Morbidität als hoch eingestuft. Grund hierfür war einerseits das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund der fehlenden Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung in den Publikationen der Studie. Außerdem war unklar, ob die Studie verblindet war, sodass wegen der subjektiv gemessenen Endpunkte eine weitere mögliche Verzerrungsursache gegeben ist. Darüber hinaus folgte nicht aus der Publikation, wie hoch der Anteil fehlender Werte war und ob diese berücksichtigt wurden, sodass der Umgang mit fehlenden Werten unklar blieb.

5.2.3.2.3.2 Ergebnisse zu Morbidität: Symptomatik

Die Ergebnisse zur Morbidität: Symptomatik wurden nur in einer Studie (Francini 2006) zum Vergleich Exemestan (Switch) mit Tamoxifen (Fortführung) berichtet und sind in Tabelle 90 dargestellt.

Tabelle 87: Ergebnisse zur Morbidität: Symptomatik (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich Studie Endpunktkategorie Instrument Skalen Gruppe	N[a]	Wert bei Studienbeginn MW (SE)	Wert zum Studienende MW (SE)	Änderung verglichen zu Studienbeginn[b] (SE)	Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)					
Francini 2006					
Morbidität: Symptomatik				Ergebnisse nicht verwertbar	
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen; SE: Standardfehler					

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für den Endpunkt Morbidität: Symptomatik wurden in den Studien zum Vergleich von Anastrozol (Switch) mit Tamoxifen (Fortführung) keine geeigneten Daten berichtet.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für den Endpunkt Morbidität: Symptomatik lag zum Vergleich von Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung) beim frühen Brustkrebs ausschließlich die Studie Francini 2006 vor, die auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht hat. Die Studie Francini 2006 konnte für diese Bewertung allerdings nicht herangezogen werden, da die Publikation zur Studie [199] für die Ergebnisse zu Morbidität: Symptomatik keine quantifizierbaren Ergebnisse darstellt, sondern sie nur qualitativ beschreibt. Die Autoren beschreiben, dass sich die Werte zu Studienbeginn beider Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant unterscheiden und nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet wurde.

5.2.3.2.3.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es lagen keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.2.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 88 ist zu entnehmen, dass für die Switchtherapie beim frühen Brustkrebs 2 Studien zum Vergleich von Anastrozol mit Tamoxifen (ARNO 95 und N-SAS BC03) und 2 Studien zum Vergleich von Exemestan mit Tamoxifen (Francini 2006 und IES) vorlagen, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben haben.

Tabelle 88: Übersicht über die Studien und die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Therapieschema Vergleich Studie	**Instrument**	**Laut Studienprotokoll vordefinierte Endpunkte**	**Bemerkungen**
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)			
ABCSG 08		Endpunkt wurde nicht berichtet	
ARNO 95		Endpunkt wurde nicht berichtet	
ITA		Endpunkt wurde nicht berichtet	
N-SAS BC 03	FACT-ES bestehend aus: ▪ FACT-B ▫ FACT-G, Version 3 ▫ Brustkrebssubskala ▪ Subskala für endokrine Symptome (ES)[a]	nicht spezifiziert	Erhebungszeitpunkte Studienbeginn, 3 Monate, 1 Jahr und 2 Jahre. Für den Bericht werden die Daten nach 2 Jahren Therapie berücksichtigt, weil diese aufgrund der längeren Beobachtungsdauer am aussagekräftigsten sind.
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)			
Francini 2006	EORTC QLQ-C30	allgemeine Gesundheit (Symptomskala) allgemeine Lebensqualität (Funktionsskala)	Erhebungszeitpunkte Studienbeginn, 6 und 12 Monate. Daten nur unvollständig berichtet. Siehe Erläuterungen im Fließtext unten.

(Fortsetzung)

Tabelle 88: Übersicht über die Studien und die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (früher Brustkrebs) – Switchtherapie (Fortsetzung)

Therapieschema Vergleich Studie	**Instrument**	**Laut Studienprotokoll vordefinierte Endpunkte**	**Bemerkungen**
IES	*FACT-ES bestehend aus:* ▪ *FACT-B* ▫ *FACT-G, Version 3* ▫ *Brustkrebssubskala* ▪ *Subskala für endokrine Symptome (ES)*[a]	*Primär: TOI* *Sekundär:* ▪ *FACT-ES Summenscore* ▪ *ES Summenscore* ▪ *Einzelitems aus FACT-ES, die als häufigste unerwünschte Ereignisse bei der Behandlung mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern berichtet werden*[b] ▪ *FACT-B Summenscore* ▪ *Summenscores individueller FACT-B Subskalen* ▪ *Identifizierung der als am störendsten empfundenen endokrinen Symptome*	*Beobachtungszeitraum 5 Jahre. Im Bericht werden nur die Daten nach 2 Jahren Therapie berücksichtigt, da bei der Analyse nach 5 Jahren > 30 % der Daten fehlen.*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten.

a: Die Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES wird in diesem Bericht für die Bewertung des Endpunkts endokrine Nebenwirkungen (Abschnitt 5.2.3.2.6) herangezogen und kommentiert.

b: Hitzewallungen, Nachtschweiß, Vaginalausfluss, vaginale Trockenheit, Schmerzen/Beschwerden während des Geschlechtsverkehrs, vermindertes sexuelles Verlangen, Gewichtszunahme, Schwindel, Kopfschmerzen, Völlegefühl, Übelkeit, Sensitivität/Spannung der Brüste, Stimmungsschwankung, Irritabilität

ES: endokrine Subskala, FACT-B: FACT-G + Brustkrebssubskala, FACT-ES: FACT-B + endokrine Subskala, FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy -General, TOI: Index aus Subskalen zum körperlichen Wohlbefinden, funktionellen Wohlbefinden und der Brustkrebssubskala des FACT-B-Fragebogens,
k. A.: keine Angaben, n. r.: nicht relevant

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde lediglich in der Studie N-SAS BC03 mithilfe des Fragebogens FACT-ES untersucht. Für die vorliegende Bewertung wurden beim Vorliegen verwertbarer Daten die folgenden validierten [262] Scores aus diesem Fragebogen einbezogen:

- Summenscore des FACT-B,
- TOI – Summe der Scores körperliches Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden und Brustkrebsskala,
- Summenscore des Fragebogens FACT-G-Summenscore,
- die Scores der Subskalen des FACT-G (körperliches Wohlbefinden, soziales / familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionelles Wohlbefinden),
- die Brustkrebsskala.

Eine detaillierte Erläuterung zur Entwicklung und Struktur des Instruments FACT-ES ist Anhang H zu entnehmen.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Die Studien Francini 2006 und IES haben die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Als krankheitsspezifisches Instrument wurde in der Studie Francini 2006 der EORTC QLQ-C30 verwendet. Er besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Schwierigkeiten). Dieser Fragebogen erhebt damit sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch die Morbidität (generelle Symptome von Krebspatienten).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie IES mithilfe des Fragebogens FACT-ES untersucht. Für die vorliegende Bewertung wurden beim Vorliegen verwertbarer Daten die folgenden validierten [262] Scores aus diesem Fragebogen einbezogen:

- Summenscore des Fragebogens FACT-B,
- TOI – Summe der Scores körperliches Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden und Brustkrebsskala,
- Summenscore des Fragebogens FACT-G-Summenscore,
- die Scores der Subskalen des FACT-G (körperliches Wohlbefinden, soziales / familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionelles Wohlbefinden),
- die Brustkrebsskala.

Eine detaillierte Erläuterung zur Entwicklung und Struktur des Instruments FACT-ES ist Anhang H zu entnehmen.

5.2.3.2.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Tabelle 89 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Endpunktebene der Studien N-SAS BC03, Francini 2006 und IES.

Tabelle 89: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): gesundheitsbezogene Lebensqualität – Switchtherapie

Vergleich Studie Datenschnitt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
N-SAS BC03	hoch	nein	ja	ja	nein[a]	hoch[a, b, c]
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
Francini 2006	hoch	unklar[d]	unklar[e]	ja	ja	hoch[b, e, f]
IES (96-OEXE-031) Datenschnitt 20.01.2005 (24 Monate Interimsanalyse)	niedrig	unklar[g]	unklar[h]	ja	ja	hoch[h, g]

a: Aus den vorliegenden Unterlagen geht nicht genau hervor, welches statistische Modell zur Auswertung verwendet wurde. Möglicherweise wurden fehlende Werte nicht angemessen berücksichtigt.
b: subjektiver Endpunkt bei ggf. offenem Design
c: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund der ungenauen Beschreibung der Randomisierungssequenz und der fehlenden Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung in den Publikationen
d: Die Verblindung der Patientinnen wird in der Publikation zur Studie nicht beschrieben.
e: Es ist unklar, wie viele Patientinnen den Fragebogen nicht ausgefüllt haben und wie die Patientinnen, die den Fragebogen aufgrund des frühzeitigen Studienabbruchs nicht ausgefüllt haben, in der Auswertung berücksichtigt wurden.
f: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund der fehlenden Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung in den Publikationen der Studie
g: Gemäß den Angaben des Amendments 10 zum Studienprotokoll aus dem Jahr 2004 wurde die Möglichkeit eröffnet, die Behandlung der Patientinnen zu entblinden. Die Patientinnen konnten nach der Entblindung entweder die Behandlung mit Exemestan fortsetzen oder (falls sie noch Tamoxifen bekamen) zur Exemestangruppe wechseln. Es ist aus den Angaben zur Studie unklar, ob und wie viele Patientinnen diese Option in Anspruch genommen haben.
h: hoher Anteil von Patientinnen, für die im Lauf des Auswertungszeitraums fehlende Werte auftraten (ca. 25 %). Es bleibt unklar, ob das gewählte statistische Verfahren (GEE-Modell mit Messwiederholungen) dennoch eine unverzerrte Schätzung ermöglicht.
ITT: Intention to treat; vs.: versus

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für die Studie N-SAS BC03 wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingestuft. Grund hierfür war einerseits das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund der ungenauen Beschreibung der Randomisierungssequenz und der fehlenden Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Außerdem war die Studie nicht verblindet, sodass wegen der subjektiv gemessenen Endpunkte eine weitere mögliche Verzerrungsursache gegeben ist. Hinzu kommt noch, dass das verwendete statistische Modell nicht ausreichend beschrieben wurde, und unklar blieb, wie mit fehlenden Werten umgegangen wurde.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für die Studie Francini 2006 wurde das Verzerrungspotenzial für die gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingestuft. Grund hierfür war einerseits das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund der fehlenden Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung in den Publikationen der Studie. Außerdem war unklar, ob die Studie verblindet war, sodass wegen der subjektiv gemessenen Endpunkte eine weitere mögliche Verzerrungsursache gegeben ist. Darüber hinaus folgte nicht aus der Publikation, wie hoch der Anteil fehlender Werte war und ob diese berücksichtigt wurden, sodass der Umgang mit fehlenden Werten unklar blieb.

Für die Studie IES wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch eingeschätzt, da unklar blieb, ob und wie viele Patientinnen die Behandlung wechselten, ob das statistische Verfahren eine unverzerrte Schätzung erlaubte und weil die grundsätzliche Möglichkeit zur Entblindung gegeben war.

5.2.3.2.4.2 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind in Tabelle 90 dargestellt.

Tabelle 90: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich **Studie** **Endpunktkategorie** **Instrument** **Skalen** **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn MW (SE)**	**Wert zum Studienende MW (SE)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)					
N-SAS BC03[c] (Beobachtungszeitraum 2 Jahre)					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-B des FACT-ES:					
Summenscore					
Anastrozol	k. A.	106,8 (0,9)	105,5 (1,1)	k. A.	−0,9 [−3,95; 2, 15][d]; k. A.
Tamoxifen	k. A.	107,5 (0,8)	106,4 (1,1)	k. A.	
TOI				nicht berichtet	
Summenscore FACT-G					
Anastrozol	k. A.	83,4 (0,8)	81,5 (0,9)	k. A.	−1,6 [−4,09; 0,89][d]; k. A.
Tamoxifen	k. A.	84,0 (0,7)	83,1 (0,9)	k. A.	
körperliches Wohlbefinden					
Anastrozol	k. A.	25,0 (0,2)	24,7 (0,2)	k. A.	0 [−0,55; 0,55][d]; k. A.
Tamoxifen	k. A.	25,0 (0,2)	24,7 (0,2)	k. A.	
funktionales Wohlbefinden					
Anastrozol	k. A.	21,7 (0,3)	21,5 (0,3)	k. A.	n. s.
Tamoxifen	k. A.	22,1 (0,3)	21,5 (0,4)	k. A.	
emotionales Wohlbefinden					
Anastrozol	k. A.	18,2 (0,2)	18,7 (0,2)	k. A.	n. s.
Tamoxifen	k. A.	18,3 (0,2)	18,7 (0,3)	k. A.	
soziales Wohlbefinden					
Anastrozol	k. A.	18,3 (0,4)	16,7 (0,5)	k. A.	n. s.
Tamoxifen	k. A.	18,5 (0,3)	17,8 (0,4)	k. A.	
Brustkrebsskala					
Anastrozol	k. A.	23,6 (0,3)	24,0 (0,3)	k. A.	n. s.
Tamoxifen	k. A.	23,5 (0,3)	23,2 (0,3)	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 90: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (früher Brustkrebs) – Switchtherapie (Fortsetzung)

Vergleich **Studie** **Endpunktkategorie** **Instrument** **Skalen** **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn MW (SE)**	**Wert zum Studienende MW (SE)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)					
Francini 2006					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				**nicht berichtet**	
IES					
Datenschnitt 20.01.2005 (24 Monate Interimsanalyse)					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-B des FACT-ES:					
Summenscore				nicht berichtet	
TOI					
Exemestan	*221*	k. A.	k. A.	*-0,6 (0,6)*	*−1,11 [−2,76; 0,54]; 0,187*
Tamoxifen	*213*	k. A.	k. A.	*0,5 (0,6)*	
Summenscore FACT-G				nicht berichtet	
körperliches Wohlbefinden					
Exemestan	*223*	k. A.	k. A.	*-0,0 (0,2)*	*−0,22 [−0,81; 0,36]; 0,454*
Tamoxifen	*214*	k. A.	k. A.	*0,2 (0,2)*	
funktionales Wohlbefinden					
Exemestan	*222*	k. A.	k. A.	*-0,9 (0,3)*	*−0,46 [−1,24; 0,32]; 0,244*
Tamoxifen	*214*	k. A.	k. A.	*-0,5 (0,3)*	
emotionales Wohlbefinden					
Exemestan	*222*	k. A.	k. A.	*-0,2 (0,2)*	*−0,24 [−0,82; 0,33]; 0,405*
Tamoxifen	*214*	k. A.	k. A.	*0,1 (0,2)*	
soziales Wohlbefinden					
Exemestan	*219*	k. A.	k. A.	*-1,0 (0,3)*	*−0,26 [−1,16; 0,63]; 0,562*
Tamoxifen	*212*	k. A.	k. A.	*-0,7 (0,3)*	
Brustkrebsskala					
Exemestan	*222*	k. A.	k. A.	*0,4 (0,3)*	*−0,36 [−1,18; 0,46]; 0,389*
Tamoxifen	*214*	k. A.	k. A.	*0,7 (0,3)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 90: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (früher Brustkrebs) – Switchtherapie (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.
a: Anzahl der Patientinnen in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Positive Änderungen bedeuten Verbesserung.
c: Anteil der zurückerhaltenen Fragebögen zum Auswertungszeitpunkt: 78,5 %
d: eigene Berechnung aus Angaben zu Studienende
FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast Cancer; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Subscale; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen; n. s.: nicht statistisch signifikant; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TOI: Trial Outcome Index – Summe der Scores körperliches Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und Brustkrebsskala; vs.: versus

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für die Bewertung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen nur Daten der Studie N-SAS BC03 vor, die den FACT-ES-Fragebogen herangezogen hat. Im Studienbericht wurden für die Studie N-SAS BC03 die Summenscores FACT-B und FACT-G berichtet. Des Weiteren wurden die Werte für die Subskalen des FACT-G und die Brustkrebssubskala berichtet. Keiner dieser Werte zeigte zu einem Zeitpunkt von 24 Monaten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patientinnen, die mit Anastrozol (Switch) oder Tamoxifen (Fortführung) behandelt wurden.

In der Publikation zur Studie N-SAS BC03 [196] war für diesen Endpunkt eine Auswertung auf Grundlage eines generalisierten linearen Modells dargestellt, das den Zeitverlauf über die erhobenen Messzeitpunkte (Studienbeginn, 3, 12 und 24 Monate) einbezieht. Diese Auswertung berichtete einen statistisch signifikanten Unterschied für den FACT-G-Gesamtscore ($p = 0,042$) und für die Subskala körperliches Wohlbefinden ($p = 0,005$) zugunsten von Tamoxifen. Diese statistisch signifikanten Unterschiede sind darauf zurückzuführen, dass bei den Patientinnen der Anastrozolgruppe nach einem Jahr die Werte für diese Parameter stärker abfielen (Verschlechterung) als bei Patientinnen der Tamoxifengruppe. Für den FACT-B-Summenscore wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet ($p = 0,066$). Die Autoren diskutieren, dass das Absinken des FACT-B- Gesamtscores unter Anastrozol nach 12 Monaten möglicherweise auf muskuloskelettale Symptome zurückzuführen ist, die unter Aromataseinhibitoren häufig auftreten und, auch wenn die Subskala zum körperlichen Wohlbefinden keine spezifischen Fragen hierzu umfasst, möglicherweise als Veränderung abgebildet wurden. Da die Veränderung im FACT-B-Gesamtscore nach 12 Monaten im Vergleich zu Studienbeginn nur ein Absinken um 2 bis 3 Punkte bedingte und damit deutlich unter der MID für den FACT-B von 7 bis 8 Punkten [264] lag, gingen die Autoren davon aus, dass diese Veränderung, obwohl statistisch signifikant, nicht klinisch relevant war. Diese Schlussfolgerung ist nachvollziehbar.

Zusammenfassend ergab sich kein Anhaltspunkt für eine Über- oder Unterlegenheit von Anastrozol (Switch) gegenüber Tamoxifen (Fortführung) für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität zu einem Beobachtungszeitpunkt von 24 Monaten.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Es lagen 2 Studien (Francini 2006 und IES) vor, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben haben. Die Studie Francini 2006 konnte für diese Bewertung allerdings nicht herangezogen werden, da die Publikation zur Studie [199] für die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine quantifizierbaren Ergebnisse darstellt, sondern sie nur qualitativ beschreibt. Die Autoren beschreiben, dass sich die Werte zu Studienbeginn beider Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant unterscheiden und nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet wurde.

Somit verblieb nur eine Studie (Studie IES), die für die Bewertung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen werden konnte. In der Studie IES wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-ES untersucht. Berichtet wurden die Ergebnisse zu dem TOI, den Subskalen des FACT-G und der Brustkrebssubskala (Tabelle 90). Die Auswertung dieses Instruments zum Zeitpunkt von 24 Monaten nach Studienbeginn ergab insgesamt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für einen dieser Endpunkte. Daten zum FACT-B wurden für die Studie nicht berichtet, obwohl die Auswertung auf Grundlage dieses Instruments im Protokoll zur Studie vordefiniert war.

Zusammenfassend ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Exemestan (Switch) gegenüber einer Therapie mit Tamoxifen (Fortführung) für die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität zu einem Beobachtungszeitpunkt von 24 Monaten. Aussagen zu einem längeren Beobachtungszeitraum, die den ganzen Zeitraum unter der Behandlung abdecken, waren anhand der vorliegenden Daten nicht möglich.

5.2.3.2.4.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es lagen keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.2.3.2.5 Allgemeine Nebenwirkungen; schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grade 3 und 4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Die patientenrelevanten allgemeinen Nebenwirkungen wurden anhand von schweren UE der CTCAE-Grade 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE operationalisiert. Die Gesamtrate UE wurde im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt.

In allen eingeschlossenen Studien zum Vergleich von Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung) wurden schwere UE nicht untersucht. SUE und Abbruch wegen UE wurden mit Ausnahme der Studie N-SAS BC03 in allen eingeschlossenen Studien erhoben. In der Studie N-SAS BC03 wurden keine Ergebnisse zu den allgemeinen Nebenwirkungen berichtet.

Für den Vergleich von Exemestan (Switch) mit Tamoxifen (Fortführung) lagen lediglich Ergebnisse aus der Studie IES zu den einzelnen Endpunkten der allgemeinen Nebenwirkungen vor.

5.2.3.2.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen

Tabelle 91 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den allgemeinen Nebenwirkungen (schweren unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grade-3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE) bezogen auf die in die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SUE wurde in den Studien ABCSG 08, ARNO 95 und ITA als niedrig eingestuft. Im Gegensatz dazu wurde ein hohes Verzerrungspotenzial für den Abbruch wegen UE abgeleitet. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotenzial sind die fehlende Verblindung von Patient und behandelnder Person sowie die grundsätzlich vorhandene subjektive Komponente bei der Erfassung des Endpunkts.

In der Studie Van Calster 2011 wurde für die SUE und den Abbruch wegen UE aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (ungenaue Beschreibung der Randomisierungssequenz und fehlende Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung) ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene abgeleitet.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte der Studie IES wurde als niedrig eingestuft. In der Studie Francini 2006 wurden die allgemeinen Nebenwirkungen nicht berichtet, die Bewertung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

Tabelle 91: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): allgemeine Nebenwirkungen (UE CTCAE-Grad 3, UE CTCAE-Grad 4, SUE und Abbruch wegen UE) – Switchtherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Endpunkt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
ABCSG 08 Datenschnitt 31.03.2005						
UE CTCAE-Grad 3	Endpunkt wurde nicht untersucht					
UE CTCAE-Grad 4	Endpunkt wurde nicht untersucht					
SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch[a]
ARNO 95 Datenschnitt 30.12.2002						
UE CTCAE-Grad 3	Endpunkt wurde nicht untersucht					
UE CTCAE-Grad 4	Endpunkt wurde nicht untersucht					
SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch[a]
ITA **Datenschnitt 31.05.2005**						
UE CTCAE-Grad 3	Endpunkt wurde nicht untersucht					
UE CTCAE-Grad 4	Endpunkt wurde nicht untersucht					
SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch[a]
N-SAS BC03						
UE CTCAE-Grad 3	Endpunkt wurde nicht berichtet					
UE CTCAE-Grad 4	Endpunkt wurde nicht berichtet					
SUE	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Abbruch wegen UE	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Van Calster 2011						
UE CTCAE-Grad 3	Endpunkt wurde nicht berichtet					
UE CTCAE-Grad 4	Endpunkt wurde nicht berichtet					
SUE	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch[b]
Abbruch wegen UE	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch[b]

(Fortsetzung)

Tabelle 91: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): allgemeine Nebenwirkungen (UE CTCAE-Grad 3, UE CTCAE-Grad 4, SUE und Abbruch wegen UE) – Switchtherapie (Fortsetzung)

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Endpunkt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
Francini 2006						
UE CTCAE-Grad 3	Endpunkt wurde nicht untersucht					
UE CTCAE-Grad 4	Endpunkt wurde nicht untersucht					
SUE	Endpunkt wurde nicht untersucht					
Abbruch wegen UE	Endpunkt wurde nicht untersucht					
IES Datenschnitt 09.12.2009 (87-Monats-Analyse)						
UE CTCAE-Grad 3	niedrig	unklar[c]	ja	ja	ja	niedrig
UE CTCAE-Grad 4	niedrig	unklar[c]	ja	ja	ja	niedrig
SUE[d]	niedrig	unklar[c]	ja	ja	ja	niedrig
Abbruch wegen UE	niedrig	unklar[c]	ja	ja	ja	niedrig

a: Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird aufgrund der fehlenden Verblindung von Patient und behandelnder Person sowie der grundsätzlichen subjektiven Komponente bei der Erfassung der Endpunkte als hoch eingestuft.
b: aufgrund der fehlenden Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung in der Publikation zur Studie
c: Gemäß den Angaben des Amendments 10 zum Studienprotokoll aus dem Jahr 2004 wurde die Möglichkeit eröffnet, die Behandlung der Patientinnen zu entblinden. Die Patientinnen konnten nach der Entblindung entweder die Behandlung mit Exemestan fortsetzen oder (falls sie noch Tamoxifen bekamen) zur Exemestangruppe wechseln. Es ist aus den Angaben zur Studie unklar, wie viele Patientinnen diese Option in Anspruch genommen haben.
d: Es lagen ausschließlich Ergebnisse zum Datenschnitt 30.06.2003 (Interimsanalyse) vor.
CTCAE: Common Terminology Criteria für Adverse Events; ITT: Intention to treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

5.2.3.2.5.2 Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen

In Tabelle 92 sind die Ergebnisse zu den allgemeinen Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 92: Ergebnisse zu UE, UE CTCAE-Grad 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich Studie Datenschnitt Gruppe	N[a]	Patientinnen mit mindestens einem UE n (%)	Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 3 n (%)	Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 4 n (%)	Patientinnen mit mindestens einem SUE n (%)	Abbruch wegen UE n (%)
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
ABCSG 08						
Datenschnitt 31.03.2005						
Anastrozol	*1271*	k. A.	k. A.	k. A.	*255 (20,1)*	*59 (4,6)*
Tamoxifen	*1269*	k. A.	k. A.	k. A.	*324 (25,5)*	*34 (2,7)*
ARNO 95						
Datenschnitt 30.09.2004						
Anastrozol	*445*	k. A.	k. A.	k. A.	*101 (22,7)*	*45 (10,1)*
Tamoxifen	*452*	k. A.	k. A.	k. A.	*137 (30,3)*	*23 (5,1)*
ITA						
Datenschnitt 31.05.2005						
Anastrozol	*223*	k. A.	k. A.	k. A.	*30 (13,5)*	*10 (4,5)*
Tamoxifen	*221*	k. A.	k. A.	k. A.	*34 (15,4)*	*18 (8,1)*
Update-Analyse[b]						
Anastrozol	223	209 (93,7)	k. A.	k. A.	37 (16,6[c])	k. A.
Tamoxifen	225	151 (67,1)	k. A.	k. A.	40 (17,8[c])	k. A.
Gruppenunterschied p-Wert:		-	-	-	0,7	-
N-SAS BC03						
Anastrozol	347	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	349	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Van Calster 2011						
Anastrozol	37	20 (54)	k. A.	k. A.	4 (11)	5 (13,5)[c]
Tamoxifen	35	18 (51)	k. A.	k. A.	6 (17)	4 (11)

(Fortsetzung)

Tabelle 92: Ergebnisse zu UE, UE CTCAE-Grad 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE (früher Brustkrebs) – Switchtherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie Datenschnitt Gruppe	N[a]	Patientinnen mit mindestens einem UE n (%)	Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 3 n (%)	Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 4 n (%)	Patientinnen mit mindestens einem SUE n (%)	Abbruch wegen UE n (%)
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
Francini 2006						
Exemestan	30	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	30	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
IES						
Datenschnitt 09.12.2009 (87-Monats-Analyse)					Datenschnitt 30.06.2003 (Interimsanalyse)	
Exemestan	*2249*	*1905 (84,7)*[d]	*271 (12,1)*[e]	*17 (0,8)*[e]	*356 (15,3)*[f, g]	*170 (7,2)*[h]
Tamoxifen	*2279*	*1888 (82,8)*[d]	*263 (11,5)*[e]	*17 (0,8)*[e]	*389 (16,6)*[f, g]	*145 (6,1)*[h]
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		-	1,05 [0,88; 1,26][i]; 0,612[j]	1,01 [0,52; 1,99][k]; > 0,999[j]	0,91 [0,77; 1,06][i]; 0,231[j]	1,19 [0,95; 1,50][i]; 0,130[j]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Angaben zum Datum des Datenschnitts liegen nicht vor.
c: eigene Berechnung
d: Die unerwünschten Ereignisse wurden auf dem Prüfbogen (CRF) anhand von 2 unterschiedlichen Checklisten mit vorab definierten UE und Erkrankungen erhoben. Die Daten beziehen sich auf eine gemeinsame Auswertung dieser beiden Erhebungen.
e: schließt nicht die auf dem Prüfbogen (CRF) vorab definierten Erkrankungen mit ein
f: SUE mit Todesfolge sind enthalten.
g: Angaben beziehen sich auf 2325 (Exemestan) und 2339 (Tamoxifen) Patientinnen. Aus den Ergebnissen des Datenschnitts 09.12.2009 ist die Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE nicht ableitbar.
h: Angaben beziehen sich auf 2321 (Exemestan) und 2337 (Tamoxifen) Patientinnen, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation hatten.
i: OR, eigene Berechnung, asymptotisch
j: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test
k: Peto's Odds Ratio (aufgrund sehr geringer Ereignisraten), eigene Berechnung, asymptotisch

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Wirkstoffübergreifende Meta-Analysen

Da mehrere Studien zum Vergleich eines Aromatasehemmers gegenüber Tamoxifen bei der Switchtherapie für den Endpunkt SUE vorlagen, erfolgte eine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse. Abbildung 11 zeigt die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse unter Einbezug aller Studien zur Switchtherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen für den Endpunkt SUE. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurde keine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse berechnet, da die Effekte der Studien gegenläufig waren und bereits auf Basis der wirkstoffspezifischen Meta-Analyse zu Anastrozol Heterogenität auftrat. Für den Endpunkt CTCAE-Grade 3 und 4 lagen keine ausreichenden Daten für eine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse vor.

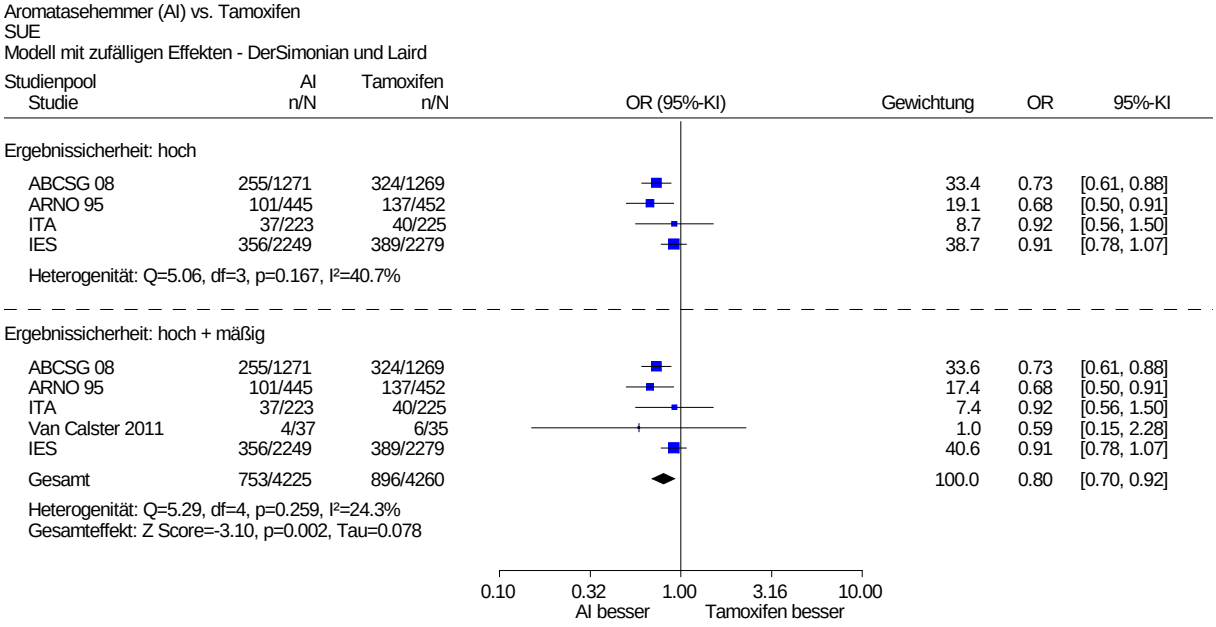


Abbildung 11: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt SUE, die während der Studienbehandlung auftraten (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Aromatasehemmer vs. Tamoxifen

Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse zur Switchtherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zeigte bei Einbezug der Studien mit einer hohen Ergebnissicherheit eine hohe Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde (Abbildung 11). Die Effekte waren dabei mäßig gleichgerichtet zugunsten der Aromatasehemmer. Es ließ sich kein möglicher Faktor identifizieren, der die Heterogenität erklärt. Die Hinzunahme der Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Aromatasehemmer.

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Patientinnen mit mindestens einem UE des CTCAE- Grads 3 und 4

In allen eingeschlossenen Studien wurden die Endpunkte UE des CTCAE-Grads-3 beziehungsweise 4 nicht untersucht oder nicht berichtet.

SUE

Der Endpunkt SUE wurde in 4 der 5 Studien erhoben (ABCSG 08, ARNO 95, ITA und Van Calster 2011).

Abbildung 12 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu dem Endpunkt SUE. Gemäß den Studienunterlagen der Studien ABCSG 08, ARNO 95 und ITA wurden als SUE zusätzlich zu den gemäß ICH GCP [263] geforderten Kriterien routinemäßig alle neuen Malignitäten berichtet (in der Studie ITA mit Ausnahme von Brustkrebs in der kontralateralen Brust). Die Meta-Analyse der Studien mit hoher Ergebnissicherheit zeigte, dass statistisch signifikant weniger Patientinnen der Anastrozolgruppe mindestens ein SUE hatten als in der Tamoxifengruppe. Die Hinzunahme der Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Anastrozol.

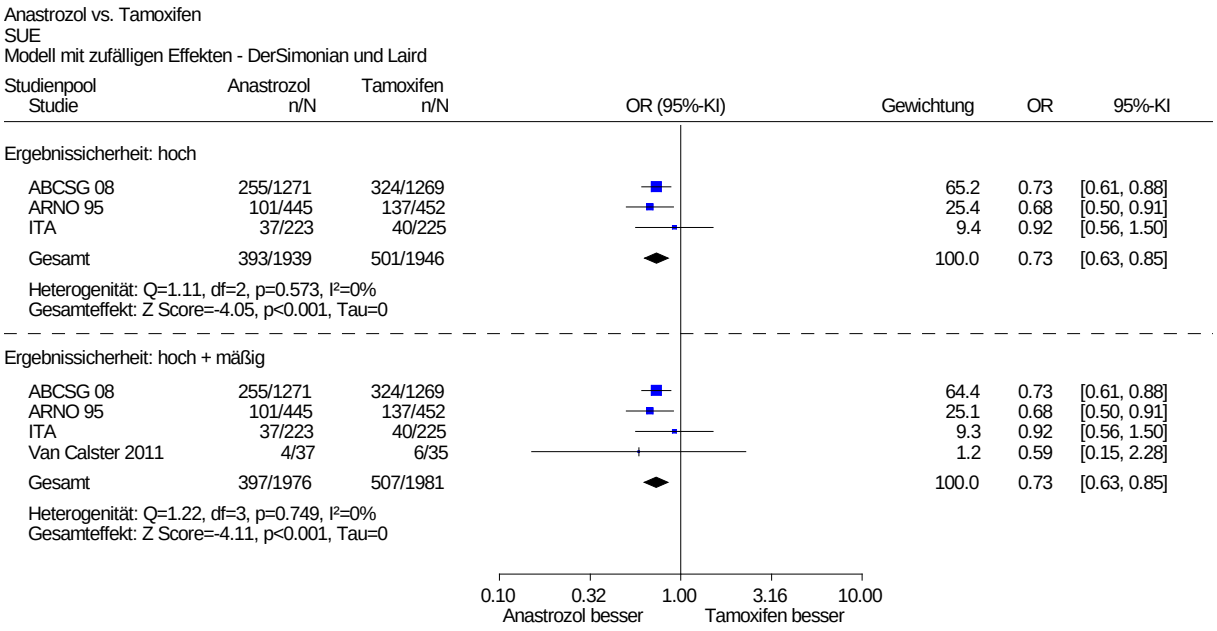


Abbildung 12: Meta-Analysen für den Endpunkt SUE (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Hieraus ergibt sich hinsichtlich des Endpunkts SUE insgesamt ein Beleg für einen geringeren Schaden von Anastrozol im Rahmen einer Switch-Therapiestrategie im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.

Abbruch wegen UE

Der Endpunkt Abbruch wegen UE wurde in 4 der 5 Studien erhoben (ABCSG 08, ARNO 95, ITA und Van Calster 2011). Abbildung 13 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu dem Endpunkt Abbruch wegen UE. Die zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse aus den Studien ABCSG 08, ARNO 95, ITA und Van Calster 2010 zeigte eine sehr hohe Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Es ließ sich kein möglicher Faktor identifizieren, der die Heterogenität erklärt. Die Ergebnisse der Studien ABCSG 08, ARNO 95 waren jeweils statistisch signifikant zugunsten von Tamoxifen. Die Ergebnisse der Studien ITA und Van Calster 2011 waren statistisch nicht signifikant.

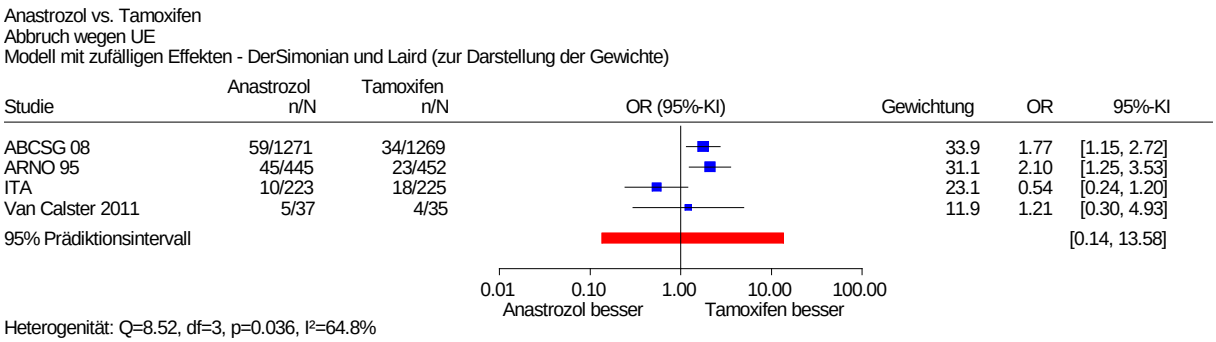


Abbildung 13: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen UE (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Hieraus ergibt sich hinsichtlich des Endpunkts Abbruch wegen UE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Anastrozol im Rahmen einer Switch-Therapiestrategie im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Die Endpunkte SUE, schwere UE des CTCAE-Grads 3 beziehungsweise 4 und Abbruch wegen UE wurden lediglich in der Studie IES untersucht.

Patientinnen mit mindestens einem UE des CTCAE-Grads 3 und 4

Für die schweren UE des CTCAE-Grads 3 beziehungsweise 4 zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergibt sich hieraus kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Exemestan im Rahmen einer Switch-Therapiestrategie im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.

SUE

Für die SUE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse zur Switchtherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen für den Endpunkt SUE zeigte bei einer hohen Ergebnissicherheit der Studien eine hohe Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde (Abbildung 11). Die Effekte waren dabei mäßig

gleichgerichtet zugunsten der Aromatasehemmer. Es ließ sich kein möglicher Faktor identifizieren, der die Heterogenität erklärt. Die Hinzunahme der Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Aromatasehemmer. Insgesamt ergibt sich hieraus ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Exemestan im Rahmen einer Switch-Therapiestrategie im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre für den Endpunkt SUE.

Abbruch wegen UE

Für den Abbruch wegen UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergibt sich hieraus kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Exemestan im Rahmen einer Switch-Therapiestrategie im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.

5.2.3.2.5.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es lagen keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.2.3.2.6 Spezifische Nebenwirkungen: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, allgemeine thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen

Die patientenrelevanten spezifischen Nebenwirkungen wurden anhand von Frakturen (als UE dokumentiert, siehe auch Abschnitt 4.1.3), Neoplasien, zerebrovaskulären, kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen (jeweils als SUE dokumentiert) und endokrinen Nebenwirkungen untersucht.

5.2.3.2.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen

Tabelle 93 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den spezifischen Nebenwirkungen (Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre, und thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen) bezogen auf die für die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Tabelle 93: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst) und endokrine Nebenwirkungen – Switchtherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Endpunkt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
ABCSG 08 Datenschnitt 31.03.2005						
Frakturen (UE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Neoplasien (SUE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
zerebrovaskuläre Ereignisse (SUE)	keine verwertbaren Daten[a]					
kardiovaskuläre Ereignisse (SUE)	keine verwertbaren Daten[a]					
thromboembolische Ereignisse (SUE)	keine verwertbaren Daten[a]					
endokrine Nebenwirkungen	Endpunkt wurde nicht berichtet					
ARNO 95 Datenschnitt 30.12.2002						
Frakturen (UE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Neoplasien (SUE)	keine verwertbaren Daten[a]					
zerebrovaskuläre Ereignisse (SUE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
kardiovaskuläre Ereignisse (SUE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
thromboembolische Ereignisse (SUE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
endokrine Nebenwirkungen	Endpunkt wurde nicht berichtet					
ITA Datenschnitt 31.05.2005						
UE Frakturen	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE Neoplasien	keine verwertbaren Daten[a]					
SUE zerebrovaskuläre Ereignisse	keine verwertbaren Daten[a]					
SUE kardiovaskuläre Ereignisse	keine verwertbaren Daten[a]					
SUE thromboembolische Ereignisse	keine verwertbaren Daten[a]					
endokrine Nebenwirkungen	Endpunkt wurde nicht berichtet					

(Fortsetzung)

Tabelle 93: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst) und endokrine Nebenwirkungen – Switchtherapie (Fortsetzung)

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Endpunkt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
N-SAS BC03						
UE Frakturen	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch[b]
SUE Neoplasien	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch[b]
SUE zerebrovaskuläre Ereignisse	Endpunkt wurde nicht berichtet					
SUE kardiovaskuläre Ereignisse	Endpunkt wurde nicht berichtet					
SUE thromboembolische Ereignisse	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch[b]
endokrine Nebenwirkungen	hoch	nein	ja	ja	nein[c]	hoch[b, c, d]
Van Calster 2011						
UE Frakturen	Endpunkt wurde nicht berichtet[e]					
SUE Neoplasien	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch[f]
SUE zerebrovaskuläre Ereignisse	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch[f]
SUE kardiovaskuläre Ereignisse	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch[f]
SUE thromboembolische Ereignisse	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch[f]
endokrine Nebenwirkungen	keine verwertbaren Daten[g]					

(Fortsetzung)

Tabelle 93: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst) und endokrine Nebenwirkungen – Switchtherapie (Fortsetzung)

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Endpunkt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
Francini 2006						
UE Frakturen	Endpunkt wurde nicht untersucht bzw. nicht berichtet					
SUE Neoplasien	Endpunkt wurde nicht untersucht bzw. nicht berichtet					
SUE zerebrovaskuläre Ereignisse	Endpunkt wurde nicht untersucht					
SUE kardiovaskuläre Ereignisse	Endpunkt wurde nicht untersucht					
SUE thromboembolische Ereignisse	Endpunkt wurde nicht untersucht					
endokrine Nebenwirkungen	Endpunkt wurde nicht berichtet					
IES Datenschnitt 09.12.2009 (87-Monats-Analyse)						
UE Frakturen	niedrig	unklar[h]	ja	ja	ja	niedrig
SUE Neoplasien	niedrig	unklar[h]	ja	ja	ja	niedrig
SUE zerebrovaskuläre Ereignisse	keine verwertbaren Daten[i]					
SUE kardiovaskuläre Ereignisse	keine verwertbaren Daten[i]					
SUE thromboembolische Ereignisse	keine verwertbaren Daten[i]					
endokrine Nebenwirkungen Datenschnitt 20.01.2005 (24 Monate Interimsanalyse)[j]	niedrig	unklar[h]	unklar[h]	ja	ja	hoch[h, k]

(Fortsetzung)

Tabelle 93: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst) und endokrine Nebenwirkungen – Switchtherapie (Fortsetzung)

a: Im Studienbericht lagen ausschließlich Ergebnisse auf der Ebene der einzelnen MedDRA Preferred Terms (PT) vor. Der Anteil der Patientinnen mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis ist aufgrund der möglichen Doppelzählungen nicht berechenbar.
b: aufgrund der ungenauen Beschreibung der Randomisierungssequenz und der fehlenden Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung in der Publikationen zur Studie
c: Aus den vorliegenden Unterlagen geht nicht genau hervor, welches statistische Modell zur Auswertung verwendet wurde. Möglicherweise wurden fehlende Werte nicht angemessen berücksichtigt.
d: subjektiver Endpunkt bei offenem Design
e: In der Studienpublikation wird lediglich von 2 Fällen von Frakturen, die als SUE dokumentiert wurden, berichtet. Die Angaben zu der Gesamtzahl aller berichteten Frakturen liegen nicht vor.
f: aufgrund der fehlenden Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung in der Publikation zur Studie
g: Verwendet wurde der Menopausal symptoms Questionnaire. Dieser Fragebogen ist nicht validiert und wird daher nicht herangezogen.
h: Gemäß den Angaben des Amendments 10 zum Studienprotokoll aus dem Jahr 2004 wurde die Möglichkeit eröffnet, die Behandlung der Patientinnen zu entblinden. Die Patientinnen konnten nach der Entblindung entweder die Behandlung mit Exemestan fortsetzen oder (falls sie noch Tamoxifen bekamen) zur Exemestangruppe wechseln. Es ist aus den Angaben zur Studie unklar, wie viele Patientinnen diese Option in Anspruch genommen haben.
i: Im Studienbericht liegen ausschließlich Angaben zur Anzahl der Ereignisse pro Behandlungsgruppe vor. Anhand dieser Angaben ist der Anteil der Patientinnen mit einem Ereignis nicht berechenbar.
j: Beobachtungszeitraum 5 Jahre. Im Bericht werden nur die Daten nach 2 Jahren Therapie berücksichtigt, da bei der Analyse nach 5 Jahren > 30 % der Daten fehlen.
k: hoher Anteil von Patientinnen, für die im Lauf des Auswertungszeitraums fehlende Werte auftraten (ca. 25 %). Es bleibt unklar, ob das gewählte statistische Verfahren (GEE-Modell mit Messwiederholungen) dennoch eine unverzerrte Schätzung ermöglicht.
ITT: Intention to treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für den Vergleich von Anastrozol mit Tamoxifen wurde für den Endpunkt Frakturen für alle Studien mit verwertbaren Daten mit Ausnahme der Studie N-SAS BC03 von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Wie Tabelle 93 zu entnehmen ist, konnten für die weiteren spezifischen Nebenwirkungen aus den Studien ABCSG 08, ARNO 95 und ITA zum größten Teil keine Ergebnisse für die Bewertung herangezogen werden: Es lagen entweder lediglich Ergebnisse auf der Ebene der einzelnen MedDRA bevorzugten Bezeichnungen (preferred terms) vor, oder es fanden sich ausschließlich Angaben zur Anzahl der Ereignisse pro Behandlungsgruppe. Anhand dieser Informationen war keine eigene Berechnung des Anteils der Patientinnen mit einem Ereignis möglich. Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte aus den Studien ABCSG 08, ARNO 95 und ITA wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Für die Studie N-SAS BC03 konnten für die weiteren spezifischen Nebenwirkungen ausschließlich Informationen zu den Endpunkten Neoplasien und thromboembolische Ereignisse bewertet werden. Das Verzerrungspotenzial für diese 2 Endpunkte wurde aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (ungenaue Beschreibung der Randomisierungssequenz und fehlende Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung in den Publikationen zur Studie) jeweils als hoch eingestuft. Die Ergebnisse für die Endpunkte zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse waren in den Publikationen nicht berichtet.

Die endokrinen Nebenwirkungen wurden in der Studie N-SAS-BC03 mithilfe der Subskala für endokrine Symptome (ES) des FACT-ES untersucht (siehe Abschnitt 5.2.3.2.2). Für die vorliegende Bewertung wurde beim Vorliegen verwertbarer Daten der validierte ES-Summenscore [262] einbezogen. Eine detaillierte Erläuterung zur Entwicklung und Struktur des Instruments FACT-ES ist Anhang H zu entnehmen. Das Verzerrungspotenzial für die endokrinen Nebenwirkungen wurde als hoch eingestuft. Grund hierfür war einerseits das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund der ungenauen Beschreibung der Randomisierungssequenz und der fehlenden Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Außerdem war die Studie nicht verblindet, sodass wegen der subjektiv gemessenen Endpunkte eine weitere mögliche Verzerrungsursache gegeben ist. Hinzu kommt noch, dass das verwendete statistische Modell nicht ausreichend beschrieben wurde, und unklar blieb, wie mit fehlenden Werten umgegangen wurde.

Für fast alle untersuchten Endpunkte zu spezifischen Nebenwirkungen der Studie Van Calster 2011 wurde aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (ungenaue Beschreibung der Randomisierungssequenz und fehlende Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung) ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Für die Untersuchung der endokrinen Nebenwirkungen wurde das Instrument Menopausal symptoms Questionnaire verwendet. Dieser Fragebogen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund fehlender Validierung nicht herangezogen. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials entfällt daher.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für den Vergleich von Exemestan mit Tamoxifen wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Frakturen und Neoplasien der Studie IES als niedrig eingestuft.

Die endokrinen Nebenwirkungen wurden in der Studie IES mithilfe der Subskala für endokrine Symptome (ES) des FACT-ES untersucht (siehe Abschnitt 5.2.3.2.2). Für die vorliegende Bewertung wurde beim Vorliegen verwertbarer Daten der validierte ES-Summenscore [262] einbezogen. Eine detaillierte Erläuterung zur Entwicklung und Struktur des Instruments FACT-ES ist Anhang H zu entnehmen. Für die endokrinen Nebenwirkungen wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt, da unklar blieb, ob und wie viele Patientinnen die Behandlung wechselten, ob das statistische Verfahren eine unverzerrte Schätzung erlaubte und weil die grundsätzliche Möglichkeit zur Entblindung gegeben war.

Für die weiteren spezifischen Nebenwirkungen lagen keine verwertbaren Daten vor.

In der Studie Francini 2006 wurden die spezifischen Nebenwirkungen insgesamt nicht untersucht. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials entfällt daher.

5.2.3.2.6.2 Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen

In Tabelle 94 und Tabelle 95 sind die Ergebnisse zu den spezifischen Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 94: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich Studie Datenschnitt Gruppe	N[a]	UE Frakturen n (%)	SUE Neoplasien n (%)	SUE zerebrovaskuläre Ereignisse n (%)	SUE kardiovaskuläre Ereignisse n (%)	SUE thromboembolische Ereignisse n (%)
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
ABCSG 08						
Datenschnitt 31.03.2005						
Anastrozol	*1271*	*34 (2,7)*[b]	*30 (2,4)*[c]	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	*1269*	*19 (1,5)*[b]	*28 (2,2)*[c]	k. A.	k. A.	k. A.
ARNO 95						
Datenschnitt 30.09.2004						
Anastrozol	445	*10 (2,2)*[b]	k. A.[d]	*0 (0)*[e]	*0 (0)*[f]	*0 (0)*[g]
Tamoxifen	452	*10 (2,2)*[b]	k. A.[d]	*0 (0)*[e]	*0 (0)*[f]	*2 (0,4)*[g]
ITA						
Datenschnitt 31.05.2005						
Anastrozol	*223*	*2 (0,9)*[b]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	*221*	*2 (0,9)*[b]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Update-Analyse[h]						
Anastrozol	223	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	221	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
N-SAS BC03						
Anastrozol	347	5 (1,4)	7 (2,0[i])	k. A.	k. A.	1 (0,3[i])
Tamoxifen	349	9 (2,6)	7 (2,0[i])	k. A.	k. A.	0 (0)
Van Calster 2011						
Anastrozol	37	k. A.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tamoxifen	35	k. A.	1 (2,9)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 94: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (früher Brustkrebs) – Switchtherapie (Fortsetzung)

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**UE** **Frakturen** **n (%)**	**SUE** **Neoplasien** **n (%)**	**SUE** **zerebrovaskuläre Ereignisse** **n (%)**	**SUE** **kardiovaskuläre Ereignisse** **n (%)**	**SUE** **thromboembolische Ereignisse** **n (%)**
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)						
Francini 2006						
Exemestan	30	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	30	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
IES						
Datenschnitt 09.12.2009 (87-Monats-Analyse)						
während der Behandlung						
Exemestan	*2249*	*103 (4,6)*[j]	*k. A.*	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	*2279*	*74 (3,3)*[j]	*k. A.*	k. A.	k. A.	k. A.
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		1,43 [1,05; 1,94][k]; *0,021*[l]		-	-	-
während der gesamten Beobachtungszeit						
Exemestan	*2320*	*169 (7,3)*[j]	*176 (7,6)*[c]	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	*2338*	*122 (5,2)*[j]	*239 (10,2)*[c]	k. A.	k. A.	k. A.
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		1,43 [1,12; 1,81][k]; *0,004*[l]	0,72 [0,59; 0,88][k]; 0,002[l, i]	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 94: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (früher Brustkrebs) – Switchtherapie (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: alle als unerwünschte Ereignisse berichtete Frakturen (Kodierung nach MedDRA)
c: Laut Vorgaben des Studienprotokolls mussten neue primäre Malignitäten als SUE gemeldet werden.
d: mindestens 1 (Anastrozol) vs. 2 (Tamoxifen) bis maximal 2 (Anastrozol) vs. 4 (Tamoxifen) Patientinnen mit Ereignis (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), MedDRA SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“
e: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“
f: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, MedDRA SOC „Herzerkrankungen“
g: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, MedDRA SOC „Gefäßerkrankungen“
h: Angaben zum Datum des Datenschnitts liegen nicht vor.
i: eigene Berechnung
j: Die unerwünschten Ereignisse wurden auf dem Prüfbogen (CRF) anhand von 2 unterschiedlichen Checklisten mit vorab definierten UE und Erkrankungen erhoben. Die Daten beziehen sich auf eine gemeinsame Auswertung dieser beiden Erhebungen.
k: OR, eigene Berechnung, asymptotisch
l: exakter Fisher-Test

k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; OR: Odds Ratio; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Tabelle 95: Ergebnisse zu spezifischen UE: endokrine Nebenwirkungen (Subskala für endokrine Symptome aus FACT-ES) (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich **Studie** **Endpunktkategorie** **Instrument** **Skalen** **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn MW (SE)**	**Wert zum Studienende MW (SE)**	**Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b] **(SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)					
N-SAS BC03[c]					
(Beobachtungszeitraum 2 Jahre)					
Summenscore[d]					
Anastrozol	k. A.	60,7 (0,5)	61,6 (0,5)	k. A.	1,1 [−0,86; 3,06][e];
Tamoxifen	k. A.	59,9 (0,5)	60,5 (0,5)	k. A.	k. A.
Keine vollständigen Angaben zu einzelnen Symptomskalen[f]					
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)					
IES					
Datenschnitt 20.01.2005					
(24 Monate Interimsanalyse)[g]					
Morbidität					
Summenscore					
Exemestan	*222*	k. A.	k. A.	*1,9 (0,5)*	*0,42 [−0,91; 1,75]; 0,537*
Tamoxifen	*214*	k. A.	k. A.	*1,5 (0,5)*	
Keine Angabe zu einzelnen Symptomskalen[d]					

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.
a: Anzahl der Patientinnen in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Positive Änderungen bedeuten Verbesserung.
c: Anteil der zurückerhaltenen Fragebögen zum Auswertungszeitpunkt: 78,5 %
d: Die einzelnen Symptome sind: Hitzewallung, kalter Schweiß, Nachtschweiß, Vaginalausfluss, vaginaler Juckreiz, vaginale Blutung/Schmierblutung, vaginale Trockenheit, Schmerzen/Beschwerden während des Geschlechtsverkehrs, vermindertes sexuelles Verlangen, Gewichtszunahme, Schwindel, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerz, Völlegefühl, Sensitivität/Spannung der Brüste, Stimmungsschwankung, Irritabilität
e: eigene Berechnung aus Angaben zu Studienende
f: Ergebnisse wurden ausschließlich für die folgenden 5 Symptomskalen dargestellt: Hitzewallungen, Vaginalausfluss, Schwindel, Durchfall und Kopfschmerzen
g: Beobachtungszeitraum 5 Jahre. Im Bericht werden nur die Daten nach 2 Jahren Therapie berücksichtigt, da bei der Analyse nach 5 Jahren > 30 % der Daten fehlen.
FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Subscale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen; n. s.: nicht statistisch signifikant; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus

Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse

Für die Endpunkte Frakturen (Abbildung 14) und endokrine Nebenwirkungen (Abbildung 15) wurden wirkstoffübergreifende Meta-Analysen für den Vergleich der Aromatasehemmer (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung) durchgeführt.

Für die Endpunkte Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thrombolische Ereignisse wurden keine wirkstoffübergreifenden Meta-Analysen berechnet. Für die Operationalisierung der Neoplasien ist die Patientenrelevanz nicht ausreichend klar, daher werden die Ergebnisse nur ergänzend ohne eine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse dargestellt. Für die Endpunkte zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse lagen keine ausreichenden Daten für die Durchführung einer wirkstoffübergreifenden Meta-Analyse vor.

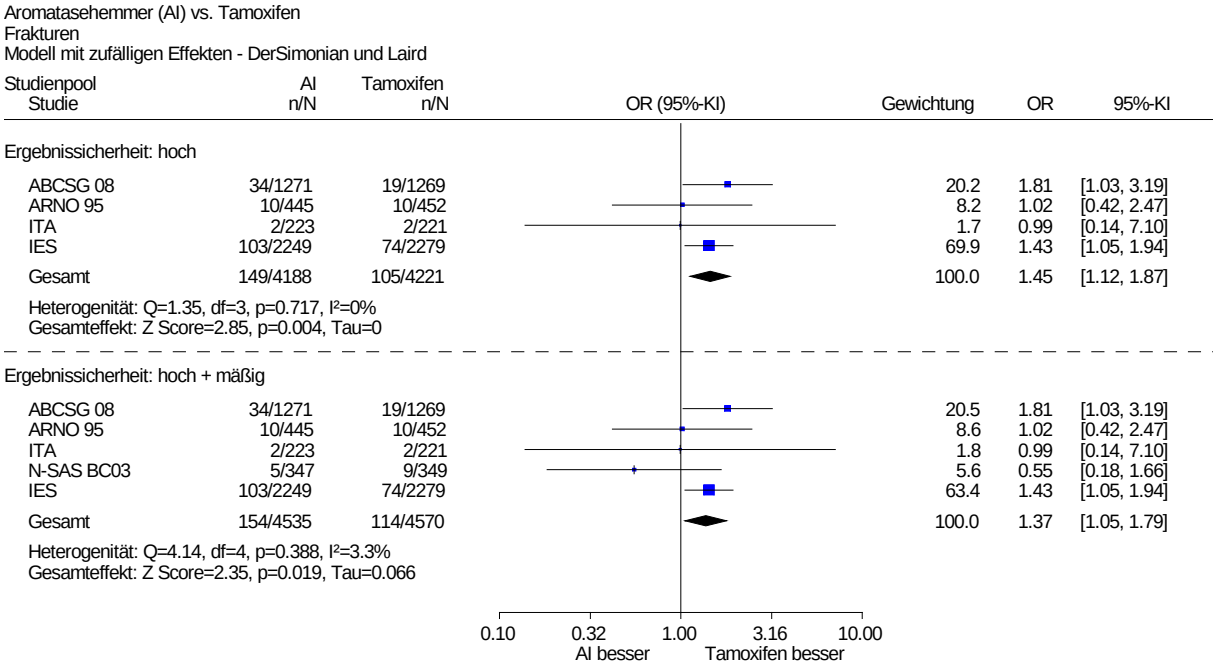


Abbildung 14: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt Frakturen (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Aromatasehemmer (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse zur Switchtherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen (Abbildung 14) zeigte für die Frakturen bei einer hohen Ergebnissicherheit der Studien einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Aromatasehemmer. Die Hinzunahme der Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit zeigte kein abweichendes Ergebnis, es ergab sich ebenso ein statistisch signifikanter Unterschied.

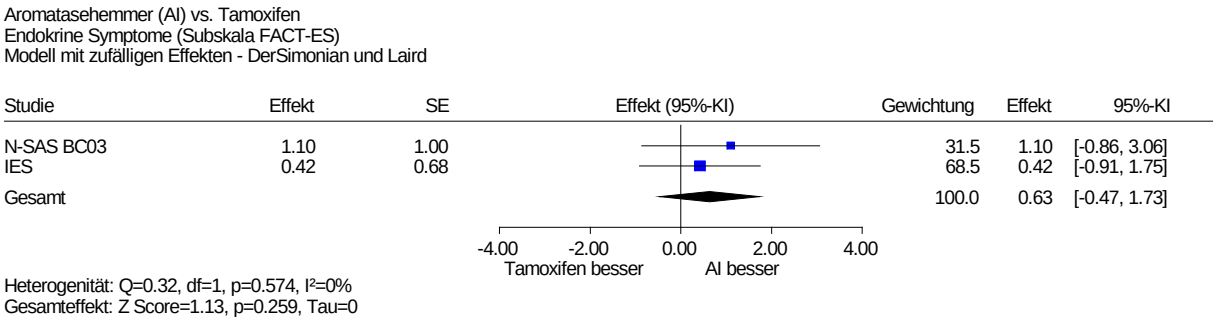


Abbildung 15: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt endokrine Nebenwirkungen (Subskala FACT-ES) (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Aromatasehemmer (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse zum Endpunkt endokrine Nebenwirkungen (Abbildung 15) unter Einbezug der Studien zur Switchtherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen (Studien N-SAS BC03 und IES) zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Frakturen

Für den Endpunkt Frakturen lagen verwertbare Ergebnisse aus 4 Studien vor (ABCSG 08, ARNO 95, ITA und N-SAS BC03). Abbildung 16 zeigt die wirkstoffspezifische Meta-Analyse der Ergebnisse zu dem Endpunkt Frakturen. Die Meta-Analyse der Studien mit hoher Ergebnissicherheit zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Frakturen zwischen den Behandlungsgruppen. Die Hinzunahme der Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit zeigte kein abweichendes Ergebnis, es ergab sich ebenso kein statistisch signifikanter Unterschied.

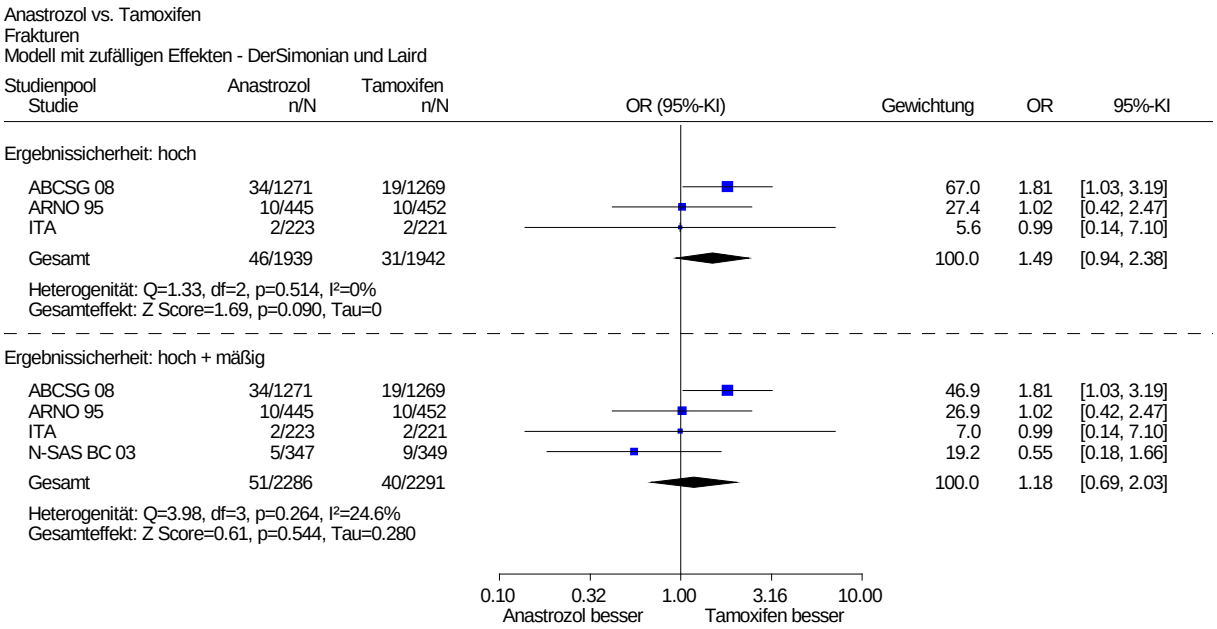


Abbildung 16: Meta-Analysen für den Endpunkt Frakturen (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse zur Switchtherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen (Abbildung 14) zeigte für die Frakturen bei einer hohen Ergebnissicherheit der Studien einen statistisch signifikanten Nachteil für die Aromatasehemmer. Die Hinzunahme der Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit zeigte kein abweichendes Ergebnis, es ergab sich ebenso ein statistisch signifikanter Unterschied.

Insgesamt ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Anastrozol im Rahmen einer Switch-Therapiestrategie im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.

Neoplasien

Entsprechend den Informationen aus dem Studienprotokoll wurden alle neuen Malignitäten (mit Ausnahme eines neuen Tumors der kontralateralen Brust in der Studie ITA) routinemäßig als SUE dokumentiert. Es bleibt unklar, ob die jeweiligen Diagnosen entweder im Laufe der durch das Studiendesign vorgegebenen (bildgebenden) Untersuchungen für ein Brustkrebsrezidiv oder abhängig vom Vorliegen spezifischer Symptome, die auf eine Malignität der Erkrankung hinweisen, identifiziert wurden. Die Patientenrelevanz einzelner Ereignisse, die in die Auswertung eingegangen sind, ist somit unklar. Daher wird dieser Endpunkt aufgrund der in der Studie gewählten Operationalisierung von Neoplasien im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt.

Der Endpunkt Neoplasien wurde in allen 5 Studien untersucht, für die Studien ARNO 95 und ITA lagen allerding keine verwertbaren Daten vor.

Abbildung 17 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt Neoplasien aus den Studien mit verwertbaren Ergebnissen.

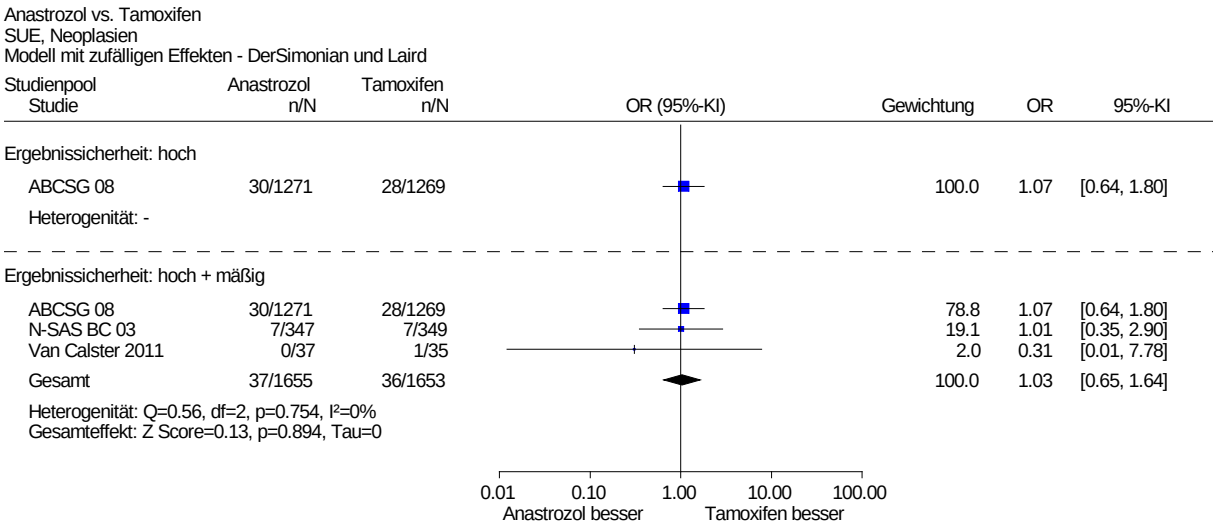


Abbildung 17: Meta-Analyse für den Endpunkt Neoplasien (früher Brustkrebs) – Switchtherapie, Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Für Neoplasien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zerebrovaskuläre Ereignisse

Der Endpunkt zerebrovaskuläre Ereignisse wurde in 4 der 5 Studien erhoben. Verwertbare Angaben lagen jedoch lediglich in den beiden Studien ARNO 95 und Van Calster 2011 vor. In beiden Studien traten jeweils keine Ereignisse in den Behandlungsgruppen auf. In den Studien ABCSG 08 und ITA wurde dieser Endpunkt ebenfalls erhoben, es lagen aber keine geeigneten Auswertungen vor. Daher wurde auf eine Meta-Analyse verzichtet.

Da in den berücksichtigten Studien ARNO 95 und Van Calster 2011 keine Ereignisse auftraten, ist die Datengrundlage nicht ausreichend, um einen möglichen Behandlungseffekt zu schätzen, sodass hinsichtlich der zerebrovaskulären Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Anastrozol im Rahmen einer Switch-Therapiestrategie im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre abgeleitet werden kann.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Der Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse wurde in 4 der 5 Studien erhoben. Verwertbare Angaben lagen jedoch lediglich in den beiden Studien ARNO 95 und Van Calster 2011 vor. In diesen beiden Studien wurde insgesamt 1 Ereignis (im Tamoxifenarm) beobachtet. Daher wurde auf eine Meta-Analyse verzichtet.

Da in den berücksichtigten Studien ARNO 95 und Van Calster 2011 nur wenige Ereignisse auftraten, ist die Datengrundlage nicht ausreichend, um einen möglichen Behandlungseffekt

zu schätzen, sodass hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Anastrozol im Rahmen einer Switch-Therapiestrategie im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre abgeleitet werden kann.

Thromboembolische Ereignisse

Der Endpunkt thromboembolische Ereignisse wurde in allen 5 Studien erhoben. Verwertbare Angaben lagen jedoch lediglich in den Studien ARNO 95, N-SAS BC03 und Van Calster 2011 vor. Eine Meta-Analyse wurde allerdings nicht durchgeführt, da sich aus den Ergebnissen der Studie Van Calster 2011 kein Effekt berechnen ließ und die Effekte der anderen Studien ARNO 95 und N-SAS BC03 ebenfalls wegen sehr geringer Ereignisraten bzw. Ereignisraten von 0 nicht genau bestimmbar waren.

Da in den berücksichtigten Studien ARNO 95, N-SAS BC03 und Van Calster 2011 keine beziehungsweise wenige Ereignisse auftraten, ist die Datengrundlage nicht ausreichend, um einen möglichen Behandlungseffekt zu schätzen, sodass hinsichtlich der thromboembolischen Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Anastrozol im Rahmen einer Switch-Therapiestrategie im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre abgeleitet werden kann.

Endokrine Nebenwirkungen

Im Studienbericht wurde für die Studie N-SAS BC03 der Summenscore der Subskala für endokrine Symptome aus FACT-ES berichtet. Zum Zeitpunkt von 24 Monaten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Summenscore der Subskala für endokrine Symptome für die Änderungen im Vergleich zum Studienbeginn zwischen den Behandlungsarmen Anastrozol (Switch) und Tamoxifen (Fortführung). Auch die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse (Abbildung 15) unter Einbezug der Studien zur Switchtherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen (Studien N-SAS BC03 und IES) zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis. Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Anastrozol (Switch) gegenüber Tamoxifen (Fortführung) für die Zielgröße endokrine Nebenwirkungen für die Änderungen ab Studienbeginn bis zu einem Beobachtungszeitpunkt von 24 Monaten.

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Frakturen

Der Endpunkt Frakturen wurde lediglich in der Studie IES erhoben. In dieser Studie erlitten statistisch signifikant mehr Patientinnen der Exemestangruppe eine Fraktur als in der Tamoxifengruppe. Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse zur Switchtherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen (Abbildung 14) zeigte für die Frakturen bei einer hohen Ergebnissicherheit der Studien ebenfalls einen statistisch signifikanten Nachteil für die Aromatasehemmer. Die Hinzunahme der Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit zeigte kein abweichendes Ergebnis, es ergab sich ebenso ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Aromatasehemmer.

Insgesamt ergibt sich damit ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Exemestan im Rahmen einer Switch-Therapiestrategie im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen über 5 Jahre hinsichtlich der Frakturen.

Neoplasien

Entsprechend den Informationen aus dem Studienprotokoll wurden alle neuen Malignitäten außer Brustkrebs routinemäßig als SUE dokumentiert. Es bleibt unklar, ob die jeweiligen Diagnosen entweder im Laufe der durch das Studiendesign vorgegebenen (bildgebenden) Untersuchungen für ein Brustkrebsrezidiv oder abhängig vom Vorliegen spezifischer Symptome, die auf eine Malignität der Erkrankung hinweisen, identifiziert wurden. Die Patientenrelevanz einzelner Ereignisse, die in die Auswertung eingegangen sind, ist somit unklar. Daher wird dieser Endpunkt aufgrund der in der Studie gewählten Operationalisierung von Neoplasien im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt.

Für Neoplasien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Exemestan.

Zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse

Für weitere spezifische Endpunkte lagen keine geeigneten Auswertungen vor.

Endokrine Nebenwirkungen

In der Studie IES wurden endokrine Nebenwirkungen über den Summenscore der Subskala für endokrine Symptome erhoben. Die Auswertung dieses Instruments zum Zeitpunkt von 24 Monaten nach Studienbeginn ergab insgesamt keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Änderungen im Vergleich zum Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen für diesen Endpunkt. Auch die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse (Abbildung 15) unter Einbezug der Studien zur Switchtherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen (Studien N-SAS BC03 und IES) zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis. Weitere vom Hersteller vordefinierte Endpunkte (Einzelitems aus FACT-ES, die als häufigste unerwünschte Ereignisse bei der Behandlung mit Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren berichtet wurden, und Identifizierung der am meisten beeinträchtigenden endokrinen Symptome) wurden für die Bewertung nicht herangezogen, da diese Ereignisse ausreichend über schwere und schwerwiegende Nebenwirkungen abgebildet sind.

Zusammenfassend ergab sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Exemestan (Switch) gegenüber einer Therapie mit Tamoxifen (Fortführung) für die Zielgröße endokrine Nebenwirkungen für die Änderungen vom Studienbeginn bis zu einem Beobachtungszeitpunkt von 24 Monaten. Aussagen zu einem längeren Beobachtungszeitraum, die den ganzen Zeitraum unter der Behandlung abdecken, waren anhand der vorliegenden Daten nicht möglich.

5.2.3.2.6.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es lagen keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.2.3.3 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 96 fasst zusammen, welche Studien für die Bewertung der Switchtherapiestrategie vorlagen sowie die Anzahl der jeweils untersuchten Patientinnen.

Tabelle 96: Zusammenfassende Übersicht zu bewerteten Studien und zur Anzahl eingeschlossener Patientinnen (früher Brustkrebs) – Switchtherapie

Vergleich	Anzahl der Studien	Anzahl der publizierten Studien	Anzahl der Patientinnen
Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)	5 (ABCSG 08, ARNO 95, ITA, N SAS BC03, Van Calster 2011)	5	4845
Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)	2 (Francini 2006, IES)	2	4784
vs.: versus			

Tabelle 97 fasst die Beleglage für die Aromatasehemmer in der Switchtherapie des frühen Mammakarzinoms zusammen. Dabei ist angegeben, für welche patientenrelevanten Endpunkte Daten vorlagen.

Tabelle 97: Zusammenfassung der Beleglage für die Switchtherapie (früher Brustkrebs)

Vergleich	**Gesamtüberleben**	**Morbidität: DFS**	**Morbidität: Symptomatik**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Allgemeine Nebenwirkungen**				**Spezifische Nebenwirkungen**					
					Schwere UE (CTCAE-Grad 3)	**Schwere UE (CTCAE-Grad 4)**	**SUE**	**Abbruch wegen UE**	**Frakturen**	**Neoplasien**	**Zerebrovaskuläre Ereignisse**	**Kardiovaskuläre Ereignisse**	**Thromboembolische Ereignisse**	**Endokrine Nebenwirkungen**
Ergebnisse der wirkstoffübergreifenden Meta-Analyse														
AI (Switch) vs. Tam (Fortführung)	↑[a]	n. u.[b]	-	-	-	-	↑[a]	n. u.[c]	↓	n. u.[d]	-	-	-	↔
Ergebnisse der Vergleiche auf Basis der Einzelwirkstoffe														
Ana (Switch) vs. Tam (Fortführung)	⇗	⇑	-	⇔	-	-	⇑⇑	⇑⇓	↘	↔[d]	(⇔)	(⇔)	(⇔)	(⇔)
Exe (Switch) vs. Tam (Fortführung)	⇗	⇑	-	⇔	⇔	⇔	⇗	⇔	⇓	↑[d]	-	-	-	⇔

⇑⇑: Beleg für einen Zusatznutzen / geringeren Schaden
⇑: Hinweis auf einen Zusatznutzen / geringeren Schaden
⇗: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis
(⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis, Datenlage aber unzureichend (z. B. nur eine Studie mit wenigen Patienten)
⇑⇓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis
⇓: Hinweis auf einen geringeren Zusatznutzen / höheren Schaden
↘: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden
↑: statistisch signifikant, Vorteil von AI
↓: statistisch signifikant, Nachteil von AI
↑↓: heterogenes Ergebnis
↔: kein statistisch signifikanter Unterschied
-: Daten nicht berichtet oder nicht verwertbar, daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
a: wirkstoffübergreifende Meta-Analyse der Studien mit hoher und mäßiger Ergebnissicherheit
b: keine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse, da gleichgerichtet signifikanter Vorteil auf Einzelwirkstoffbasis
c: keine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse, da gegenläufige Ergebnisse auf Einzelwirkstoffbasis
d: Patientenrelevanz einzelner Ereignisse nicht abschätzbar
AI: Aromataseinhibitor; Ana: Anastrozol; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DFS: krankheitsfreies Überleben; Exe: Exemestan; n. u.: nicht untersucht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tam: Tamoxifen; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

5.2.4 Erweiterte Therapie

5.2.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Studiendesign

In Tabelle 98 und Tabelle 99 sind die Angaben zum Studiendesign der Studie MA 17 dargestellt, die zur Untersuchung von Aromatasehemmern im Rahmen einer erweiterten Therapiestrategie eingeschlossen wurde.

Tabelle 98: Eingeschlossene Studien – Übersicht (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer[a]	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
Letrozol vs. Placebo					
MA 17	*RCT, doppelblind, double-dummy, parallel* [c] *Vorbehandlung: Tamoxifen für 4,5 bis 6 Jahre* *1. Letrozol: 2,5 mg/Tag (5 J.)* *2. Placebo (5 J.)*	*geplante Therapiedauer: 5 J.* *Dauer der Nachbeobachtung nach Randomisierung: jährlich bis zum Tod*	Gesamtzahl: 5187[d] *1. N = 2583* *2. N = 2587*	*13 Zentren in Europa, 54 Zentren in Kanada und 358 Zentren in USA* *08/1998 bis 12/2010*	***Primäre:*** *krankheitsfreies Überleben* ***Sekundäre:*** *Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik, unerwünschte Ereignisse*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Die Behandlung erfolgte bis zum Rezidiv oder Studienende; die Behandlung konnte zu jedem Zeitpunkt nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch abgebrochen werden.

b: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.

c: Gemäß den Angaben des Amendments 4 zum Protokoll (10/2003) wurde die Studie entblindet. Den Patientinnen im Placeboarm wurde die Möglichkeit gegeben, in den Letrozolarm zu wechseln oder sich für eine Standardbehandlung (standard care) zu entscheiden. Nach der Entblindung wurde die Studie als eine offene, nicht randomisierte Beobachtungsstudie weitergeführt.

d: Von 5187 randomisierten Patientinnen wurden 17 aufgrund der Verstöße gegen die GCP des Prüfzentrums nachträglich aus der Analyse ausgeschlossen.

GCP: Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis); J. Jahre; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte klinische Studie; vs.: versus

Tabelle 99: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Vergleich Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Letrozol vs. Placebo		
MA 17	▪ *Alter/postmenopausaler Status: postmenopausale Frauen, Alter nicht definiert* ▪ *Diagnose: histologisch oder zytologisch bestätigtes Mammakarzinom* ▪ *Hormonstatus: ER+ und / oder PgR+ oder unbekannt* ▪ *Vorbehandlung:* ▫ *Operation,* ▫ *adj. Tamoxifentherapie (≥ 4,5 Jahre bis < 6 Jahre)* ▪ *Performance-Status: ECOG ≤ 2*	▪ *Diagnose: metastasiertes Stadium*
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten. a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, postmenopausaler Status, Angaben zur Diagnose (Tumortyp, Tumorstadium, spezifische Tumorcharakteristika wie Grading), Hormonstatus, Beschreibung relevanter Vorbehandlungen, Performance-Status, besondere Charakteristika der Population. b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, spezifische Angaben zur Diagnose, ausgeschlossene Vorbehandlungen des Mammakarzinoms, sofern sie sich nicht per se aus den Einschlusskriterien ergeben. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ER+: östrogenrezeptorpositiv; PgR+: progesteronrezeptorpositiv; vs.: versus		

Die Studie MA 17 ist eine doppelblinde multizentrisch durchgeführte RCT zum Vergleich von Letrozol mit Placebo als erweiterte adjuvante Therapie nach einer Vorbehandlung mit Tamoxifen für 4,5 bis 6 Jahre.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Frauen in der Postmenopause mit einem histologisch oder zytologisch bestätigten Mammakarzinom, deren Tumor entweder östrogenrezeptorpositiv und / oder progesteronrezeptorpositiv oder bei dem der Hormonrezeptorstatus unbekannt war.

Insgesamt 5187 Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 in die folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: Letrozol 2,5 mg/Tag oder Placebo (zunächst in einem doppelblinden Studiendesign). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Kriterien: Hormonrezeptorstatus des Tumors zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs (positiver oder unbekannter Status), Vorhandensein von axillaren Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose (ja, nein oder unbekannt) sowie vorherige adjuvante Chemotherapie (ja oder nein).

Die Dauer der Therapie wurde laut primärem Studiendesign auf 5 Jahre oder bis zum Auftreten eines Rezidivs festgelegt. Darüber hinaus konnte die Behandlung mit den Studienmedikationen nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch jederzeit abgebrochen werden.

Gemäß den Angaben des Amendments 4 zum Studienprotokoll (10/2003) wurde die Studie entblindet. Aufgrund eines statistisch signifikanten Vorteils von Letrozol im Vergleich zu Placebo für den Endpunkt DFS bei der Interimsanalyse im August 2003 sprach der unabhängige Ausschuss für Daten- und Sicherheitsüberwachung (Data Safety Monitoring Committee) die Empfehlung zur Entblindung der Studie aus. Den Patientinnen im Placeboarm wurde dabei die Möglichkeit gegeben, in den Letrozolarm zu wechseln (Cross-over) oder sich für eine Standardbehandlung (Standard Care) ohne Placebogabe zu entscheiden. Ab diesem Zeitpunkt war ein Cross-over zur Letrozolbehandlung jederzeit unabhängig vom Zeitpunkt des Abschlusses der Placebobehandlung möglich. Nach der Entblindung wurde die Studie als eine offene nicht randomisierte Studie weitergeführt.

Die Daten aller Patientinnen für die Endpunkte Gesamtüberleben und Frakturen flossen auch nach dem Abschluss beziehungsweise Abbruch der Therapie in die Auswertung ein.

Informationen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen wurden regelhaft bis 30 Tage nach der letzten Einnahme der Medikation erhoben. Im Letrozolarm wurden die Fälle dabei während der gesamten Behandlungsdauer untersucht; im Placeboarm wurden die Ereignisse während der Behandlungsphase bis zum Cross-over dokumentiert und – ausschließlich für solche Patientinnen, die vom Placeboarm in den Letrozolarm gewechselt hatten – nach Cross-over zum Letrozolarm. Nach diesem Zeitpunkt auftretende UE sollten ausschließlich dann dokumentiert werden, wenn diese nach Einschätzung der Prüfärzte im Zusammenhang mit der Behandlung gemäß Studienprotokoll standen. Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik wurden im Rahmen eines Subprotokolls im ersten Behandlungsjahr alle 6 Monate und danach jährlich dokumentiert.

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie das krankheitsfreie Überleben untersucht. Weitere untersuchte patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse.

Studienpopulation

In Tabelle 100 bis Tabelle 103 sind die Angaben zum untersuchten Patientenkollektiv der Studie MA 17 dargestellt. Tabelle 104 enthält eine Übersicht zu erlaubten und nicht erlaubten Begleitbehandlungen.

Tabelle 100: Charakterisierung der Studienpopulation (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Alter (Jahre) MW (SD)	Ethnie				Vorbehandlung		Therapie-abbrecher n (%)
			Kaukasisch/ Weiß	Asiatisch	Afro-amerikanisch	Andere und / oder unbekannt	RT	CT	
			n (%)				n (%)		
Letrozol vs. Placebo									
MA 17									
Letrozol	*2583*	*62 (32–90)[b]*	*2284 (88,4)*	*47 (1,8)*	*83 (3,2)*	*169 (6,5)*	*1560 (60,4)*	*1178 (45,6)[c]*	*627 (24,3)[d]*
Placebo	*2587*	*62 (34–94)[b]*	*2339 (90,4)*	*24 (0,9)*	*90 (3,5)*	*134 (5,2)*	*1533 (59,3)*	*1166 (45,1)[c]*	*677 (26,2)[d]*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Median (Minimum, Maximum)
c: eigene Berechnung
d: Anzahl der Therapieabbrecher bezieht sich auf den Datenschnitt 09.10.2003. Im weiteren Studienverlauf (Datenschnitt 14.06. 2008) stieg die Anzahl der Therapieabbrecher auf 880 (34,2) in der Letrozolgruppe und 926 (36,0) in der Placebogruppe an.
CT: Chemotherapie; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; RT: Radiotherapie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Tabelle 101: Charakterisierung der Studienpopulation – Klassifikation nach UICC (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Klassifikation nach UICC					
		Tumorgröße			Nodalstatus		
		T1–T3	T4	Sonstige[b]	N0	N1–N3	Sonstige[b]
		n (%)			n (%)		
Letrozol vs. Placebo							
MA 17							
Letrozol	*2583*	*2496 (96,6)[c]*	*46 (1,8)*	*41 (1,6)*	*1295 (50,1)*	*1174 (45,5)[c]*	*114 (4,4)*
Placebo	*2587*	*2514 (97,2)[c]*	*38 (1,5)*	*35 (1,4)*	*1281 (49,5)*	*1194 (46,2)[c]*	*112 (4,3)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: Die Kategorie Sonstige beinhaltet: unbekannt, nicht verfügbar

c: eigene Berechnung

n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; UICC: Union Internationale contre le Cancer (Klassifikation zur Stadieneinteilung von malignen Tumoren); vs.: versus

Tabelle 102: Charakterisierung der Studienpopulation – histologischer Grad (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Tumorgrad				
		G1	G2	G3	G4	Sonstige[b]
		n (%)				
Letrozol vs. Placebo						
MA 17						
Letrozol	*2583*	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	*2587*	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Die Kategorie Sonstige beinhaltet: unbekannt, nicht berichtet und / oder nicht erhoben
G1: gut differenziert; G2: mäßig differenziert; G3: schlecht differenziert; G4: undifferenziert; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; vs.: versus

Tabelle 103: Charakterisierung der Studienpopulation – HR-Status (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Hormonrezeptorstatus				HER2-Status postiv
		ER+ und PgR+[b]	ER+ oder PgR+[b]	ER- und PgR-	Unbekannt	
		n (%)				
Letrozol vs. Placebo						
MA 17 (FEM345G)						
Letrozol	*2583*	*ER+: 1618 (62,6)* *PgR+: 1313 (50,8)*		*ER-: 69 (2,7)* *PgR-: 220 (8,5)*	*ER unb.: 896 (34,7)* *PgR unb.: 1050 (40,7)*	*k. A.*
Placebo	*2587*	*ER+: 1643 (63,5)* *PgR+: 1335 (51,6)*		*ER-: 70 (2,7)* *PgR-: 237 (9,2)*	*ER unb.: 874 (33,8)* *PgR unb.: 1015 (39,2)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Die Gesamtanzahlen der Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Tumor sind: Letrozol: 2.533 Patientinnen (98,1 %) und Placebo: 2.536 Patientinnen (98,0 %)
ER: Östrogenrezeptor; ER+: östrogenrezeptorpositiv; ER-: östrogenrezeptornegativ; HER2-Status: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR+: hormonrezeptorpositiv; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; PgR+: progesteronrezeptorpositiv; PgR-: progesteronrezeptornegativ; unb.: unbekannt; vs.: versus

Tabelle 104: Charakterisierung der Begleitbehandlung in den eingeschlossenen Studien (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Vergleich **Studie** **Gruppe**	**Erlaubte Begleitbehandlungen**	**Nicht erlaubte Begleitbehandlungen**
Letrozol vs. Placebo		
MA 17 Letrozol Placebo	*Behandlung mit Schilddrüsenmedikamenten, Calcium, Vitamin D, Bisphosphonaten, zeitweise Gabe von vaginalem Östrogen, wenn andere lokale Maßnahmen unzureichend waren*	*andere Arzneimittel mit Wirkung auf den Hormonstatus oder die ein Krankheitsrezidiv verhindern*
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. vs.: versus		

Die Charakteristika der Patientinnen der Studie MA 17 waren zwischen den Studienarmen ausgewogen. Das mittlere Alter lag bei etwa 62 Jahren. Ca. 98 % der untersuchten Frauen hatten einen positiven Hormonrezeptorstatus und 2 % einen unbekannten Status. Angaben zum HER2-Status der Patientinnen lagen im Studienbericht nicht vor. Etwa 97 % der Patientinnen hatten eine Tumorgröße, die der Stadieneinteilung T1-T3 der UICC-Klassifikation entspricht. Etwa die Hälfte der Frauen wiesen befallene Lymphknoten auf. Angaben zum histologischen Differenzierungsgrad waren in den Studienunterlagen nicht beschrieben.

Insgesamt hatten zu Studienbeginn 60 % der Patientinnen eine Strahlentherapie erhalten, ca. 45 % waren chemotherapeutisch vorbehandelt. Der Anteil der Patientinnen, die die Therapie frühzeitig abgebrochen hatten, unterschied sich nicht wesentlich zwischen den beiden Behandlungsarmen (ca. 25 %).

Hinsichtlich der Begleitbehandlungen bestanden in den Studien keine bedeutsamen Einschränkungen.

Für die vorliegende Bewertung ist aus der Studie MA 17 lediglich die Teilpopulation der Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptor relevant (Zulassungsvoraussetzung für Letrozol bei frühem Brustkrebs). Auswertungen beschränkt auf diese Teilpopulation lagen ausschließlich für das Gesamtüberleben vor. Für die anderen patientenrelevanten Endpunkte lagen solche Auswertungen nicht vor. In der MA 17-Studie entsprachen allerdings etwa 98 % der eingeschlossenen Patientinnen der relevanten Teilpopulation. Somit war eine Bewertung für diese Endpunkte auf Grundlage der Gesamtpopulation möglich.

Angaben zum Verlauf der eingeschlossenen Studie

Für die Studie MA 17 lagen im Studienbericht Ergebnisse zu 2 Auswertungen vor. Die erste Auswertung wurde anhand des Datenschnitts 09.10.2003 vor dem Zeitpunkt der Einführung

des Cross-overs durchgeführt. Die zweite Auswertung basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 14.06.2008. Zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt 1551 von 2587 randomisierten Patientinnen der Placebogruppe (etwa 60 %) zur Letrozolbehandlung gewechselt.

Zusätzlich werden in einer Publikation zur Studie MA 17 [221] Daten zum Gesamtüberleben und zum DFS für einen Datenschnitt vom 28.07.2006 berichtet. Zu diesem Datenschnitt finden sich keine Daten und weiteren Angaben im Studienbericht selbst. Für die vorliegende Bewertung werden zusätzlich bevorzugt die Daten des Datenschnitts vom 14.06.2008 herangezogen, da ein längerer Beobachtungszeitraum als aussagekräftiger erachtet wird. Die Betrachtung der Endpunkte Gesamtüberleben, DFS und Frakturen erfolgte primär anhand der Ergebnisse der Analyse des Datenschnitts vom 09.10.2003 – sofern geeignete Daten vorlagen. Zu diesem Zeitpunkt war das Cross-over der Patientinnen aus dem Placeboarm in den Letrozolarm noch nicht ermöglicht. Die Betrachtung dieser beiden Endpunkte anhand des späteren Datenschnitts vom 14.06.2008 erfolgte wie im Abschnitt 4.4.1 dargestellt. Die Beurteilung weiterer Endpunkte, die ausschließlich während der Studienbehandlung dokumentiert wurden, erfolgte anhand des längstmöglichen Zeitraums (Datenschnitt vom 14.06.2008), sofern geeignete Daten vorlagen.

Tabelle 105 zeigt die Angaben zum Verlauf der in der Bewertung betrachteten Datenschnitte. Eine endpunktspezifische Übersicht über die Datenschnitte, die für die Bewertung herangezogen wurden, findet sich in den Tabellen zum Verzerrungspotenzial in den nachfolgenden Abschnitten (Tabelle 107, Tabelle 113 und Tabelle 116).

Tabelle 105: Angaben zu den Auswertungszeitpunkten und zu den Beobachtungsdauern (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**Beobachtungsdauer[a] [Monate]** **Median (Min, Max)**	**Behandlungsdauer [Monate]** **Median (Min, Max)**
Letrozol vs. Placebo		
MA 17		
Datenschnitt 09.10.2003		
Letrozol Placebo	30 (1,5, 61,4)[b]	24 (≤ 1, ≥ 60)[b]
Datenschnitt 14.06.2008		
Letrozol	*61,9 (58,9, 73,9)*[c]	*59,6 (26,3, 60,9)*[c]
Placebo	*64,7 (38,8, 83,1)*[c]	*Placebo bis ggf. Switch*[d] *27,8 (18,3, 42,1)*[c] *Let. nach Switch*[d] *40,5 (26,8, 46,0)*[c]

a: Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben
b: Die mediane Beobachtungs- und Behandlungsdauer wird in den Studienunterlagen für beide Studienarme gemeinsam berichtet. Zur Beobachtungsdauer finden sich diskrepante Angaben in den Studienpublikationen (mediane Beobachtungsdauer: 28 [1,1, 61,2]).
c: Angegeben sind das untere und obere Quartil.
d: Therapiewechsel zu Letrozol bzw. Standardbehandlung
Let.: Letrozol; Max: Maximum; Min: Minimum; vs.: versus

5.2.4.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 106 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials der für den Vergleich von Letrozol vs. Placebo eingeschlossenen Studie MA 17.

Für die Bewertung von Letrozol lag nur eine Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer einzigen Studie gestellt werden, sind für die Studie MA 17 nicht erfüllt [27]. Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise – z. B. auf einen Zusatznutzen – abgeleitet werden.

Tabelle 106: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Letrozol vs. Placebo							
MA 17[a]	unklar[b]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: bezieht sich auf das primäre Studiendesign (ohne Cross-over)
b: aufgrund der unklaren Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz in den Studienunterlagen
vs.: versus

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde aufgrund der ungenauen Beschreibung in den Studienunterlagen als unklar bewertet. Dies führte allerdings nicht zur Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch, da die Verdeckung der Gruppenzuteilung in der Studie adäquat erfolgte.

5.2.4.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

5.2.4.2.1 Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie MA 17 erhoben.

5.2.4.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Tabelle 107 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf Endpunktebene bezogen auf die in die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben der ersten Auswertung zum Datenschnitt 09.10.2003 (Zeitpunkt vor der Cross-over-Möglichkeit) wurde als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse des Datenschnitts 14.06.2008 (Zeitpunkt nach der Cross-over-Möglichkeit) konnte ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet werden. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotenzial war dabei die Möglichkeit der Patientinnen des Placeboarms, nach der Entblindung der Studie zur Behandlung mit Letrozol zu wechseln. Dies war zum Zeitpunkt der Analyse bei etwa 60 % der Patientinnen des Placeboarms der Fall. Das Cross-over von Patientinnen kann einen bedeutsamen Einfluss auf die Effektschätzer des Gesamtüberlebens haben, da in die Auswertung dieses Endpunkts auch Informationen nach dem Therapiewechsel eingegangen sind.

Tabelle 107: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): Gesamtüberleben – erweiterte Therapie

Vergleich Studie Datenschnitt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Letrozol vs. Placebo						
MA 17						
Datenschnitt 09.10.2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Datenschnitt 14.06.2008	niedrig	nein[a]	ja	ja	nein[b]	hoch[a, b]

a: Im Oktober 2003 wurde die Studie entblindet.
b: Nach Entblindung konnten die Patientinnen des Placeboarms zu Behandlung mit Letrozol wechseln (Cross-over). Etwa 60 % der betreffenden Patientinnen haben sich dafür entschieden.
ITT: Intention to treat; vs.: versus

5.2.4.2.1.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben

In der Tabelle 108 sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studie MA 17 abgebildet. Die Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben findet sich in Anhang F.

Über die gesamte Beobachtungsdauer (in 2 Datenschnitten) ergab die Behandlung mit Letrozol (erweiterte Therapie) keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo.

Hieraus ergibt sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Letrozol im Vergleich zu Placebo im Rahmen einer erweiterten Therapiestrategie.

Tabelle 108: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Vergleich Studie Datenschnitt Gruppe	N[a]	Todesfälle n (%)	Mediane Beobachtungszeit[b] Monate [Min, Max]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Letrozol vs. Placebo					
MA 17					
Datenschnitt 9.10.2003					
Letrozol	2516[c]	51 (2,0)[d]	30 (1,5, 61,4)[e]	0,79 [0,54; 1,15]	k. A.
Placebo	2519[c]	62 (2,4)[d]			
Datenschnitt 14.06.2008					
Letrozol	*2527[c]*	*228 (9,0[f])*	*61,9 (58,9, 73,9)[g]*	*1,12 [0,93; 1,34]*	*0,234[h]*
Placebo	*2530[c]*	*229 (9,1[f])*	*64,7 (38,8, 83,1)[g]*		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.
a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Die mediane Überlebenszeit ist nicht erreicht, die Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation.
c: Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus: ER+ und / oder PgR+. Diskrepante Angaben in den Studienunterlagen zur Anzahl der Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus.
d: Patientinnen der Gesamtpopulation
e: Die mediane Beobachtungszeit wird in den Studienunterlagen für beide Studienarme gemeinsam berichtet.
f: eigene Berechnung
g: Angegeben sind unteres und oberes Quartil.
h: Log-Rank-Test
ER+: östrogenrezeptorposotiv; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; PgR+: progesteronrezeptorpositiv; vs.: versus

5.2.4.2.1.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition in Abschnitt 4.4.4 dargestellt und bewertet.

Für die Studie MA 17 lagen relevante Subgruppenanalysen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren ausschließlich für den Datenschnitt zum 14.06.2008 (nach der Möglichkeit des Wechsels zu Letrozol) vor. Dabei wurden folgende für den Bericht relevante Effektmodifikatoren untersucht: Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Östrogenrezeptorstatus (positiv vs. andere), Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. andere), Anzahl von Lymphknoten (0 / fehlend vs. 1 bis 4 vs. 5 bis 9 vs. ≥ 10), Tumorgröße (pT2 bis pT4 vs. andere/fehlend), adjuvante Chemotherapie (ja vs. keine) und Radiotherapie (ja vs. keine). Darüber hinaus wurde in der Publikation zur Studie [215,220] eine Auswertung der Subgruppe nach Lymphknotenstatus (positiv vs. negativ vs. unbekannt) berichtet. Diese wurde im Studienbericht jedoch nicht genannt und war somit nicht a priori definiert.

Durch den vorzeitigen Behandlungswechsel eines bedeutsamen Anteils (ca. 60 %) von Patientinnen der Placebogruppe können die in den Subgruppen beobachteten Effekte stark

verzerrt sein. Weil die Angaben zum Anteil der Therapiewechsler für die jeweiligen Subgruppen fehlen, ist es außerdem unklar, ob die Verzerrung auch gleichmäßig in den jeweils betrachteten Subgruppen auftritt. Falls dies nicht der Fall ist, können mögliche Interaktionen nicht allein durch die Effektmodifikation des Subgruppenmerkmals, sondern durch die unterschiedliche Stärke der Verzerrung entstehen. Damit kann der Nachweis einer Interaktion nicht eindeutig auf das untersuchte Subgruppenmerkmal zurückgeführt werden.

Aus diesem Grund wurden die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

5.2.4.2.2 Morbidität: krankheitsfreies Überleben (disease free survival, DFS)

Die Operationalisierungen des DFS wurden in der Studie MA 17 vor allem hinsichtlich der Art der Erhebung (bspw. anhand körperlicher Untersuchungen und bildgebender Verfahren) geprüft. Hierzu wurde ein Abgleich der in dem Studienprotokoll vorgegebenen Untersuchungen (vor allem klinische Untersuchungen ergänzt durch bildgebende Verfahren) mit den Angaben der Leitlinien zur Nachsorge bei frühem Brustkrebs [6,7] durchgeführt.

Tabelle 109 stellt die jeweilige Operationalisierung der in die Bewertung der erweiterten Therapie eingeschlossenen Studie MA 17 zum frühen Brustkrebs dar und zeigt, ob diese Operationalisierung den Leitlinien entsprechend verwendet wurde.

Die Untersuchungsintervalle der körperlichen Untersuchungen und ggf. bildgebende Verfahren zur Erfassung des krankheitsfreien Überlebens sind in der Studie MA 17 größer als in den Leitlinien angegeben. Die größeren Untersuchungsintervalle führen eher zu einer möglichen Unterdiagnose eines Rezidivs und stellen die Patientenrelevanz des krankheitsfreien Überlebens nicht infrage. Die Daten zum krankheitsfreien Überleben der Studie MA 17 wurden daher für die Bewertung herangezogen.

Tabelle 109: Definition der Zielgröße krankheitsfreies Überleben (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Vergleich **Studie**	**Definition der Zielgröße DFS** **Laut Studienprotokoll vorgesehene Erhebungszeitpunkte[a]**	**Operationalisierung entspricht den Leitlinien / Begründung**
Letrozol vs. Placebo		
MA 17	*Zeit zwischen Randomisierung und jeglichem Rezidiv des Mammakarzinoms oder kontralateralem Mammakarzinoms (CLBC) als Ereignisse sowie Tod jeglicher Ursache, klinische Untersuchung (alle 6 Monate für 1 Jahr, danach alle 12 Monate) und ggf. bildgebende Verfahren nach Entscheidung des Prüfarztes (alle 12 Monate). Mammografie sollte 1-mal jährlich durchgeführt werden.*	*Ja, allerdings größere Intervalle für die Nachsorgeuntersuchungen*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.
a: Bestätigung der Diagnose erfolgte studienspezifisch durch zytologische, histologische und ggf. bildgebende Verfahren.
DFS: krankheitsfreies Überleben; vs.: versus

5.2.4.2.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

Tabelle 110 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben auf Endpunktebene bezogen auf die für die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts krankheitsfreies Überleben der ersten Auswertung zum Datenschnitt 09.10.2003 (Zeitpunkt vor der Cross-over-Möglichkeit) wurde als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse des Datenschnitts 14.06.2008 (Zeitpunkt nach der Cross-over-Möglichkeit) wurde ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotenzial war dabei die Möglichkeit der Patientinnen des Placeboarms, nach der Entblindung der Studie zur Behandlung mit Letrozol zu wechseln. Dies war zum Zeitpunkt der Analyse bei etwa 60 % der Patientinnen des Placeboarms der Fall. Das Cross-over von Patientinnen kann einen bedeutsamen Einfluss auf die Effektschätzer des krankheitsfreien Überlebens haben, da in die Auswertung dieses Endpunkts auch Beobachtungen nach dem Therapiewechsel eingegangen sind.

Tabelle 110: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): krankheitsfreies Überleben – erweiterte Therapie

Vergleich Studie Datenschnitt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Letrozol vs. Placebo						
MA 17						
Datenschnitt 09.10.2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Datenschnitt 14.06.2008	niedrig	nein[a]	ja	ja	nein[b]	hoch[a, b]

a: Im Oktober 2003 wurde die Studie entblindet.
b: Nach Entblindung konnten die Patientinnen des Placeboarms zur Behandlung mit Letrozol wechseln (Cross-over). Etwa 60 % der betreffenden Patientinnen haben sich dafür entschieden.
ITT: Intention to treat; vs.: versus

5.2.4.2.2.2 Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

In Tabelle 111 sind die Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben dargestellt.

Zum Zeitpunkt der Primary-Core-Analyse (Datenschnitt 12.11.2004) zeigte sich keine statistisch signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens unter einer Behandlung mit Letrozol im Vergleich zu einer Behandlung mit Tamoxifen. Dies galt ebenso für die Auswertung der Second-Primary-Analyse (Datenschnitt März 2006).

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (Oktober 2003) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens. Das Risiko, ein Rezidiv an einem beliebigen Zeitpunkt zu erleiden, war unter der erweiterten Therapie mit Letrozol geringer als im Vergleich zu Placebo.

Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (Juni 2008) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Aus dem Vorteil von Letrozol zum ersten Datenschnitt kann man schließen, dass sich die mögliche hohe Verzerrung vermutlich zuungunsten von Letrozol auswirkt. Insgesamt ergibt sich hieraus hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer erweiterten Therapie mit Letrozol im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 111: Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**Patientinnen mit Ereignis n (%)**	**Medianes FU Monate (Min., Max.)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Letrozol vs. Placebo					
MA 17					
Datenschnitt 09.10.2003					
Letrozol	2582	161 (6,2)	28 (1,1, 61,2)[b]	0,71	< 0,001
Placebo	2586	224 (8,7)	27 (1,1, 61,2)[b]	[0,58; 0,87]	
Datenschnitt 14.06.2008					
Letrozol	*2582*	*387 (15,0[c])*	*61,9 (58,9, 73,9)[d]*	*0,91[e]*	*0,195[f]*
Placebo	*2586*	*438 (16,9[c])*	*64,7 (38,8, 83,1)[d]*	*[0,8; 1,05]*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.

b: Angaben zu Minimum/Maximum nur gemeinsam für beide Studienarme berichtet

c: eigene Berechnung

d: Angegeben sind unteres und oberes Quartil.

e: Ergebnis einer nach Rezeptorstatus, Lymphknotenstatus und vorhergehender adj. Chemotherapie stratifizierten Analyse

f: Log-Rank-Test

adj.: adjuvant; DFS: krankheitsfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; Min.: Minimum; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; vs.: versus

5.2.4.2.2.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition in Abschnitt 4.4.4 dargestellt und bewertet.

Für die Studie MA 17 lagen relevante Subgruppenanalysen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren ausschließlich für den Datenschnitt zum 14.06.2008 (nach der

Möglichkeit des Wechsels zu Letrozol) vor. Dabei wurden folgende für den Bericht relevante Effektmodifikatoren untersucht: Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Östrogenrezeptorstatus (positiv vs. andere), Progesteronrezeptorstatus (positiv vs. andere), Anzahl von Lymphknoten (0 / fehlend vs. 1 bis 4 vs. 5 bis 9 vs. ≥ 10), Tumorgröße (pT2 bis pT4 vs. andere/fehlend), adjuvante Chemotherapie (ja vs. keine) und Radiotherapie (ja vs. keine).

Durch den vorzeitigen Behandlungswechsel eines bedeutsamen Anteils (ca. 60 %) von Patientinnen der Placebogruppe können die in den Subgruppen beobachteten Effekte stark verzerrt sein. Weil die Angaben zum Anteil der Therapiewechsler für die jeweiligen Subgruppen fehlen, ist es außerdem unklar, ob die Verzerrung auch gleichmäßig in den jeweils betrachteten Subgruppen auftritt. Falls dies nicht der Fall ist, können mögliche Interaktionen nicht allein durch die Effektmodifikation des Subgruppenmerkmals, sondern durch die unterschiedliche Stärke der Verzerrung entstehen. Damit kann der Nachweis einer Interaktion nicht eindeutig auf das untersuchte Subgruppenmerkmal zurückgeführt werden.

Aus diesem Grund wurden die Subgruppenanalysen für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

5.2.4.2.3 Morbidität: Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie MA 17 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des generischen Fragebogens SF-36 untersucht. Darüber hinaus wurde der Fragebogen Menopausespecific Quality of Life Questionnaire (MENQoL) verwendet, der die Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik erfasst.

Die Daten zur Lebensqualität konnten für den vorliegenden Bericht nicht herangezogen werden. Grund hierfür war, dass in die Auswertung ausschließlich die Daten der Patientinnen eingegangen sind, die mindestens 3 Jahre bei ihrer randomisierten Behandlung verblieben sind. Von 1815 Patientinnen der Letrozolgruppe und 1803 Patientinnen der Placebogruppe, die der Erhebung der Informationen zur Lebensqualität und Symptomatik zugestimmt hatten (Subprotokoll zur Lebensqualität), wurden dadurch nur 410 Frauen in der Letrozolgruppe (etwa 23 %) und 403 in der Placebogruppe (ca. 22 %) berücksichtigt (Tabelle 112). Es ging zudem aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob diese Analyse vordefiniert war.

Tabelle 112: Übersicht über die Studien und die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Therapieschema Vergleich Studie	**Instrument**	**Laut Studienprotokoll vordefinierte Endpunkte**	**Bemerkungen**
Letrozol vs. Placebo			
MA 17	▪ SF-36	körperliche Gesundheit psychische Gesundheit	Erhebungszeitpunkte 6 und 12 Monate hiernach jährlich. Die Daten beider Instrumente werden nicht in der Bewertung berücksichtigt, da für die Auswertung ausschließlich die Daten der Patientinnen herangezogen wurden, die mindestens 3 Jahre bei ihrer randomisierten Behandlung verblieben (ca. 22 % der randomisierten Patientinnen). Die Daten der übrigen Patientinnen wurden vom Hersteller nicht in der Analyse berücksichtigt.
	▪ Menopausespecific Quality of Life Questionnaire (MENQoL)	vasomotorische Domäne psychosoziale Domäne körperliche Domäne sexuelle Domäne	

SF-36: Short-Form Health Survey; vs.: versus

5.2.4.2.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Morbidität: Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials entfiel, da in den Studienunterlagen keine geeigneten Daten berichtet wurden.

5.2.4.2.3.2 Ergebnisse zu Morbidität: Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität: Symptomatik der Patientinnen wurden zum Vergleich einer erweiterten Therapie mit Letrozol gegenüber Placebo keine geeigneten Daten berichtet.

5.2.4.2.3.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es lagen keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.2.4.2.4 Allgemeine Nebenwirkungen; schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grade 3 und 4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Die patientenrelevanten allgemeinen Nebenwirkungen wurden anhand von schweren UE der CTCAE-Grade 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE operationalisiert. Die Gesamtrate UE wurde im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt. Alle untersuchten Endpunkte wurden in der Studie MA 17 dokumentiert.

5.2.4.2.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen

Tabelle 113 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den allgemeinen Nebenwirkungen (schweren unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad 3 und CTCAE-Grad 4, SUE und Abbruch wegen UE), bezogen auf die für die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Tabelle 113: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): allgemeine Nebenwirkungen (UE CTCAE-Grad 3, UE CTCAE-Grad 4, SUE und Abbruch wegen UE) – erweiterte Therapie

Vergleich **Studie** **Endpunkt** **Datenschnitt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Letrozol vs. Placebo						
MA 17						
UE CTCAE-Grade 3 und 4[a]						
Datenschnitt 09.10.2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Datenschnitt 14.06.2008	keine verwertbaren Daten[b]					
SUE						
Datenschnitt 09.10.2003	Endpunkt wird nicht berichtet					
Datenschnitt 14.06.2008	keine verwertbaren Daten[b]					
Abbruch wegen UE						
Datenschnitt 09.10.2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Datenschnitt 14.06.2008	keine verwertbaren Daten[b]					

a: nur Ergebnisse einer gemeinsamen Auswertung beider Endpunkte vorhanden
b: Es liegen keine geeigneten Auswertungen vor, die einen Vergleich von Letrozol mit Placebo erlauben.
CTCAE: Common Terminology Criteria für Adverse Events; ITT: Intention to treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Für die Ergebnisse für die schweren unerwünschten Ereignisse sowie Abbruch wegen UE des Datenschnitts 09.10.2003 wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet. Die Ergebnisse zu den SUE aus dieser Auswertung wurden in den Publikationen nicht berichtet.

Die Auswertungen aller in der Analyse des Datenschnitts 14.06.2008 untersuchten Endpunkte, die bei einen Vergleich von Letrozol mit der Placebogruppe bis zum Zeitpunkt des Therapiewechsels auftraten, konnten für die Bewertung nicht herangezogen werden. Zum einen war das damit begründet, dass die medianen Behandlungsdauern in den Behandlungsgruppen infolge der Studienentblindung und des Therapiewechsels der Patientinnen der Placebogruppe bedeutsam unterschiedlich waren (Letrozolgruppe 60 Monate vs. Placebogruppe 28 Monate).

Zum anderen wurden die Ereignisse des Placeboarms für die Auswertung der allgemeinen UE in 2 Populationen aufgeteilt: diejenigen Patientinnen, die sich nach der Entblindung der Studie für den Therapiewechsel zu Letrozol entschieden hatten (etwa 60 % der randomisierten Patientinnen des Placeboarms), sowie diejenigen Patientinnen, die sich dagegen entschieden

hatten und mit Standard Care weiterbehandelt wurden (ca. 40 % der randomisierten Patientinnen des Placeboarms). In die Auswertung über den Gesamtzeitraum beider Gruppen gingen sowohl Ereignisse vor als auch nach der Entblindung ein. Dabei wurde nicht dokumentiert, wie viele Ereignisse ausschließlich vor der Entblindung (Absetzen der Placebobehandlung) aufgetreten sind. Damit war der Vergleich von Letrozol gegenüber Placebo (bis zum Zeitpunkt des Therapiewechsels) nicht möglich.

Die Auswertungen über den gesamten Beobachtungszeitraum konnten ebenfalls nicht bewertet werden, da sich nach dem Switchzeitpunkt ein relevanter Anteil (etwa 60 %) der Patientinnen für einen Wechsel zur Letrozoltherapie entschied. Sofern sich in diesem erweiterten Beobachtungszeitraum Effekte zeigen, können diese nicht verlässlich auf den Unterschied zwischen einer Letrozol- und einer reinen Placebobehandlung zurückgeführt werden.

5.2.4.2.4.2 Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen

In Tabelle 114 sind die Ergebnisse zu den allgemeinen Nebenwirkungen dargestellt.

Schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4)

Verwertbare Daten lagen ausschließlich für den Datenschnitt 09.10.2003 vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren Ereignis.

Hieraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren beziehungsweise höheren Schaden von einer erweiterten Therapie mit Letrozol im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der schweren UE.

SUE

Die Ergebnisse zu den SUE wurden zu dem Datenschnitt 09.10.2003 nicht berichtet.

Abbruch wegen UE

Verwertbare Daten lagen ausschließlich für den Datenschnitt 09.10.2003 vor. Hinsichtlich des Endpunkts Abbruch wegen UE zeigte sich, dass in der Letrozolgruppe statistisch signifikant mehr Patientinnen ihre Behandlung aufgrund eines UE abgebrochen hatten als in der Placebogruppe.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE ein Hinweis auf einen höheren Schaden von einer erweiterten Therapie mit Letrozol im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 114: Ergebnisse zu UE, UE CTCAE-Grad 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Vergleich Studie Datenschnitt Gruppe	N[a]	Patientinnen mit mindestens einem UE n (%)	Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 3 n (%)	Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 4 n (%)	Patientinnen mit mindestens einem SUE n (%)	Abbruch wegen UE n (%)
Letrozol vs. Placebo						
MA 17						
Datenschnitt 09.10. 2003						
Letrozol	2563	2232 (87,1)[b]		419 (16,3)[b, c]	k. A.	127 (4,9)
Placebo	2573	2174 (84,5)[b]		389 (15,1)[b, c]	k. A.	95 (3,7)
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		-		1,10 [0,94; 1,28][d]; 0,235[e]	-	1,36 [1,04; 1,78][d]; 0,019
Datenschnitt 14.06.2008						
Letrozol	*2567*	*2429 (94,6)*		*672 (26,2)*[c]	*14 (0,5)*[f]	*157 (6,1)*
Placebo	*2577*	k. A.		k. A.	k. A.	k. A.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Daten entstammen der Publikation [222] und beinhalten keine Ergebnisse für den Zeitraum von Februar bis Oktober 2003. Der Grund hierfür ist unklar.
c: Es waren nur zusammengefasste Angaben zu den CTCAE-Graden 3 und 4 verfügbar.
d: OR, eigene Berechnung, asymptotisch
e: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test
f: SUE mit Todesfolge sind hierin enthalten.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

5.2.4.2.4.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für den Datenschnitt 09.10.2003 lag für die Studie MA 17 keine Subgruppenanalyse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren vor.

Für den Datenschnitt 14.06.2008 lagen Subgruppenanalysen hinsichtlich eines potenziellen Effektmodifikators Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) vor. Die Ergebnisse konnten allerdings für die Bewertung nicht herangezogen werden, da keine verwertbaren Daten für die betreffenden Endpunkte vorlagen (siehe Abschnitt 5.2.4.2.4.1).

5.2.4.2.5 Spezifische Nebenwirkungen: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, allgemeine thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen

Die patientenrelevanten spezifischen Nebenwirkungen wurden anhand von Frakturen (als UE dokumentiert, siehe Abschnitt 4.1.3), Neoplasien, zerebrovaskulären, kardiovaskulären, thromboembolischen Ereignissen (jeweils als SUE dokumentiert) und endokrinen Nebenwirkungen untersucht.

5.2.4.2.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen

Tabelle 115 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den spezifischen Nebenwirkungen (Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen) bezogen auf die für die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Tabelle 115: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (früher Brustkrebs): spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst) – erweiterte Therapie

Vergleich **Studie** **Endpunkt** **Datenschnitt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Letrozol vs. Placebo						
MA 17						
Frakturen (UE)						
Datenschnitt 09.10.2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Datenschnitt 14.06.2008						
- Ereignisse während der Behandlung	Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar					
- Ereignisse während der gesamten Beobachtungszeit	keine verwertbaren Daten[a]					
Neoplasien (SUE)						
Datenschnitt 09.10.2003	Endpunkt wird nicht berichtet					
Datenschnitt 14.06.2008	keine verwertbaren Daten[a]					
zerebrovaskuläre Ereignisse (SUE)						
Datenschnitt 09.10.2003	Endpunkt wird nicht berichtet					
Datenschnitt 14.06.2008	keine verwertbaren Daten[a]					
kardiovaskuläre Ereignisse (SUE)						
Datenschnitt 09.10.2003	Endpunkt wird nicht berichtet					
Datenschnitt 14.06.2008	keine verwertbaren Daten[a]					
thromboembolische Ereignisse (SUE)						
Datenschnitt 09.10.2003	Endpunkt wird nicht berichtet					
Datenschnitt 14.06.2008	keine verwertbaren Daten[a]					
endokrine Nebenwirkungen	Endpunkt wird nicht berichtet					

a: Es liegen keine geeigneten Auswertungen vor, die einen Vergleich von Letrozol mit Placebo erlauben
ITT: Intention to treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Bei den Ergebnissen zu Frakturen zum Datenschnitt 09.10.2003 wurde von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Zum späteren Datenschnitt 14.06.2008 konnten die

Ergebnisse zu Frakturen (naive Proportionen), die während der Studienbehandlung auftraten, aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauer in den Studiengruppen (siehe Tabelle 105) nur qualitativ interpretiert werden.

Die Ergebnisse für die Frakturen, die während der gesamten Beobachtungszeit dokumentiert wurden, wurden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Für den Placeboarm lagen hierfür 2 unterschiedliche Auswertungen vor: In die erste Auswertung gingen die Ergebnisse aller Patientinnen des Placeboarms bis zur Entblindung sowie die Ergebnisse des Teils der randomisierten Patentinnen, die sich nach der Entblindung nicht für den Wechsel zu Letrozol entschieden hatten, ein. In die zweite Auswertung gingen ausschließlich die Ereignisse des Teils der randomisierten Patientinnen des Placeboarms ein, die sich nach der Entblindung für einen Wechsel zu Letrozol entschieden hatten. Der Anteil der Patientinnen des Placeboarms mit mindestens einem Ereignis während der gesamten Beobachtungszeit war anhand dieser Daten wegen möglicher Doppelzählungen nicht berechenbar.

Ebenso konnten die im Studienbericht zusätzlich vorhandenen Angaben zur Zeit bis zum Ereignis wegen fehlender Angaben zur Varianz nicht zur Bewertung des Behandlungseffekts herangezogen werden.

Die Ergebnisse zu weiteren untersuchten Endpunkten (Neoplasien, kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und thromboembolische Ereignisse) lagen zum Datenschnitt 09.10.2003 nicht vor. Die Ergebnisse dieser in der Analyse des Datenschnitts 14.06.2008 untersuchten Endpunkte konnten für die Bewertung nicht herangezogen werden. Für die Auswertung dieser Endpunkte wurden die Ereignisse des Placeboarms in 2 Populationen aufgeteilt: diejenigen Patientinnen, die sich nach der Entblindung der Studie für den Therapiewechsel zu Letrozol entschieden hatten (etwa 60 % der randomisierten Patientinnen des Placeboarms), sowie diejenigen Patientinnen, die sich dagegen entschieden hatten und mit Standard Care weiterbehandelt wurden (ca. 40 % der randomisierten Patientinnen des Placeboarms). In die Auswertung beider Gruppen gingen sowohl Ereignisse vor als auch nach der Entblindung ein. Dabei wurde nicht dokumentiert, wie viele Ereignisse ausschließlich vor der Entblindung (Absetzen der Placebobehandlung) aufgetreten sind. Damit war der Vergleich von Letrozol gegenüber Placebo nicht möglich.

Endokrine Nebenwirkungen wurden in der Studie MA 17 nicht erhoben. Daher entfiel die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

5.2.4.2.5.2 Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen

In Tabelle 116 und Tabelle 117 sind die Ergebnisse zu den spezifischen Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 116: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Vergleich Studie Datenschnitt Gruppe	N[a]	UE Frakturen n (%)		SUE Neoplasien n (%)	SUE zerebrovaskuläre Ereignisse n (%)	SUE kardiovaskuläre Ereignisse n (%)	SUE thromboembolische Ereignisse n (%)
Letrozol vs. Placebo							
MA 17							
Datenschnitt 09.10.2003							
Letrozol	2572	137 (5,3)[b]		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	2577	119 (4,6)[b]		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		1,16 [0,90; 1,50][c]; 0,25		-	-	-	-
Datenschnitt 14.06.2008		während der Behandlung	während der gesamten Beobachtungszeit				
Letrozol	*2567*	*266 (10,4)*[b]	*341 (13,3)*[b]	*2 (< 0,1)*[d]	*3 (0,1)*[e]	*4 (0,2)*[f]	*3 (0,1)*[g]
Placebo	*2577*	*149 (5,8)*[b, h]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert:		1,88 [1,53; 2,32][c]; < 0,001[i]	-	-	-	-	-

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: alle als unerwünschte Ereignisse berichtete Frakturen (Kodierung nach MedDRA)
c: OR, eigene Berechnung, asymptotisch
d: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, MedDRA SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“
e: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“
f: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, MedDRA SOC „Herzerkrankungen“
g: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, MedDRA SOC „Gefäßerkrankungen“
h: ohne Berücksichtigung des Zeitraums nach Entblindung der Studie
i: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test

k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; OR: Odds Ratio; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Tabelle 117: Ergebnisse zu spezifischen UE: endokrine Nebenwirkungen (Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES) (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Vergleich Studie Endpunktkategorie Instrument Skalen Gruppe	N[a]	Wert bei Studienbeginn MW (SD)	Wert zum Studienende MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn[b] (SE)	Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert
Letrozol vs. Placebo					
MA 17			Endpunkt wurde nicht berichtet		

a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Positive Änderungen bedeuten Verbesserung.
FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Subscale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus

Frakturen

Zum Datenschnitt 09.10.2003 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Anteils der Patientinnen mit mindestens einer Fraktur.

Bei der qualitativen Betrachtung der Ergebnisse zu den Frakturen, die während der Studienbehandlung dokumentiert wurden, zeigte sich zum Datenschnitt 14.06.2008 ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Letrozol im Vergleich zu Placebo. Unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung (zuungunsten von Letrozol) kann nicht ausgeschlossen werden, dass der statistisch signifikante Effekt zuungunsten von Letrozol bei Auflösung der Verzerrung trotzdem bestehen bleiben würde. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Unterschiede aufgrund der Verzerrung zustande kommen. Aus dieser Datenkonstellation ergibt sich hinsichtlich der Frakturen, die während der Behandlung auftraten, kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Letrozol (erweiterte Therapie) im Vergleich zu Placebo.

Ein höherer Schaden von Letrozol ist für den Endpunkt Frakturen insgesamt nicht ausgeschlossen.

Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse wurden zu dem Datenschnitt 09.10.2003 nicht berichtet.

Hieraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen geringeren bzw. höheren Schaden von einer erweiterten Therapie mit Letrozol im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Neoplasien, zerebrovaskulären, kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignisse.

Endokrine Nebenwirkungen wurden in dieser Studie nicht erhoben.

5.2.4.2.5.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition in Abschnitt 4.4.4 dargestellt und bewertet.

Für die Studie MA 17 lagen für den Endpunkt Frakturen relevante Subgruppenanalysen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren ausschließlich für den Datenschnitt 14.06.2008 vor. Dabei wurden folgende Effektmodifikatoren untersucht: Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) und adjuvante Chemotherapie (ja vs. keine).

Für den vorliegenden Bericht wurden die Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests selbst berechnet und zeigten für das Merkmal Alter einen p-Wert von 0,082 und für das Merkmal Chemotherapie einen p-Wert von 0,255. Damit lag ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte bei jüngeren und älteren Patientinnen vor und kein Beleg für unterschiedliche Effekte bei Patientinnen, die zuvor eine Chemotherapie erhielten oder nicht.

Tabelle 118 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Frakturen bei jüngeren und älteren Patientinnen.

Tabelle 118: Ergebnisse zu den Subgruppen: Endpunkt UE Frakturen (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Vergleich **Studie** **Merkmal** **Datenschnitt** **Subgruppe** **Intervention**	**N**[a]	**Rate** **n (%)**	**Gruppenunterschied** **[95 %-KI]**
Letrozol vs. Placebo			
MA 17			
Alter			
Datenschnitt 14.06.2008			
Während der Behandlung		Interaktion:	0,082[b]
< 65 Jahre			
Letrozol	*1476*	*142 (9,6)*	2,24[d] [1,67; 3,01]
Placebo[c]	*1545*	*70 (4,5)*	
≥ 65 Jahre			
Letrozol	*1091*	*124 (11,4)*	1,55[d] [1,15; 2,08]
Placebo[c]	*1032*	79 (7,7)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.
a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: eigene Berechnung
c: ohne Berücksichtigung des Zeitraums nach Entblindung der Studie
d: Odds Ratio, eigene Berechnung, asymptotisch
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; vs.: versus

Bei der qualitativen Betrachtung der Ergebnisse zu den Frakturen, die während der Studienbehandlung dokumentiert wurden, zeigte sich sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Frauen ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Letrozol im Vergleich zu Placebo. Es zeigte sich bei den Ergebnissen dieser Subgruppeanalyse ein konsistentes Bild mit den Ergebnissen zum Endpunkt in der Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 5.2.4.2.1.2). Es ergeben sich daher für die jüngeren und älteren Patientinnen keine abweichenden Aussagen hinsichtlich des Endpunkts Frakturen.

5.2.4.3 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 119 fasst zusammen, welche Studien für die Bewertung der erweiterten Therapiestrategie vorlagen sowie die Anzahl der jeweils untersuchten Patientinnen.

Tabelle 119: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Studien und zur Anzahl eingeschlossener Patientinnen (früher Brustkrebs) – erweiterte Therapie

Vergleich	Anzahl der Studien	Anzahl der publizierten Studien	Anzahl der Patientinnen
Letrozol vs. Placebo	1 (MA 17)	1	5170[a]
a: Anzahl der Patientinnen, die an dem Subprotokoll zur Lebensqualität teilgenommen haben, n = 3618			

Tabelle 120 fasst die Beleglage für die Aromatasehemmer in der erweiterten Therapie des frühen Mammakarzinoms zusammen. Dabei ist angegeben, für welche patientenrelevanten Endpunkte Daten vorlagen.

Tabelle 120: Zusammenfassung der Beleglage für die erweiterte Therapie (früher Brustkrebs)

Vergleich	Allgemeine Nebenwirkungen					Spezifische Nebenwirkungen						
	Gesamtüberleben	Morbidität: DFS	Morbidität: Symptomatik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schwere UE (CTCAE-Grad 3)	Schwere UE (CTCAE-Grad 4)	SUE	Abbruch wegen UE	Frakturen	Neoplasien	Zerebrovaskuläre Ereignisse	Kardiovaskuläre Ereignisse	Thromboembolische Ereignisse	Endokrine Nebenwirkungen
Letrozol vs. Placebo	⇔	⇗	-	-	⇔[a]		-	⇓	⇔[b]	-	-	-	-	-

⇗: Anhaltspunkt für einen Nutzen
⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis
⇓: Hinweis auf einen geringeren Nutzen / höheren Schaden
-: Daten nicht berichtet oder nicht verwertbar, daher kein Anhaltspunkt für einen Nutzen
a: gemeinsame Auswertung der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)
b: Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kontrolle, allerdings maßgeblich verzerrter Effekt. Die Ergebnisse sind nur qualitativ interpretierbar. Ein höherer Schaden von Letrozol ist nicht ausgeschlossen.
AI: Aromataseinhibitor; Ana: Anastrozol; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DFS: krankheitsfreies Überleben; Exe: Exemestan; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tam: Tamoxifen; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

5.2.5 Neoadjuvante Therapie

Für die neoadjuvante Therapie wurden keine relevanten Studien identifiziert. Daher liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer neoadjuvanten Therapie mit Letrozol vor.

5.3 Fortgeschrittenes Stadium

5.3.1 Erstlinientherapie

5.3.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.3.1.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Studiendesign

In Tabelle 121 und Tabelle 122 sind die Angaben zum Studiendesign der Studien dargestellt, die zur Untersuchung von Aromatasehemmern in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Brustkrebses eingeschlossen wurden.

Tabelle 121: Eingeschlossene Studien – Übersicht (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[a]
Anastrozol vs. Tamoxifen					
1033IL/0030	*RCT, doppelblind, double-dummy, parallel* *1. Anastrozol 1 mg/Tag* *2. Tamoxifen 20 mg/Tag*	*keine zeitlich definierte Studiendauer. Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch* *Nachbeobachtung für den Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Tod*	*Gesamtzahl: 353* *1. N = 171* *2. N = 182*	*97 Zentren in Nordamerika* *02/1996 bis 07/1998 (Zeitraum der Randomisierung)*[b]	***Primäre:** Zeit bis zur Progression, objektive Ansprechrate, bestes objektives Ansprechen* ***Sekundäre:** Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse, Symptomatik (Schmerzen)*
Milla-Santos 2003	RCT, parallel, Verblindung unklar[c] 1. Anastrozol 1 mg/Tag 2. Tamoxifen 40 mg/Tag	Studiendauer wird nicht beschrieben. Behandlung bis zur Progression oder intolerabler Toxizität Nachbeobachtung: k. A.	Gesamtzahl: 238 1. N = 121 2. N = 117	1 Zentrum in Spanien 05/1997 bis 12/1999 (Zeitraum der Randomisierung)[b]	**Primäre:** Ansprechrate, Zeit bis zur Progression, Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse **Sekundäre:** nicht genannt
TARGET	*RCT, doppelblind, double-dummy, parallel*[d] *1. Anastrozol 1 mg/Tag* *2. Tamoxifen 20 mg/Tag*	*keine zeitlich definierte Studiendauer. Behandlung bis zur Progression oder bis Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch* *Nachbeobachtung für den Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Tod*	*Gesamtzahl: 668* *1. N = 340* *2. N = 328* *Davon relevante Teilpopulation (Patientinnen mit einem positiven Hormonrzeptorstatus):* *1. n = 154* *2. n = 144*	*83 Zentren weltweit: Australien, Europa, Lateinamerika, Neuseeland, Südafrika* *08/1995 bis 07/1998 (Zeitraum der Randomisierung)*[b]	***Primäre:** Zeit bis zur Progression, objektive Ansprechrate, unerwünschte Ereignisse*[e] ***Sekundäre:** Gesamtüberleben*

(Fortsetzung)

Tabelle 121: Eingeschlossene Studien – Übersicht (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[a]
TARGET-Japan	*RCT, doppelblind, double-dummy, parallel* *1. Anastrozol 1 mg/Tag* *2. Tamoxifen 20 mg/Tag*	*keine zeitlich definierte Studiendauer. Behandlung bis zur Progression oder bis zum Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch* *Nachbeobachtung für den Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Tod*	*Gesamtzahl: 31* *1. N = 11* *2. N = 20* ▪ *Davon relevante Teilpopulation (Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus):* ▪ *1. n = 7* ▪ *2. n = 17*	*11 Zentren in Japan* *04/1998 bis 12/1998* *(Zeitraum der Randomisierung)*[b]	***Primäre:*** *Zeit bis zur Progression, objektive Ansprechrate, unerwünschte Ereignisse*[f] ***Sekundäre:*** *Gesamtüberleben*
Exemestan vs. Tamoxifen					
EORTC-10951[g] Phase II	*RCT, open-label, parallel* *1. Exemestan 25 mg/Tag* *2. Tamoxifen 20 mg/Tag*	*keine zeitlich definierte Studiendauer. Behandlung mindestens 8 Wochen, bis zur Progression oder bis zum Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch* *Nachbeobachtung: alle 12 Wochen nach dem Abschluss derBehandlung*	*Gesamtzahl:122* 1. N = 62 2. N = 60	*13 Zentren in 6 Ländern/Europa* *10/1996 bis 05/1999 (Zeitraum der Randomisierung)*	***Primäre:*** *objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zur Progression* ***Sekundäre:*** *unerwünschte Ereignisse*
Phase II-III			*Gesamtzahl:382*[h] 1. N = 190 2. N = 192 ▪ *davon relevante Teilpopulation (Patientinnen mit einer Vorbehandlung mit Antiöstrogenen):* ▪ *1. n = 38* ▪ *2. n = 37*	*81 Zentren in 25 Ländern* *10/1996 bis 12/2002 (Zeitraum der Randomisierung)* *Studie abgeschlossen*	***Primäre:*** *progressionsfreies Überleben* ***Sekundäre:*** *Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 121: Eingeschlossene Studien – Übersicht (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[a]
Anastrozol vs. Fulvestrant					
FIRST	*RCT, doppelblind, double-dummy, parallel* *1. Anastrozol 1 mg/Tag* *2. Fulvestrant 500 mg intramuskulär an Tag 0, 14, 28 und jeweils 28 Tage später*	*keine zeitlich definierte Studiendauer* *Behandlung bis zur Progression oder bis zum Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch* *Nachbeobachtung:12 Monate nach dem Abbruch der Behandlung der letzten Patientin*	*Gesamtzahl: 205* *1. N = 103* *2. N = 102* ▪ *davon relevante Teilpopulation (Patientinnen mit einer Vorbehandlung mit Antiöstrogenen):* ▪ *1. n = 23* ▪ *2. n = 29*	*62 Zentren in Amerika und Europa* *02/2006 bis 07/2007 (Zeitraum der Randomisierung)* *Studie laufend*	***Primäre:*** *Tumoransprechen* ***Sekundäre:*** *unerwünschte Ereignisse*
Letrozol vs. Tamoxifen					
FEM345C P012	*RCT, doppelblind[i], double-dummy, parallel* *1. Letrozol 0,5 mg/Tag[j]* *2. Letrozol 2,5 mg/Tag* *3. Tamoxifen 30 mg/Tag*	*keine zeitlich definierte Studiendauer* *Behandlung bis zur Progression oder bis zum Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch* *Nachbeobachtung: k. A.*	*Gesamtzahl: 32* *1. N = 10* *2. N = 12* *3. N = 10*	*4 Zentren in Italien* *06/1995 bis 06/1998* *Studie abgeschlossen*	***Primäre:*** *Tumoransprechen* ***Sekundäre:*** *unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 121: Eingeschlossene Studien – Übersicht (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[a]
P025	*RCT, doppelblind, double-dummy, Cross-over*[k] *1. Letrozol 2,5 mg/Tag* *2. Tamoxifen 20 mg/Tag* *3. Kombinationsarm: Letrozol 2,5 mg/Tag + Tamoxifen 20 mg/Tag*[l]	*Kernphase und Extensionsphase:* *Behandlung jeweils bis zur Progression oder bis zum Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch* *Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben bis zum Zeitpunkt der Auswertung der Extensionsphase*	*Gesamtzahl: 939* *1. N = 458* *2. N = 458* *3. N = 23*	*201 Zentren in 29 Ländern* *11/1996 – 11/2001* *Studie abgeschlossen*	***Primäre:*** *Zeit bis zur Progression* ***Sekundäre:*** *Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.

a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.
b: Angaben entsprechen dem Randomisierungszeitraum, keine Daten zum Studienende vorhanden.
c: Die Verblindung wird in der Publikation nicht beschrieben.
d: Gemäß den Angaben im Amendment 1 zum Protokoll (12/1995), das ausschließlich in der Schweiz eingeführt wurde, wurde den Patientinnen beider Behandlungsarme, die eine Krankheitsprogression hatten, die Möglichkeit zum Cross-over gegeben. Diese Option nahmen 19 Patientinnen der Anastrozolgruppe und 18 Patientinnen der Tamoxifengruppe in Anspruch.
e: in den Studienunterlagen als Verträglichkeit benannt
f: in den Studienunterlagen als Sicherheit benannt
g: Nach der Zwischenauswertung der Phase-II-Studie wurde die Studie in die Phase III erweitert.
h: 122 Patientinnen wurden während der Phase II eingeschlossen.
i: Dies gilt während der Hauptstudienphase (9 Monate nach dem Einschluss der letzten Patientin). Die Extensionsphase war nicht verblindet.
j: Dieser Studienarm ist aufgrund der nicht zugelassenen Dosierung von Letrozol nicht relevant für die Bewertung.
k: Nach dem Abbruch der Studienbehandlung konnten Patientinnen beider Gruppen, die für eine weitere endokrine Therapie geeignet waren, ihre Studienmedikation wechseln (Cross-over). Die Patientinnen wurden in der Extensionsphase weiterbeobachtet. Die Behandlung in beiden Studienphasen blieb bis 11/2001 verblindet.
l: Laut Angaben des Amendments 1 zum Protokoll (04/1997) wurde der Kombinationsarm früh im Studienverlauf eingestellt. Die Ergebnisse dieses Arms werden für den Bericht nicht herangezogen und in dem Bericht nicht weiter dargestellt.

k. A.: keine Angabe; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl Patientinnen; RCT: randomisierte klinische Studie; vs.: versus

Tabelle 122: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien – Übersicht (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie

Vergleich Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Anastrozol vs. Tamoxifen		
1033IL/0030	▪ *Alter/postmenopausaler Status:* ▫ *≥ 50 Jahre, 12 Monate menstruationsfrei oder FSH im postmenopausalen Bereich* ▫ *< 50 Jahre, FSH im postmenopausalen Bereich* ▫ *Frauen nach bilateraler Oophorektomie* ▪ *Diagnose: lokal fortgeschrittenes (keine Operation oder Radiotherapie geplant) oder metastasiertes Mammakarzinom* ▪ *Hormonrezeptorstatus: ER+ und / oder PgR+ (HR-Status des primären Tumors wurde akzeptiert, sofern kein aktueller HR-Status des rezidivierenden Tumors verfügbar)* ▪ *Vorbehandlung: ggf. adj. Hormontherapie, ggf. adj. Chemotherapie, keine systemische Therapie für das fortgeschrittene Stadium* ▪ *Rezidivfreie Zeit: ≥ 12 Monate nach adj. Hormontherapie oder ≥ 6 Monate nach adj. Chemotherapie* ▪ *Performance-Status: WHO 0–2*	▪ *Diagnose: lebensbedrohliche viszerale Erkrankung* ▪ *Lebenserwartung: < 3 Monate*
Milla-Santos 2003	▪ Alter/postmenopausaler Status: nicht definiert ▪ Diagnose: histopathologisch bestätigtes fortgeschrittenes Mammakarzinom ▪ Hormonrezeptorstatus: ER+ ▪ Vorbehandlung: ▫ keine Therapie für fortgeschrittenes Stadium ▫ keine adj. Hormontherapie ▪ Rezidivfreie Zeit: nicht definiert ▪ Performance-Status: ECOG 0–2	▪ Diagnose: Hirnmetastasen

(Fortsetzung)

Tabelle 122: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien – Übersicht (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
TARGET	▪ *Alter/postmenopausaler Status:* ▫ *≥ 50 Jahre, 12 Monate menstruationsfrei oder FSH im postmenopausalen Bereich* ▫ *< 50 Jahre, FSH im postmenopausalen Bereich* ▪ *Diagnose: lokal fortgeschrittenes (keine Operation oder Radiotherapie geplant) oder metastasiertes Mammakarzinom* ▪ *Hormonrezeptorstatus: ER+ und / oder PgR+ oder unbekannt*[c] ▪ *Vorbehandlung: ggf. adj. Chemotherapie oder Hormontherapie, keine systemische Therapie für das fortgeschrittene Stadium* ▪ *Rezidivfreie Zeit: ≥ 12 Monate nach adj. Hormontherapie* ▪ *Performance-Status: nicht definiert*	▪ *Diagnose: lebensbedrohliche viszerale Erkrankung* ▪ *Lebenserwartung: < 3 Monate*
TARGET-Japan	▪ *Alter/postmenopausaler Status:* ▫ *≥ 50 Jahre, 12 Monate menstruationsfrei oder FSH im postmenopausalen Bereich* ▫ *< 50 Jahre, FSH im postmenopausalen Bereich* ▪ *Diagnose: histologische Diagnose eines lokal fortgeschrittenen (keine Operation oder Radiotherapie geplant) oder metastasierenden Mammakarzinoms* ▪ *Hormonrezeptorstatus: ER+ und / oder PgR+ oder unbekannt (Status des primären Tumors akzeptiert, sofern kein HR-Status des rezidivierenden Tumors verfügbar)* ▪ *Vorbehandlung: ggf. adj. Chemotherapie oder Hormontherapie; keine AI-Therapie* ▪ *Rezidivfreie Zeit: ≥ 12 Monate nach Abschluss der adjuvanten Antiöstrogenbehandlung* ▪ *Performance-Status: nicht definiert*	▪ *Diagnose: lebensbedrohliche viszerale Erkrankung* ▪ *Lebenserwartung: < 3 Monate*

(Fortsetzung)

Tabelle 122: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien – Übersicht (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Exemestan vs. Tamoxifen		
EORTC-10951	▪ *Alter/postmenopausaler Status:* ▫ *natürliche Menopause > 1 Jahr nach letzter Menstruation* ▫ *radiotherapieinduzierte Oophorektomie > 1 Jahr nach letzter Menstruation* ▫ *chemotherapieinduzierte Menopause > 1 Jahr nach letzter Menstruation und FSH/LH/E2 im postmenopausalen Bereich* ▫ *LHRH-induzierte Amenorrhoe[d]* ▫ *operative Kastration* ▫ *< 56 Jahre, nach Hysterektomie mit 1–2 Ovarien oder tamoxifeninduzierter Amenorrhoe (Ende der Tamoxifen Behandlung ≥ 12 Monate) und FSH/LH im postmenopausalen Bereich und niedriger E2-Konzentration* ▪ *Diagnose: inoperables histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Mamma (metastasierendes oder lokal rezidivierend und nicht operabel)* ▪ *Hormonrezeptorstatus: ER+ und / oder PgR+* ▪ *Vorbehandlung:* ▫ *ggf. Chemotherapie, ggf. adj. Tamoxifen-Behandlung, ggf. Radiotherapie* ▫ *die Gabe eines Chemotherapieregimes für die metastasierte Erkrankung erlaubt* ▪ *Rezidivfreie Zeit:* ▫ *Patientinnen mit unbekanntem HR-Status: ≥ 2 Jahre nach adj. Behandlung* ▫ *Patientinnen mit positivem HR-Status: ≥ 6 Monate nach adj. Chemotherapie oder adj. Tamoxifen-Behandlung[e]* ▪ *Performance-Status: ECOG ≤ 2*	▪ *Diagnose: Hirnmetastasen, viszerale Erkrankung (> 1/3 eines Organs)* ▪ *Vorbehandlung: Hormontherapie für fortgeschrittenes Stadium*

(Fortsetzung)

Tabelle 122: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien – Übersicht (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Anastrozol vs. Fulvestrant		
FIRST	▪ *Alter/postmenopausaler Status:* ▫ *≥ 60 Jahre* ▫ *≥ 45 Jahre, Amenorrhoe ≥ 1 Jahr bei intaktem Uterus* ▫ *Frauen nach bilateraler Oophorektomie* ▫ *FSH und ER-Spiegel im postmenopausalen Bereich (bei Therapie mit einem LHRH-Analog Therapieabschluss > 4 Monate, keine Menstruation)* ▪ *Diagnose: histologisch oder zytologisch bestätigtes metastasierendes oder lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom (nicht kurativ behandelbar)* ▪ *Hormonrezeptorstatus: ER+ und / oder PgR+* ▪ *Vorbehandlung:* ▫ *ggf. neoadj./adj. Chemotherapie (beendet > 12 Monate vor Randomisierung)* ▫ *keine systemische Therapie für das fortgeschrittene Stadium* ▪ *rezidivfreie Zeit: nicht definiert* ▪ *Lebenserwartung: nicht definiert* ▪ *Performance-Status: WHO ≤ 2*	▪ *Diagnose: lebensbedrohliche viszerale Erkrankung oder Lungenmetastasen*
Letrozol vs. Tamoxifen		
FEM345C P012	▪ *Alter/postmenopausaler Status: postmenopausale Frauen, Kriterien nicht näher definiert* ▪ *Diagnose: histologisch oder zytologisch bestätigtes progredientes Mammakarzinom* ▪ *Hormonrezeptorstatus: nicht definiert* ▪ *Vorbehandlung:* ▫ *ggf. adj. Chemotherapie (≥ 1 Jahr)* ▫ *ggf. adj. Hormontherapie (≥ 2 Jahre)* ▪ *rezidivfreie Zeit: nicht definiert* ▪ *Lebenserwartung: ≥ 3 Monate* ▪ *Performance-Status: WHO 0–2*	▪ *Diagnose: Metastasen des zentralen Nervensystems, extensive Lebermetastasen, Lungenmetastasen* ▪ *Vorbehandlung: keine Bestrahlung des alleinigen Krankheitsbereiches*

(Fortsetzung)

Tabelle 122: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien – Übersicht (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
P025	▪ *Alter/postmenopausaler Status:* ▫ *≥ 18 Jahre* ▫ *keine spontane Menstruation ≥ 5 Jahre* ▫ *spontane Menstruation innerhalb der letzten 5 Jahre, aber Amenorrhoe ≥ 1 Jahr und FSH/LH im postmenopausalen Bereich* ▫ *bilaterale Oophorektomie* ▫ *radiotherapeutische Kastration und Amenorrhoe ≥ 3 Monate* ▪ *Diagnose:* ▫ *histologisch oder zytologisch bestätigtes metastasierendes Mammakarzinom oder lokoregionäres Rezidiv (keine Operation oder Radiotherapie möglich)* ▫ *Stadium IIIB (lokal fortgeschrittenes Mammakarzinom; entweder TNM: T4, N0–3, M0 oder T1–4, N3 und M0)*[f] ▪ *Hormonrezeptorstatus: ER+ und / oder PgR+ oder unbekannt* ▪ *Vorbehandlung: ggf. neoadj./adj. Chemotherapie, ggf. Radiotherapie (beendet ≥ 3 Monate)* ▪ *rezidivfreie Zeit: nicht definiert* ▪ *Performance-Status: Karnofsky Status ≥ 50 % (WHO 0–2)*	▪ *Diagnose: Hirnmetastasen, extensive Lebermetastasen*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.

a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, postmenopausaler Status, Angaben zur Diagnose (Tumortyp, Tumorstadium, spezifische Tumorcharakteristika wie Grading), Hormonrezeptorstatus, Beschreibung relevanter Vorbehandlungen, Performance-Status und besondere Charakteristika der Population.

b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, spezifische Angaben zur Diagnose, ausgeschlossene Vorbehandlungen des Mammakarzinoms, sofern sie sich nicht per se aus den Einschlusskriterien ergeben, und Lebenserwartung.

c: Protokoll Amendment 2 (07/1996): HR-Status des primären Tumors wurde akzeptiert, sofern kein aktueller HR-Status des rezidivierenden Tumors zur Verfügung stand.

d: Der Einschluss wurde nach der Einführung des Protokolls Amendment 1 (03/1997) erlaubt.

e: Protokoll Amendment 1 (03/1997): Eingeschlossen wurden Patientinnen ≥ 6 Monate nach adj. Chemo- oder adj. Tamoxifen-Therapie, zuvor 12 Monate.

f: Gemäß den Angaben des Protokolls Amendment 2 (11/1997)

adj.: adjuvant; AI: Aromatasehemmer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ER+: östrogenrezeptorpositiv; E2: Östradiol; FSH: follikelstimulierendes Hormon; LH: luteinisierendes Hormon; LHRH: luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon; neoadj.: neoadjuvant; PgR+: progesteronrezeptorpositiv; TNM: Klassifikation von malignen Tumoren; WHO: Weltgesundheitsorganisation; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Für den Vergleich von Anastrozol vs. Tamoxifen wurden folgende RCT identifiziert: 1033IL/0030, Milla-Santos 2003, TARGET und TARGET-Japan. Alle Studien – bis auf die Studie Milla-Santos 2003 – wurden multizentrisch durchgeführt. Die Studie Milla-Santos 2003 rekrutierte ausschließlich Patientinnen in einem spanischen Zentrum. Die Studie TARGET-Japan wurde ausschließlich in den Prüfzentren in Japan durchgeführt, die Studie 1033IL/0030 in nordamerikanischen Prüfzentren und die Studie TARGET weltweit. Die Behandlung in allen Studien bis auf die Studie Milla-Santos 2003 erfolgte verblindet. Für die Studie Milla-Santos 2003 waren zur Verblindung keine Angaben in der Publikation berichtet.

In die Studien 1033IL/0030, TARGET und TARGET-Japan wurden erwachsene Patientinnen in der Postmenopause mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom eingeschlossen, die für eine hormonelle Therapie geeignet waren. Die Bedingung für die Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Stadium war zusätzlich, dass bei ihnen keine Operation oder Radiotherapie geplant war. Eine vorherige adjuvante Hormon- beziehungsweise Chemotherapie war erlaubt, allerdings unter der Voraussetzung, dass das rezidivfreie Intervall zwischen einer Antiöstrogentherapie und dem Studienbeginn mindestens 12 Monate und (zusätzlich für die Studie 1033IL/0030) zwischen einer Chemotherapie und dem Studienbeginn mindestens 6 Monate betrug. Die Studie Milla-Santos 2003 schloss ausschließlich Frauen ein, deren Erkrankung in einem fortgeschrittenen Stadium war. Im Gegensatz zu den anderen Studien war eine vorherige adjuvante Hormontherapie nicht erlaubt.

Patientinnen der Studien 1033IL/0030, TARGET und TARGET-Japan mussten einen positiven Hormonrezeptorstatus (positiv für Östrogenrezeptor und / oder Progesteronrezeptor) oder einen unbekannten Hormonrezeptorstatus aufweisen. In die Studie Milla-Santos 2003 waren ausschließlich Patientinnen mit einem positiven Östrogenrezeptorstatus eingeschlossen.

In den Studien 1033IL/0030, TARGET und TARGET-Japan wurden Patientinnen in einem Verhältnis 1:1 in folgende Behandlungsgruppen randomisiert: Anastrozol 1 mg/Tag oder Tamoxifen 20 mg/Tag. Insgesamt wurden 353 Patientinnen in die Studie 1033IL/0030, 668 in die Studie TARGET und 31 Patientinnen in die Studie TARGET-Japan eingeschlossen. Die Randomisierung in den Studien TARGET und TARGET-Japan erfolgte stratifiziert nach folgenden Kriterien: Metastasen des Weichgewebes und / oder der Lunge (Stratum A) oder alle anderen Kombinationen (Stratum B). Die Randomisierung in der Studie 1033IL/0030 erfolgte nicht stratifiziert. In der Studie Milla-Santos 2003 waren insgesamt 238 Patientinnen randomisiert zugeteilt, allerdings zu einer Behandlung mit Anastrozol 1 mg/Tag oder Tamoxifen 40 mg/Tag. Die Randomisierung erfolgte ungefähr im Verhältnis 1:1 und war nicht stratifiziert.

Als primärer Endpunkt wurde in allen 4 Studien die Zeit bis zur Progression untersucht. Dieser Endpunkt ging aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz der in den Studien gewählten Operationalisierungen in die Nutzenbewertung nicht ein (siehe Abschnitt 5.3.1.2.2).

Untersuchte patientenrelevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse. In der Studie 1033IL/0030 wurden darüber hinaus Ergebnisse zur Symptomatik (Schmerzen) dokumentiert.

Die Behandlung erfolgte in allen Studien vergleichbar bis zur Krankheitsprogression, bis zum Tod oder für die Studien 1033IL/0030, TARGET und TARGET-Japan bis zum Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch beziehungsweise in der Studie Milla-Santos 2003 bis zur intolerablen Toxizität der Medikation. Die Studiendauer war nicht zeitlich definiert.

Die Daten aller Patientinnen flossen auch nach dem Abschluss der Therapie in die Auswertung des Gesamtüberlebens in den Studien 1033IL/0030, TARGET und TARGET-Japan ein. Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien 1033IL/0030, TARGET und TARGET-Japan bis 14 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation erhoben. Informationen zur Dauer der Endpunkterhebung gingen aus der Publikation zur Studie Milla-Santos 2003 nicht hervor.

Vergleich Exemestan vs. Tamoxifen

Für den Vergleich von Exemestan vs. Tamoxifen wurde eine potenziell relevante Studie identifiziert (Studie EORTC-10951). In dieser offenen multizentrischen Studie wurden postmenopausale Frauen mit einem inoperablen histologisch oder zytologisch bestätigten Adenokarzinom der Mamma untersucht, deren Erkrankung entweder metastasiert oder lokal fortgeschritten und inoperabel war. Die Patientinnen konnten vor dem Studieneinschluss eine Radiotherapie, adjuvante Chemotherapie oder eine adjuvante Therapie mit Tamoxifen erhalten haben, allerdings unter der Voraussetzung, dass sie seit dem Abschluss dieser Therapie mindestens 12 Monate (beziehungsweise 6 Monate laut Protokollamendment 1 vom 03/1997) rezidivfrei sind. Darüber hinaus war die Gabe eines Chemotherapieregimes für die metastasierte Erkrankung erlaubt.

Die Studie EORTC-10951 wurde zunächst als eine Phase-II-Studie initiiert. Nach den Ergebnissen einer geplanten Zwischenanalyse wurde die Studie in die Phase III erweitert und die Rekrutierung fortgeführt. Patientinnen beider Phasen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert einer offenen Behandlung mit Exemestan 25 mg/Tag oder Tamoxifen 20 mg/Tag zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach folgenden Faktoren: Zentrum, vorherige adjuvante Tamoxifentherapie, vorherige Chemotherapie für das metastasierte Stadium und das am meisten durch Metastasen betroffene Organ. Insgesamt schloss die Studie 382 Frauen ein, 122 davon während der Phase II.

Die Studie EORTC-10951 schloss zu einem Teil die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation der Patientinnen ein, die mit einem Antiöstrogen (Tamoxifen) vorbehandelt wurden und dabei während oder nach dieser Therapie einen Progress hatten (Zulassungsvoraussetzung von Exemestan [21]). Es geht allerdings aus den Studienunterlagen hervor, dass der Anteil der mit einem Antiöstrogen vorbehandelten Patientinnen bei 20 % in

der Exemestangruppe und bei 19,3 % in der Tamoxifengruppe lag. Die Ergebnisse zu in der Nutzenbewertung untersuchten Endpunkten für diese relevante Teilpopulation waren in den Studienunterlagen und Publikationen nicht berichtet. Eine Bewertung auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studie (bestehend aus Patientinnen mit und ohne Vorbehandlung mit Tamoxifen) ist nicht möglich: Es ist unklar, inwiefern die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte durch das betreffende Merkmal der Zulassung (Vorbehandlung mit Anti-östrogenen bzw. fehlende Vorbehandlung mit Antiöstrogenen) beeinflusst werden [6,265]. Aus den beschriebenen Gründen wird die Studie EORTC-10951 im vorliegenden Bericht nicht weiter dargestellt.

Vergleich Anastrozol vs. Fulvestrant

Für den Vergleich von Anastrozol vs. Fulvestrant wurde eine potenziell relevante Studie identifiziert, Studie FIRST. In diese multizentrische doppelblinde Studie wurden postmenopausale Frauen mit einem histologisch oder zytologisch bestätigten metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom eingeschlossen. Im Fall eines lokal fortgeschrittenen Stadiums musste ein nicht mehr kurativer Tumor vorliegen. In der Studie sollten ausschließlich Patientinnen ohne systemische Behandlung für das fortgeschrittene Stadium untersucht werden.

Insgesamt wurden 205 Patientinnen in einem Verhältnis 1:1 randomisiert in die Behandlung mit Anastrozol 1mg/Tag oder Fulvestrant 500 mg an den Tagen 0, 14, 28 und danach jeweils alle 28 Tage (intramuskuläre Gabe) zugeteilt.

Die Studie FIRST schloss zu einem Teil die für die Nutzenbewertung relevante Patienten-population der Patientinnen mit Antiöstrogen-Vorbehandlung ein (Zulassungsvoraussetzung von Fulvestrant [266]). Es geht aus den Studienunterlagen hervor, dass der Anteil dieser Patientinnen etwa 22 % in der Anastrozolgruppe und 28 % in der Fulvestrantgruppe betrug. Die Ergebnisse zu in der Nutzenbewertung untersuchten Endpunkten für diese relevante Teilpopulation waren in den Studienunterlagen nicht berichtet. Eine Bewertung auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studie (bestehend aus Patientinnen mit und ohne Vorbehandlung mit einem Antiöstrogen) ist nicht möglich: Es ist unklar, inwiefern die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte durch das betreffende Merkmal der Zulassung (Vorbehandlung mit Antiöstrogenen bzw. fehlende Vorbehandlung mit Antiöstrogenen) beeinflusst werden [6,265]. Aus den beschriebenen Gründen wird die Studie FIRST im vorliegenden Bericht nicht weiter dargestellt.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Für den Vergleich von Letrozol vs. Tamoxifen wurden 2 potenziell relevante multizentrische RCT identifiziert, Studie FEM345C P012 und P025. Die Studie FEM345C P012 wurde ausschließlich in Italien durchgeführt, die Studie P025 weltweit.

In die Studien eingeschlossen waren postmenopausale Frauen mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem Mammakarzinom. In der Studie P025 wurden zudem

Frauen untersucht, deren Krankheit lokal fortgeschritten war (Stadium IIIB AJCC), oder Frauen mit einem Rezidiv, das operativ oder strahlentherapeutisch nicht mehr behandelbar war. Bei den Patientinnen der Studie P025 musste für den Studieneinschluss entweder ein positiver Östrogen- und / oder Progesteronrezeptorstatus oder ein unbekannter Hormonrezeptorstatus vorliegen. Die Patientinnen sollten entweder keine Vorbehandlung oder maximal eine Chemotherapielinie für das fortgeschrittene Mammakarzinom erhalten haben. Der Anteil der letztgenannten Patientengruppe lag in der Studie bei etwa 10 %. Für die Studie FEM345C P012 waren die Anforderungen hinsichtlich des Hormonrezeptorstatus und der Vorbehandlung der Patientinnen in den Studienunterlagen nicht ausführlich berichtet.

Die Studie P025 war laut initialem Studiendesign als eine 3-armige Studie geplant. Insgesamt 939 Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1:1 stratifiziert nach Land randomisiert den folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt: Letrozol 2,5 mg/Tag, Tamoxifen 20 mg/Tag oder Kombination aus den beiden Wirkstoffen in gleichen Dosierungen. Sowohl die Patientinnen als auch die (Weiter-)Behandler waren bezüglich der zugewiesenen Behandlungsgruppe verblindet (Double-Dummy-Design). Gemäß den Angaben des Amendments 1 zum Studienprotokoll (04/1997) wurde der Kombinationsarm zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf (nach dem Einschluss von 23 Patientinnen) eingestellt. Dieser Arm wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen und nicht weiter dargestellt.

Die Studie FEM345C P012 wurde ebenfalls als eine 3-armige Studie durchgeführt. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1:1 stratifiziert nach Zentrum randomisiert den folgenden Gruppen zugeteilt: Letrozol 0,5 mg/Tag, Letrozol 2,5 mg/Tag oder Tamoxifen 30 mg/Tag. Der Behandlungsarm Letrozol 0,5 mg/Tag ist aufgrund der in Deutschland nicht zugelassenen Dosierung für die Bewertung nicht relevant. Untersuchte patientenrelevante Endpunkte waren unerwünschte Ereignisse. Die Studie wurde nach Einschluss von 32 Patientinnen frühzeitig beendet.

Die Ergebnisse der Studie FEM345C P012 sind insgesamt nicht interpretierbar. Maßgeblich dafür ist zum einen, dass zwischen den Studienarmen (gepoolte Letrozol-Gruppen und Tamoxifengruppe) drastische Unterschiede in der Behandlungsdauer (Median 15,3 vs. 3,0 Monate) bestanden. Zu dem für die Nutzenbewertung relevanten Letrozolarm lag keine Information zur Behandlungsdauer vor. Daher ist eine aussagekräftige Interpretation der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen nicht möglich. Zum anderen wird in den Studienunterlagen nicht berichtet, auf welcher Beobachtungsdauer die Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte beruhen. Die Studie wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen und nicht weiter dargestellt.

Die Behandlung in der Studie P025 bestand aus 2 Phasen: einer Kern- und einer Extensionsphase. Die Therapie in der Kernphase erfolgte bis zur Progression, zum Tod oder zum Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch. Nach der Progression bzw. dem Abbruch der Therapie in der Kernphase konnten die Patientinnen beider Gruppen, die für eine weitere endokrine Therapie geeignet

waren, auf die Behandlung mit der Medikation des anderen Studienarms wechseln (Cross-over). Die Weiterbeobachtung erfolgte in der Extensionsphase der Studie. Die Behandlung in beiden Studienphasen blieb bis zum Studienende (11/2001) verblindet.

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie P025 die Zeit bis zur Progression untersucht. Dieser Endpunkt ging aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz der in der Studie gewählten Operationalisierung nicht in die Nutzenbewertung ein (siehe Abschnitt 5.3.1.2.2). Untersuchte patientenrelevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse.

Die Erhebung und Auswertung der Daten erfolgte endpunktspezifisch. Die primäre Auswertung war geplant zum Ende der Kernphase (Core-Treatment-Analyse), ungefähr 14 Monate nach dem Einschluss der letzten Patientin und zu dem Zeitpunkt, an dem etwa 632 Fälle der Krankheitsprogression beobachtet wurden. Die finale Auswertung (Kern- und Extensionsphase) war vorgesehen zum Zeitpunkt 18 Monate nach der Core-Treatment-Analyse oder früher, falls alle Patientinnen ihre Cross-over-Behandlung abgebrochen hatten.

Die Angaben zum Gesamtüberleben wurden sowohl während der Kern- als auch während der Extensionsphase erhoben. In die erste Auswertung (Core-Treatment-Analyse) gingen dabei ausschließlich Angaben der Kernphase ein. In die finale Auswertung des Gesamtüberlebens flossen Angaben sowohl aus der Kern als auch aus der Extensionsphase ein.

Die Erhebung der Daten zu allen unerwünschten Ereignissen erfolgte während der beiden Studienphasen. Laut dem statistischen Analyseplan war allerdings eine getrennte Auswertung ausschließlich der Ergebnisse der Kernphase vordefiniert. Für die unerwünschten Ereignisse gingen dabei die Bobachtungsfälle während der Behandlung in die Auswertung ein, für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bis 6 Wochen nach dem Abschluss der Behandlung in der Kernphase.

Studienpopulationen

In Tabelle 123 bis Tabelle 125 sind die Angaben zum jeweils untersuchten Patientenkollektiv der eingeschlossenen Studien dargestellt. Tabelle 126 enthält eine Übersicht zu erlaubten und nicht erlaubten Behandlungen.

Tabelle 123: Charakterisierung der Studienpopulation (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Alter (Jahre) MW (SD)	Ethnie n (%)				ECOG n (%)			Therapie-abbrecher n (%)[b]
			Kaukasisch/Weiß	Asiatisch	Afro-amerikanisch	Andere	0	1	2	
Anastrozol vs. Tamoxifen										
1033IL/0030										
Anastrozol	*171*	*67 (11,8)*	*152 (88,9)*	*1 (0,6)[c]*	*8 (4,7)[d]*	*10 (5,8)[e]*	*72 (42,6)[f]*	*74 (43,8)[f]*	*22 (13,0)[f]*	*122 (71,8)[g]*
Tamoxifen	*182*	*67 (11,2)*	*160 (87,9)*	*1 (0,5)[c]*	*11 (6,0)[d]*	*10 (5,5)[e]*	*75 (41,2)[f]*	*80 (44,0)[f]*	*25 (13,7)[f]*	*142 (78,0)[g]*
Milla-Santos 2003										
Anastrozol	121	60[h] (56 – 77)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	98 (81,0[e])	14 (11,6[e])	9 (7,4[e])	k. A.
Tamoxifen	117	61[h] (55 – 77)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	91 (77,8[e])	16 (13,7[e])	10 (8,5[e])	k. A.
TARGET										
Anastrozol	*340*	*67 (11,0)*	*313 (92,1)*	*0 (0)[c]*	*3 (0,9)[d]*	*24 (7,1)[e]*	k. A.	k. A.	k. A.	*235 (69,9)[g]*
Tamoxifen	*328*	*66 (10,6)*	*297 (90,5)*	*2 (0,6)[c]*	*1 (0,3)[d]*	*28 (8,5)[e]*	k. A.	k. A.	k. A.	*241 (73,3)[g]*
TARGET-Japan										
Anastrozol	*11*	*65 (5,8)*	*0 (0)*	*11 (100)*	*0 (0)*	*0 (0)*	k. A.	k. A.	k. A.	*5 (45,5)*
Tamoxifen	*20*	*63 (9,1)*	*0 (0)*	*20 (100)*	*0 (0)*	*0 (0)*	k. A.	k. A.	k. A.	*12 (60,0)*
Letrozol vs. Tamoxifen										
P025										
Letrozol	*458*	*65 (10,1)*	*385 (85,0)*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*253 (55,8)[i]*	*k. A.[j]*	*k. A.[j]*	*338 (74)[k]*
Tamoxifen	*458*	*64 (10,5)*	*393 (86,6)*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*264 (58,1)[i]*	*k. A.[j]*	*k. A.[j]*	*384 (84)[k]*

(Fortsetzung)

Tabelle 123: Charakterisierung der Studienpopulation (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: In allen Studien betrug der jeweilige Anteil von Therapieabbrechern mit Progression der Erkrankung zwischen 77 % und 100 % bezogen auf die Gesamtzahl aller Therapieabbrecher (sofern diese berichtet wurde).
c: Asien/Oriental
d: Afro-Caribbean
e: eigene Berechnung
f: WHO-Performance-Status
g: Datenschnitt vom 10.03.1999
h: Mittelwert (Minimum, Maximum)
i: Karnofsky-Performance-Status ≥ 90 %
j: Der Median des Karnofsky-Performance-Status ist 90.
k: Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt vom 08.03.2000. Zum Zeitpunkt 14. 09. 2001 wurden 400 (88,3 %) vs. 426 (93,8 %) Abbrecher berichtet.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; SD: Standardabweichung; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Tabelle 124: Charakterisierung der Studienpopulation (fortgeschrittener Brustkrebs): Krankheitscharakteristika – Erstlinientherapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Krankheitsstatus zu Studienbeginn n (%)			Rezidiv-freie Zeit [Jahre], Median[b]	Lokalisation der Fernmetastasen n (%)	Vorbehandlung (adjuvante Therapie) n (%)				
		Fortge-schrittenes Stadium	Fortge-schritten nach Rezidiv	Anderes / unbe-kanntes Stadium			HT	CT	HT + CT	Keine	Unbe-kannt
Anastrozol vs. Tamoxifen											
1033IL/0030											
Anastrozol	*171*	*52 (30,4)*	*118 (69,0)*	*1 (0,6)*	*k. A.*	*Knochen: 112 (65,5)* *Lunge: 76 (44,4)* *Lymphknoten: 63 (36,8)* *Haut: 52 (30,4)* *Leber: 13 (7,6)* *Bauchraum ohne Leber: 7 (4,1)* *Nicht auswertbare Erkrankun[b]: 2 (1,2)* *Andere: 0 (0)*	*21 (12,3)*	*32 (18,7)*	*15 (8,8)*	*102 (59,6)*	*1 (0,6)*
Tamoxifen	*182*	*60 (33,0)*	*122 (67,0)*	*0 (0)*	*k. A.*	*Knochen: 98 (53,8)* *Lunge: 68 (37,4)* *Lymphknoten: 64 (35,2)* *Haut: 50 (27,5)* *Leber: 30 (16,5)* *Bauchraum ohne Leber: 8 (4,4)* *Nicht auswertbare Erkrankung[b]: 2 (1,1)* *Andere: 1 (0,5)*	*20 (11,0)*	*37 (20,3)*	*13 (7,1)*	*111 (61,0)*	*1 (0,5)*

(Fortsetzung)

Tabelle 124: Charakterisierung der Studienpopulation (fortgeschrittener Brustkrebs): Krankheitscharakteristika – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Krankheitsstatus zu Studienbeginn n (%)			Rezidiv-freie Zeit [Jahre], Median[b]	Lokalisation der Fernmetastasen n (%)	Vorbehandlung (adjuvante Therapie) n (%)				
		Fortge-schrittenes Stadium	Fortge-schritten nach Rezidiv	Anderes / unbe-kanntes Stadium			HT	CT	HT + CT	Keine	Unbe-kannt
Milla-Santos 2003											
Anastrozol	121	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Lunge: 57 (47,1[c]) Knochen: 46 (38,0[c]) Weichgewebe: 18 (14,9[c])	-[d]	51 (42,1)[e]	-[d]	k. A.	k. A.
Tamoxifen	117	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Lunge: 53 (45,3[c]) Knochen: 49 (41,9[c]) Weichgewebe: 15 (12,8[c])	-[d]	51 (43,6)[e]	-[d]	k. A.	k. A.
TARGET											
Anastrozol	*340*	*163 (47,9)*	*176 (51,8)*	*1 (0,3)*	**n (%)** *≤ 2 J: 19 (5,6)* *>2 J: 156 (45,9)* *Unbe-kannt: 1 (0,3)*	*Haut: 183 (53,8)* *Knochen: 156 (45,9)* *Lymphknoten: 145 (42,6)* *Lunge: 74 (21,8)* *Leber: 32 (9,4)* *Bauchraum: 10 (2,9)* *Nicht auswertbare Erkrankung[b]: 2 (0,6)* *Andere: 1 (0,3)*	*31 (9,1)*	*64 (18,8)*	*10 (2,9)*	*234 (68,8)*	*1 (0,3)*

(Fortsetzung)

Tabelle 124: Charakterisierung der Studienpopulation (fortgeschrittener Brustkrebs): Krankheitscharakteristika – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Krankheitsstatus zu Studienbeginn n (%)			Rezidiv-freie Zeit [Jahre], Median[b]	Lokalisation der Fernmetastasen n (%)	Vorbehandlung (adjuvante Therapie) n (%)				
		Fortge-schrittenes Stadium	Fortge-schritten nach Rezidiv	Anderes / unbe-kanntes Stadium			HT	CT	HT + CT	Keine	Unbe-kannt
Tamoxifen	*328*	*169 (51,5)*	*158 (48,2)*	*1 (0,3)*	**n (%)** *≤ 2 J: 16 (4,9)* *>2 J: 142 (43,3)* *Unbe-kannt: 0 (0)*	*Haut: 183 (55,8)* *Knochen: 158 (48,2)* *Lymphknoten: 148 (45,1)* *Lunge: 100 (30,5)* *Leber: 31 (9,5)* *Bauchraum: 5 (1,5)* *Andere: 2 (0,6)* *Nicht auswertbare Erkrankung: 0 (0)*	*20 (6,1)*	*62 (18,9)*	*15 (4,6)*	*231 (70,4)*	*0 (0)*
TARGET-Japan											
Anastrozol	*11*	*1 (9,1)*	*10 (90,9)*	*0 (0,0)*	**n (%)** *≤ 2 J: 1 (9,1)* *>2 J: 9 (81,8)*	*Lunge 6: (54,5)* *Haut 5: (45,5)* *Knochen 3: (37,3)* *Lymphknoten 4: (36,4)* *Leber 1: (9,1)*	*1 (9,1)*	*2 (18,2)*	*5 (45,5)*	*3 (27,3)*	*0 (0,0)*
Tamoxifen	*20*	*3 (15,0)*	*17 (85,0)*	*0 (0,0)*	**n (%)** *≤ 2 J: 1 (5,0)* *>2 J: 16 (80,0)*	*Lunge: 9 (45,0)* *Knochen: 8 (40,0)* *Lymphknoten: 7 (35,0)* *Haut: 3 (15,0)* *Leber: 2 (10,0)*	*3 (15,0)*	*4 (20,0)*	*5 (25,0)*	*8 (40,0)*	*0 (0,0)*

(Fortsetzung)

Tabelle 124: Charakterisierung der Studienpopulation (fortgeschrittener Brustkrebs): Krankheitscharakteristika – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Krankheitsstatus zu Studienbeginn n (%)			Rezidiv-freie Zeit [Jahre], Median[b]	Lokalisation der Fernmetastasen n (%)	Vorbehandlung (adjuvante Therapie) n (%)				
		Fortge-schrittenes Stadium	Fortge-schritten nach Rezidiv	Anderes / unbe-kanntes Stadium			HT	CT	HT + CT	Keine	Unbe-kannt
Letrozol vs. Tamoxifen											
P025											
Letrozol	*458*	*114 (25,2)*	*308 (68,0)[f]*	*31 (6,8)[g]*	*3,1*	*Weichgewebe: 113 (24,9)* *Knochen 145 (32,0)* *Leber 60 (13,2)* *Lunge 109 (24,1)*	*84 (18,5)[h]*	102 (22,5)[i]	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Tamoxifen	*458*	*111 (24,4)*	*309 (68,1)[f]*	*34 (7,5)[g]*	*3,4*	*Weichgewebe 115 (25,3)* *Knochen 131 (28,9)* *Leber 55 (12,1)* *Lunge 122 (26,9)*	*83 (18,3)[h]*	123 (27,1)[i]	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: keine Metastasen
c: eigene Berechnung
d: Vorherige adjuvante Hormontherapie war laut Einschlusskriterien der Studie nicht erlaubt.
e: gemeinsame Auswertung des Anteils der Patientinnen mit einer adjuvanten und neoadjuvanten Chemotherapie
f: fortgeschrittenes Stadium (IV) nach Rezidiv
g: lokal fortgeschrittenes Stadium
h: adjuvante Behandlung mit Antiöstrogenen
i: Es finden sich widersprüchliche Angaben zur adjuvanten Chemotherapie im Studienbericht: Letrozolarm 93 (20,5 %), Tamoxifenarm 105 (23,1 %). Darüber hinaus befinden sich im Studienbericht zusätzliche Angaben der Kategorie „adjuvante und / oder fortgeschrittene Chemotherapie“ – die Gesamtzahl der Patientinnen, die eine adjuvante Therapie erhalten haben, ist unklar.

CT: Chemotherapie; HT: Hormontherapie; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; vs.: versus

Tabelle 125: Charakterisierung der Studienpopulation: Hormonrezeptorstatus (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Hormonrezeptorstatus				HER2-Status positiv
		ER+ und PgR+	ER+ oder PgR+[b]	ER- und PgR-	Unbekannt	
		n %				
Anastrozol vs. Tamoxifen						
1033IL/0030						
Anastrozol	*171*	*109 (63,7)*	*42 (24,6)[c]*	*1 (0,6)*	*19 (11,1)*	*k. A.*
Tamoxifen	*182*	*121 (66,5)*	*41 (22,5)[c]*	*0 (0)*	*20 (11,0)*	
Milla-Santos 2003						
Anastrozol	121	121 (100)[d]		0 (0)	0 (0)	k. A.
Tamoxifen	117	117 (100)[d]		0 (0)	0 (0)	
TARGET						
Anastrozol	*340*	*80 (23,5)*	*74 (21,8)[c]*	*1 (0,3)*	*185 (54,4)*	*k. A.*
Tamoxifen	*328*	*85 (25,9)*	*59 (18,0)[c]*	*1 (0,3)*	*183 (55,8)*	
TARGET-Japan						
Anastrozol	*11*	*5 (45,5)*	*2 (18,2)[c]*	*0 (0)*	*4 (36,4)*	*k. A.*
Tamoxifen	*20*	*9 (45,0)*	*8 (40,0)[c]*	*0 (0)*	*3 (15,0)*	
Letrozol vs. Tamoxifen						
P025						
Letrozol	*458*	*174 (38,4)*	*120 (26,5)*	*4 (0,9)*	*155 (34,2)*	*k. A.*
Tamoxifen	*458*	*186 (41,0)*	*119 (26,2)*	*0 (0)*	*149 (32,8)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Schließt auch Patientinnen ein, bei denen einer der Status unbekannt ist.
c: eigene Berechnung
d: Das Vorliegen eines ER+-Status (≥ 30 fmol/mg) bei den Patientinnen war ein Einschlusskriterium der Studie.
ER+: östrogenrezeptorpositiv; HER2-Status: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; PgR+: progesteronrezeptorpositiv; vs.: versus

Tabelle 126: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie

Vergleich Studie Gruppe	Erlaubte Begleitbehandlungen	Nicht erlaubte Begleitbehandlungen
Anastrozol vs. Tamoxifen		
1033IL/0030		
Anastrozol Tamoxifen	*alle nicht ausgeschlossenen Begleitbehandlungen* *Explizit erlaubt waren Bisphosphonate[a] und Radiotherapie.*	*Arzneimittel mit Wirkung auf den Hormonstatus oder die ein Krankheitsrezidiv verhindern*
Milla-Santos 2003		
Anastrozol Tamoxifen	k. A.	k. A.
TARGET		
Anastrozol Tamoxifen	*alle nicht ausgeschlossenen Begleitbehandlungen* *Explizit erlaubt waren Bisphosphonate[b] und Radiotherapie (Knochenschmerzen.)*	*Arzneimittel mit Wirkung auf den Hormonstatus oder die ein Krankheitsrezidiv verhindern*
TARGET-Japan		
Anastrozol Tamoxifen	*alle nicht ausgeschlossenen Begleitbehandlungen* *Explizit erlaubt waren Behandlung mit Bisphosphonaten und Radiotherapie (Knochenschmerzen).*	*Arzneimittel mit Wirkung auf den Hormonstatus oder die ein Krankheitsrezidiv verhindern*
Letrozol vs. Tamoxifen		
P025		
Letrozol Tamoxifen	*palliative Radiotherapie (z. B. für Schmerzen); Bisphosphonate (Knochenmetastasen)*	*Arzneimittel, die ein Krankheitsrezidiv verhindern, Kortikosteroide (systemisch), Bisphosphonate (chronisch zur Behandlung einer Hyperkalzämie)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.
a: Protokoll Amendment 1 (07/1996)
b: Protokoll Amendment 3 (12/1997)
k. A.: keine Angabe; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Patientinnen in den Studien 1033IL/0030, TARGET und TARGET-Japan waren ungefähr 67 Jahre alt und damit etwas älter als Patientinnen der Studie Milla-Santos 2003 (im Mittel 60 Jahre). Bedingt durch die Einschlusskriterien bestanden zwischen den einzelnen Studien zum Teil wesentliche Unterschiede hinsichtlich des Hormonrezeptorstatus. In die Studie Milla-Santos 2003 wurden ausschließlich Frauen mit einem positiven Östrogenrezeptorstatus eingeschlossen. In der Studie 1033IL/0030 lag der Anteil der Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumor bei etwa 89 %, in der Studie TARGET bei ca. 45 % und in

der Studie TARGET-Japan bei ca. 77 %. Dies ergibt sich dadurch, dass in diesen 3 Studien auch der Einschluss von Patientinnen mit einem unbekannten Hormonrezeptorstatus möglich war. Die Anteile der Patientinnen mit einem unbekannten Hormonrezeptorstatus betrugen entsprechend 11 % (1033IL/0030), 55 % (TARGET) beziehungsweise 23 % (TARGET-Japan). In keinem Studienbericht lagen Angaben zum HER2-Status der Patientinnen vor.

Anhand der Studien 1033IL/0030 und Milla-Santos 2003 war eine Aussage zum Zusatznutzen auf Grundlage der Gesamtpopulation möglich, da der Anteil der relevanten Teilpopulation (hormonrezeptorpositive Frauen) über 80 % lag. Für die Studien TARGET und TARGET-Japan war für weniger als 80 % der randomisierten Patientinnen die gesicherte Aussage möglich, dass diese der relevanten Teilpopulation entsprechen. Beide Studien wurden dennoch auf Grundlage der Gesamtpopulation herangezogen. Es erscheint möglich, dass Patientinnen, deren Rezeptorstatus unbekannt war, hormonrezeptorpositiv waren. Darüber hinaus waren Patientinnen mit einem definitiv negativen Hormonrezeptorstatus nicht für den Studieneinschluss geeignet.

Bezüglich der Charakteristika der Krankheit und des Allgemeinzustands bestanden zwischen den Studien einige Unterschiede, die nachfolgend erläutert sind:

In die Studie TARGET-Japan waren im Vergleich zu anderen Studien wesentlich mehr Patientinnen eingeschlossen, deren Krankheit nach einem Rezidiv fortgeschritten war (ca. 90 %). Der entsprechende Anteil lag in der Studie 1033IL/0030 bei ca. 70 % und in der Studie TARGET bei etwa 50 %. Dabei waren in der Studie TARGET-Japan anteilig fast doppelt so viele Frauen eingeschlossen, deren rezidivfreie Zeit seit der letzten Behandlung mehr als 2 Jahre betrug (80 %) im Vergleich zur Studie TARGET (45 %). Entsprechende Angaben zur Studie 1033IL/0030 sowie zu Milla-Santos 2003 waren nicht berichtet.

Informationen zum ECOG-Performance-Status lagen ausschließlich in den Studien 1033IL/0030 und Milla-Santos 2003 vor: Patientinnen der Studie 1033IL/0030 waren danach in einem eher schlechteren Allgemeinzustand als Patientinnen der Studie Milla-Santos 2003 (ECOG-PS-0: 42 % der Patientinnen der Studie 1033IL/0030 vs. 79 % der Patientinnen der Studie Milla-Santos 2003; ECOG-PS-1: 44 % der Patientinnen der Studie 1033IL/0030 vs. ca. 13 % der Patientinnen der Studie Milla-Santos 2003).

Die Vorbehandlung war zwischen den Studien 1033IL/0030, TARGET und TARGET-Japan im Wesentlichen vergleichbar. In der Studie TARGET-Japan gab es allerdings mehr Patientinnen, die sowohl eine chemo- als auch eine hormontherapeutische adjuvante Behandlung erhalten haben. In der Studie Milla-Santos 2003 war eine vorherige adjuvante Hormontherapie nicht erlaubt, ca. 40 % der eingeschlossenen Patientinnen hatten zuvor eine Chemotherapie erhalten.

Die Anzahl der Patientinnen, die die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten, unterschied sich ebenso nicht bedeutsam zwischen den Therapiearmen der Studien 1033IL/0030, TARGET

und Milla-Santos 2003. In der Studie TARGET-Japan hatten im Vergleich zu den anderen 3 Studien allerdings etwas weniger Patientinnen als in den anderen Studien die Therapie abgebrochen, was vermutlich auf die kürzere Beobachtungsdauer in dieser Studie zurückzuführen ist. Anhand der Informationen in der Publikation Milla-Santos 2003 wurde kein maßgeblicher Grund für die Abbrüche identifiziert. Außerdem unterschied sich in der Studie TARGET-Japan die Anzahl der Patientinnen, die die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten (45,5 % in der Anastrozol- und 60,0 % in der Tamoxifengruppe), obwohl die Behandlungsdauer in beiden Gruppen vergleichbar war.

Hinsichtlich der Begleitbehandlungen bestanden in den 3 Studien 1033IL/0030, TARGET und TARGET-Japan keine bedeutsamen Einschränkungen. Eine palliative Radiotherapie gegen Knochenschmerzen und die Gabe von Biphosphonaten waren ausdrücklich erlaubt. In der Publikation Milla-Santos 2003 wurden entsprechende Angaben nicht berichtet.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Die Charakteristika der Patientinnen der Studie P025 waren zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen. Das mittlere Alter der Patientinnen betrug ca. 65 Jahre. Etwa 65 % der Frauen hatten einen positiven Hormonrezeptorstatus, der Anteil der Patientinnen mit einem unbekannten Status lag bei 33 %. Angaben zum HER2-Status der Patientinnen lagen im Studienbericht nicht vor. Es bestanden keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Vorbehandlung und wesentlicher Krankheitscharakteristika zwischen den Studienarmen. Fast 67 % der eingeschlossenen Frauen waren im fortgeschrittenen Stadium nach einem Rezidiv, etwa 7 % der Patientinnen hatten einen lokal fortgeschrittenen Tumor zu Studienbeginn. Die Anzahl der Patientinnen, die die initiale Studienmedikation abgebrochen hatten, unterschied sich zwischen den Therapiearmen (74 % in der Letrozolgruppe und 84 % in der Tamoxifengruppe), passend zu den unterschiedlich langen Behandlungsdauern (11 Monate im Letrozolarm und 6 Monate im Tamoxifenarm).

Hinsichtlich der Begleitbehandlungen bestanden in der Studie keine bedeutsamen Einschränkungen. Eine palliative Radiotherapie gegen Knochenschmerzen und die Gabe von Biphosphonaten waren ausdrücklich erlaubt.

Angaben zum Verlauf der eingeschlossenen Studien

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Für die Studien 1033IL/0030 und TARGET, die mit der vergleichbaren Studienplanung durchgeführt wurden, lagen Ergebnisse von 2 Datenschnitten vor: Datenschnitt vom 10.03.1999 und eine Update-Analyse, deren Durchführungszeitpunkt in den Publikationen nicht berichtet war. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden primär die Ergebnisse solcher Datenschnitte herangezogen, auf deren Basis aussagekräftigere Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden können. Dies ist für die beiden Studien 1033IL/0030 und TARGET die Update-Analyse, da diese einen längeren Beobachtungszeitraum ausweist. Die Bewertung anhand dieser Analyse war allerdings ausschließlich für den Endpunkt

Gesamtüberleben möglich. Die Ergebnisse aus dieser Analyse zu anderen untersuchten Endpunkten waren nicht verfügbar, sodass auf den Datenschnitt vom 10.03.1999 zurückgegriffen wurde.

Für die Studien TARGET-Japan und Milla-Santos 2003 lagen ausschließlich Auswertungen zu einem Zeitpunkt vor (Datenschnitt vom 28.06.1999 für die Studie TARGET-Japan und Datenschnitt vom 01.04.2001 für die Studie Milla-Santos 2003). Diese Analysen wurden – sofern verwertbare Daten vorlagen – für die Bewertung herangezogen.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Im Laufe der Studie P025 wurden wie oben beschrieben 2 Auswertungen durchgeführt.

Die primäre Auswertung war die Analyse der Kernphase auf Basis des Datenschnitts vom 08.03.2000. Die zweite und finale Auswertung war die Analyse der Kern- und Extensionsphase auf Basis des Datenschnitts vom 28.09.2001 (für den Endpunkt Gesamtüberleben) beziehungsweise vom 14.09.2001 (für alle anderen Endpunkte). Gemäß der Methodik des Berichts sollte der spätere Beobachtungszeitpunkt für die Bewertung herangezogen werden, da dieser in der Regel als aussagekräftiger für die Aussagen zum Nutzen/Zusatznutzen angesehen wird (siehe Abschnitt 4.4.1). Im vorliegenden Fall wiesen beide Auswertzeitpunkte für den Endpunkt Gesamtüberleben ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dabei konnte nicht beurteilt werden, welche Ergebnisse aussagekräftiger sind, sodass beide Datenschnitte dargestellt wurden. Die Bewertung der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen wurde anhand des Datenschnitts vom 14.09.2001 vorgenommen.

Die Beobachtung in der Studie P025 war zum Zeitpunkt der Berichterstellung abgeschlossen. Aus den Unterlagen sowie Veröffentlichungen der Studien 1033IL/0030, TARGET, TARGET-Japan und Milla-Santos 2003 ging eine entsprechende Information nicht hervor.

Tabelle 127 zeigt zusammenfassend die Angaben zum Verlauf der in der Bewertung betrachteten Datenschnitte. Eine endpunktspezifische Übersicht über die Datenschnitte, die für die Bewertung herangezogen wurden, findet sich in den Tabellen zum Verzerrungspotenzial in den nachfolgenden Abschnitten (Tabelle 129, Tabelle 131 und Tabelle 133).

Tabelle 127: Angaben zu den Auswertungszeitpunkten und zu den Beobachtungsdauern (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**Beobachtungsdauer[a] [Monate], Median (Min, Max)**	**Behandlungsdauer [Monate], Median (Min, Max)**
Anastrozol vs. Tamoxifen		
1033IL/0030		
Datenschnitt 10.03.1999		
Anastrozol	*17,5 (<0,1 - 30,6)[b, c]*	*8,7 (0,6 - 30,7)[b]*
Tamoxifen	*17,7 (1,2 - 36,1)[b, c]*	*6,0 (0,4 - 30,6)[b]*
Update-Analyse[d]		
Anastrozol	43,7 (k. A.)	10,9 (k. A.)
Tamoxifen		8,3 (k. A.)
Milla-Santos 2003		
Datenschnitt 01.04.2001		
Anastrozol	13,3 (k. A.)[e]	k. A.
Tamoxifen		k. A.
TARGET		
Datenschnitt 10.03.1999		
Anastrozol	*18,3 (0 - 39,3)[b, c]*	*8,7 (< 0,1 - 39,3)[b]*
Tamoxifen	*19,7 (3,5 - 41,4)[b, c]*	*8,3 (0,1 - 41,4)[b]*
Update-Analyse[d]		
Anastrozol	43,7 (k. A.)	10,9 (k. A.)
Tamoxifen		8,3 (k. A.)
TARGET-Japan		
Datenschnitt 28.06.1999		
Anastrozol	*10,8 (6,1 - 14,4)[b, c]*	*6,5 (0,6 - 12,1)[b]*
Tamoxifen	*9,2 (6,0 - 12,2)[b, c]*	*6,2 (0,8 - 11,1)[b]*
Letrozol vs. Tamoxifen		
P025		
Datenschnitt 08.03.2000		
Letrozol	*18[e]* (k. A.)	*11 (k. A.)*
Tamoxifen		*6 (k. A.)*
Datenschnitt 28.09.2001		
Letrozol	*32[e]* (k. A.)	11,0 (k. A.)
Tamoxifen		6,1 (k. A.)

(Fortsetzung)

Tabelle 127: Angaben zu den Auswertungszeitpunkten und zu den Beobachtungsdauern (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.
a: Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben
b: eigene Berechnung
c: In die Berechnung der Beobachtungsdauer gingen Patientinnen ein, die zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben waren.
d: Die mediane Beobachtungszeit beziehungsweise Behandlungsdauer stammen aus einer kombinierten Analyse der Studien TARGET und 1033IL/0030. Das Datum des Datenschnitts wird nicht berichtet.
e: Die Angabe zur medianen Beobachtungsdauer der Studie P025 bezieht sich auf die Beobachtungszeit dieser Studie und nicht auf das Gesamtüberleben. Sie wird in den Studienunterlagen für beide Studienarme gemeinsam berichtet.
Max: Maximum; Min: Minimum; vs.: versus

5.3.1.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 128 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials der für den Vergleich von Anastrozol vs. Tamoxifen und Letrozol vs. Tamoxifen eingeschlossenen Studien.

Tabelle 128: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie

Therapiestrategie Vergleich Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
			Patient	**Behandelnde Personen**			
Anastrozol vs. Tamoxifen							
1033IL/0030	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Milla-Santos 2003	unklar[a]	unklar[b]	unklar[c]	unklar[c]	ja	ja	hoch[a, b, c]
TARGET	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
TARGET-Japan	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
Letrozol vs. Tamoxifen							
P025	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: aufgrund ungenauer Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungssequenz in der Publikation
b: aufgrund fehlender Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung in der Publikation
c: Die Verblindung wird in der Publikation nicht beschrieben.
vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Für die Studien 1033IL/0030, TARGET und TARGET-Japan wurde auf der Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet. Aufgrund der Unsicherheit der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studien TARGET und TARGET-Japan auf die relevante Teilpopulation (Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus) wurde jedoch die Ergebnissicherheit dieser beiden Studien als mäßig angesehen.

Für die Studie Milla-Santos 2003 wurde ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert. Gründe hierfür waren eine ungenaue beziehungsweise fehlende Charakterisierung der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung in der Publikation. Darüber hinaus war die Verblindung der Patientinnen und der behandelnden Person nicht beschrieben.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Für die Bewertung von Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen lag nur eine Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer einzigen Studie gestellt werden, sind für die Studie P025 nicht erfüllt [27]. Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise – z. B. auf einen Zusatznutzen – abgeleitet werden.

Für die Studie P025 wurde auf der Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

5.3.1.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

5.3.1.2.1 Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in allen eingeschlossenen Studien untersucht.

5.3.1.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Tabelle 129 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf Endpunktebene bezogen auf die für die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studien 1033IL/00030, TARGET und TARGET-Japan wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet. Aufgrund der Unsicherheit der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studien TARGET und TARGET-Japan auf die relevante Teilpopulation (Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus) wurde jedoch die Ergebnissicherheit dieser beiden Studien als mäßig angesehen.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Die Ergebnisse der Studie P025 zum Gesamtüberleben zum Datenschnitt 08.03.2000 wurden maßgeblich aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den Studienarmen

als hoch verzerrt eingestuft. Der zeitliche Unterschied der Behandlungsdauer (mediane Behandlungsdauer 11 Monate im Letrozolarm und 6 Monate im Tamoxifenarm) und die darauf folgende Zensierung der Beobachtung nach 6 Wochen führten zu einer unterschiedlichen Beobachtungsdauer.

Beim späteren Datenschnitt 28.09.2001 wurde maßgeblich aufgrund des Cross-overs der Patientinnen im Letrozol- und Tamoxifenarm ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Zum Datenschnitt 28.09.2001 haben insgesamt 52,2 % der Patientinnen des Letrozolarms und 49,8 % der Patientinnen des Tamoxifenarms diese Option in Anspruch genommen. Das Cross-over von Patientinnen kann einen bedeutsamen Einfluss auf die Effektschätzer des Gesamtüberlebens haben, da in die Auswertung dieses Endpunkts auch Informationen nach dem Therapiewechsel eingegangen sind.

Tabelle 129: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (fortgeschrittener Brustkrebs): Gesamtüberleben – Erstlinientherapie

Vergleich Studie Datenschnitt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Anastrozol vs. Tamoxifen						
1033IL/0030						
Update-Analyse[a]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Milla-Santos 2003						
Datenschnitt 01.04.2001	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch[b]
TARGET						
Update-Analyse[a]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TARGET-Japan						
Datenschnitt 28.06.1999	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Letrozol vs. Tamoxifen						
P025						
Datenschnitt 08.03.2000	niedrig	ja	ja	ja	nein[c]	hoch
Datenschnitt 28.09.2001	niedrig	ja	ja	ja	nein[d]	hoch

a: Datum des Datenschnitts wird nicht berichtet.
b: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene
c: Datenschnitt der primären Analyse (Auswertung der Ereignisse zum Gesamtüberleben in der Kernphase): unterschiedliche mediane Behandlungsdauer in den Studienarmen (11 Monate im Letrozolarm und 6 Monate im Tamoxifenarm), die zu unterschiedlich langen Beobachtungsdauern führen; zudem unterschiedlicher Anteil der Patientinnen, die ihre Behandlung in der Kernphase frühzeitig abgebrochen haben (74 % im Letrozolarm vs. 84 % im Tamoxifenarm).
d: Datenschnitt der finalen Analyse (Auswertung der Ereignisse zum Gesamtüberleben in der Kern- und Extensionsphase): Aufgrund der Cross-over-Möglichkeit zwischen beiden Behandlungsarmen hatten insgesamt 52,2 % der Patientinnen des Letrozolarms und 49,8 % Patientinnen des Tamoxifenarms ihre Therapie im Studienverlauf gewechselt; zudem unterschiedlicher Anteil der Patientinnen, die ihre Behandlung frühzeitig abgebrochen hatten: 88,3 % im Letrozolarm vs. 93,8 % im Tamoxifenarm.
ITT: Intention to treat; vs.: versus

5.3.1.2.1.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben

In der Tabelle 130 sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der für die Bewertung der Erstlinientherapie eingeschlossenen Studien abgebildet. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben für die in die Bewertung herangezogenen Datenschnitte und Studienpopulationen finden sich für die einzelnen Studien, sofern vorhanden, in Anhang F.

Tabelle 130: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**Todesfälle n (%)**	**Mediane Überlebenszeit Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Anastrozol vs. Tamoxifen					
1033IL/0030					
Datenschnitt 10.03.1999					
Anastrozol	*171*	*48 (28,2)*	*26,5*[b] [k. A.]	1,07 [0,76; 1,51][c] (RR: 0,98 [0,70; 1,37][d])	k. A.
Tamoxifen	*182*	*52 (28,6)*	*33,5*[b] [k. A.]		
Update-Analyse[e]					
Anastrozol	171	96 (56,1)	40,4 [k. A.]	1,02 [0,81; k. A.]	k. A.
Tamoxifen	182	106 (58,2)	38,5 [k. A.]		
Milla-Santos 2003					
Datenschnitt 01.04.2001					
Anastrozol	121	73 (60)	17,4 [k. A.]	0,64 [0,47; 0,86]	0,003
Tamoxifen	117	104 (89)	16,0 [k. A.]		
TARGET					
Datenschnitt 10.03.1999					
Anastrozol	*340*	*91 (27,1)*	*34,5*[b] *[k. A.]*	1,30 [0,96; 1,75][c] (RR: 1,19 [0,91; 1,55][d])	k. A.
Tamoxifen	*328*	*74 (22,5)*	k. A.		
Update-Analyse[e]					
Anastrozol	340	190 (55,9)	38,5 [k. A.]	0,94 [0,79; k. A.]	k. A.
Tamoxifen	328	180 (54,9)	40,9 [k. A.]		
TARGET-Japan					
Datenschnitt 28.06.1999					
Anastrozol	*11*	*1 (9,1)*	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	*20*	*0 (0)*	k. A.		
Letrozol vs. Tamoxifen					
P025					
Datenschnitt 08.03.2000					
Letrozol	*453*	*29 (6)*[f]	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	*454*	*42 (9)*[f]	k. A.		
Datenschnitt 28.09.2001					
Letrozol	*458*	*259 (56,6)*	*34,7* [k. A.]	k. A.	*0,514*[g]
Tamoxifen	*458*	*259 (56,6)*	*31,6* [k. A.]		

(Fortsetzung)

Tabelle 130: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: aus Kaplan-Meier-Kurve abgeleitet
c: Hazard Ratio [95 %-KI] nach Parmar [267] aus Kaplan-Meier-Kurve abgeleitet.
d: eigene Berechnung.
e: Datum des Datenschnitts nicht bekannt
f: Die Auswertung bezieht sich ausschließlich auf die Core-Phase der Studie.
g: Log-Rank-Test
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; RR: relatives Risiko; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in allen 4 eingeschlossenen Studien untersucht. Abbildung 18 zeigt die wirkstoffspezifische Meta-Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben. Es zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde.

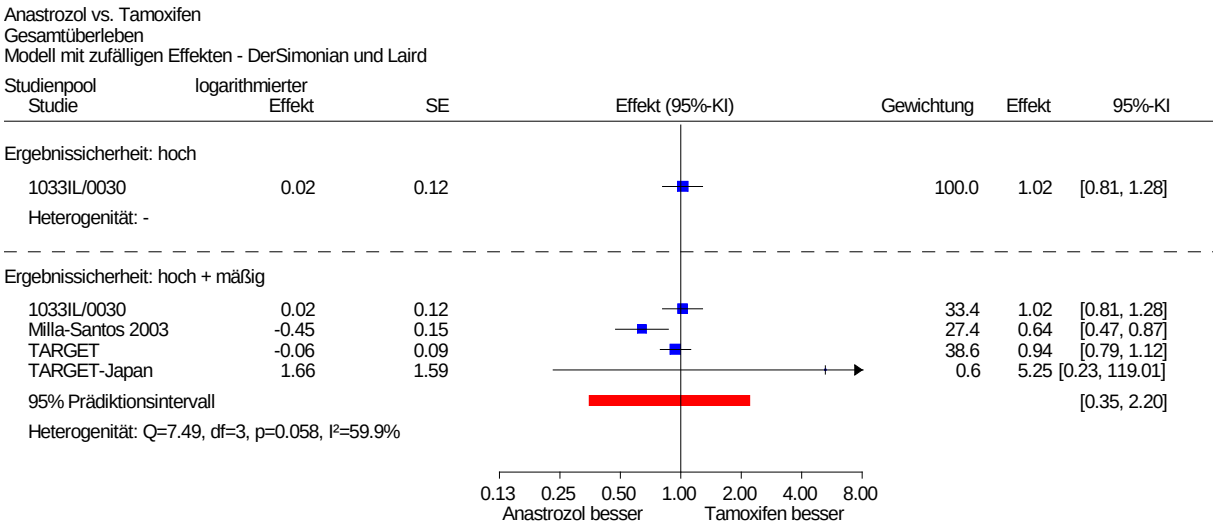


Abbildung 18: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

In die Meta-Analyse (Abbildung 18) gingen allerdings für die Studien TARGET und TARGET-Japan die Ergebnisse der Gesamtpopulation ein, obwohl in beide Studien auch Patientinnen mit einem unbekannten Hormonrezeptorstatus des Tumors eingeschlossen wurden (ein hormonrezeptorpositiver Tumor ist eine Zulassungsvoraussetzung von Anastrozol). Um zu untersuchen, ob der Einbezug eines unbekannten Hormonrezeptorstatus der Tumoren in die Auswertung einen bedeutsamen Einfluss auf die Ergebnisse hat, war eine

Sensitivitätsanalyse notwendig, in der ausschließlich die Ergebnisse von Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus des Tumors betrachtet werden. Solche Ergebnisse lagen allerdings für die einzelnen Studien 1033IL/0030, TARGET und TARGET-Japan nicht vor.

Allerdings war eine Publikation verfügbar, in der die Ergebnisse von Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren der Studien TARGET und 1033IL/0030 zusammengefasst berichtet wurden [235]. In einer Sensitivitätsanalyse wurden die Angaben aus dieser Publikation einbezogen. Für die Studie TARGET-Japan fehlten die Daten zu Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Tumor, daher wurde die Studie aus dieser Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen.

Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Abbildung 19 dargestellt.

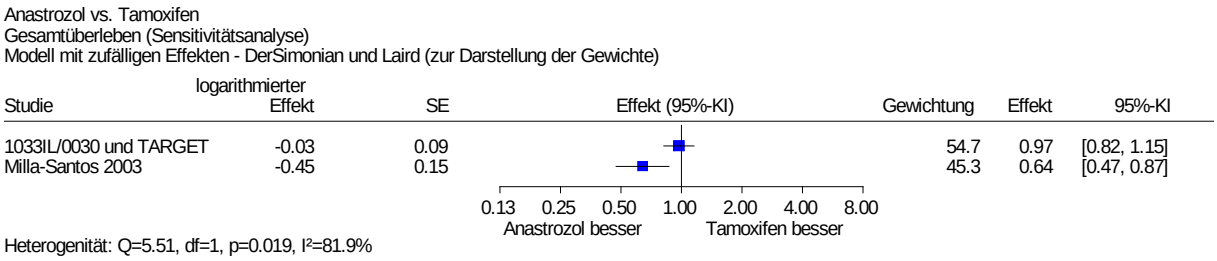


Abbildung 19: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse mit Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Tumor) (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Anhand der Ergebnisse konnte die Heterogenität nicht durch den Faktor unbekannter Hormonrezeptorstatus erklärt werden.

Die Ergebnisse der Studien 1033IL/0030, TARGET und TARGET-Japan waren statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse der Studie Milla-Santos 2003 zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil von Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

Insgesamt ließ sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Brustkrebses ableiten.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Zum Zeitpunkt der Analyse 08.02.2000 der P025 wurde ausschließlich die Anzahl der Todesfälle während der Kernstudienphase dokumentiert. Im späteren Studienverlauf (Datenschnitt 28.09.2001) zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Hieraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

5.3.1.2.1.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition in Abschnitt 4.4.4 dargestellt und bewertet.

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

In keiner Studie lagen die für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Für die Studie P025 lagen zum Datenschnitt vom 28.09.2001 Subgruppenanalysen für folgende für den Bericht relevante Effektmodifikatoren vor:

- Alter (< 70 vs. ≥ 70 Jahre),
- adjuvante Antiöstrogenvorbehandlung (ja vs. keine),
- Chemotherapie (ja vs. keine),
- Hormonrezeptorstatus (positiv vs. unbekannt),
- Lokalisation der Fernmetastasen (Weichgewebe vs. Knochen vs. innere Organe).

Für den vorliegenden Bericht wurden die Homogenitäts- bzw. Interaktionstests selbst berechnet und zeigten für die Merkmale Alter und adjuvante Antiöstrogenvorbehandlung einen p-Wert von > 0,2 (Alter: p = 0,269, Antiöstrogenvorbehandlung: p = 0,793). Damit lag kein Beleg für unterschiedliche Effekte in diesen Subgruppen vor. Für die weiteren Merkmale zeigte der p-Wert jeweils einen Beleg für eine Interaktion (p < 0,05). Ergebnisse zum Hazard Ratio des Gesamtüberlebens für die einzelnen Subgruppen waren nicht angegeben. Eigene Berechnungen von relativen Risiken zum Gesamtüberleben waren in allen Subgruppen jeweils statistisch nicht signifikant (Chemotherapie: ja: RR = 1,06, 95 %-KI: [0,82; 1,37]; nein: RR = 1,00, 95 %-KI: [0,89; 1,12]; Hormonrezeptorstatus: positiv: RR = 1,06, 95 %-KI:[0,92; 1,21], negativ: RR = 0,91, 95 %-KI: [0,77; 1,07]; Lokalisation der Fernmetastasen: Weichgewebe: RR = 1,07, 95 %-KI: [0,83; 1,39]; Knochen: RR = 1,01, 95 %-KI: [0,83; 1,24], innere Organe: RR = 0,97, 95 %-KI: [0,85; 1,11]).

Zusammenfassend ergab sich für den Endpunkt Gesamtüberleben für keine der betrachteten Subgruppen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, sodass die Aussage für die Gesamtpopulation, dass es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Letrozol gegenüber Tamoxifen gibt, bestehen bleibt.

5.3.1.2.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben

Wie im Berichtsplan zur vorliegenden Bewertung A10-03 beschrieben [268], wurde die direkte Patientenrelevanz dieses Endpunkts anhand der konkreten Operationalisierungen in den jeweiligen Studien überprüft. Die Angaben lagen dabei ausschließlich für die Studien 1033IL/0030, TARGET, TARGET-Japan sowie P025 vor. In der Publikation zur Studie

Milla-Santos 2003 liegen ausschließlich Information zu den Kriterien für den Untersuchungszeitpunkt 3 Monate vor. Es fehlen Angaben zur Definition der Untersuchungskriterien für die folgenden Zeitpunkte, des Weiteren gibt es keine Angaben zu den weiteren Untersuchungsintervallen. In allen Studien erfolgte die Erhebung des PFS mittels klinischer Untersuchung und bildgebender Verfahren, vor allem Letztere haben außerhalb eines Studiensettings nur eingeschränkt klinische Bedeutung [24]. Die Studie P025 wurde in Anlehnung an die aktuellen Leitlinien [6,7,23], wobei stets der Verlauf der Erkrankung anhand der Zielläsionen verfolgt wird, die zu Studienbeginn identifiziert wurden, durchgeführt. Bei unwirksamer Therapie konnte somit die Studienbehandlung rechtzeitig abgesetzt werden, um mögliche Toxizität zu vermeiden (z. B. bei asymptomatischer Progression und unerwünschten Arzneimittelwirkungen). In den Studien TARGET, TARGET-Japan und 1033IL/0030 wurden auch bildgebende Verfahren, wie z. B. Knochenszintigrafie, protokollindiziert in regelmäßigen Abständen durchgeführt, unabhängig davon, ob relevante Zielläsionen zu Studienbeginn identifiziert wurden oder nicht. Die jeweiligen Untersuchungen wurden dabei in allen Studien durch die in den Protokollen festgelegten Studienbedingungen vorgegeben und erfolgten unabhängig vom Vorliegen spezifischer Symptome, die auf ein Fortschreiten der Erkrankung hinweisen könnten. Da in allen Studien über symptomatische Progression nicht berichtet wurde, ist der Anteil der Patientinnen mit nicht symptomatischer Progression unklar. Diese Art der Operationalisierung ist nicht geeignet, um die Patientenrelevanz des PFS abzubilden [27]. Daher wird dieser Endpunkt nicht für die Bewertung herangezogen. Die Ergebnisse zum PFS sind ergänzend in Anhang E, Tabelle 156 dargestellt.

5.3.1.2.3 Morbidität: Symptomatik

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Der Endpunkt Morbidität: Symptomatik wurde nur in einer Studie zur Erstlinientherapie von Anastrozol gegenüber Tamoxifen bei fortgeschrittenem Brustkrebs erhoben (Studie 1033IL/0030). Als Messinstrument wurde der Bone Pain Score (BPS) verwendet. Die Daten wurden für die Bewertung nicht herangezogen, da bereits ab einem Erhebungszeitpunkt von 24 Wochen der Anteil der fehlenden Werte über 30 % lag und in den statistischen Analysen keine Ersetzungsstrategie angewendet wurde. Die zu früheren Zeitpunkten der Studie (4, 8 und 12 Wochen) erhobenen Daten zur BPS wurden nicht herangezogen, da diese Beobachtungsdauern deutlich unter denen lagen, die für die anderen aus dieser Studie für die Bewertung herangezogenen Endpunkte zugrunde gelegt wurden (je nach Datenschnitt 17,6 bzw. 43,7 Monate). Ergänzend ist anzumerken, dass sich zu diesen früheren Zeitpunkten der Erhebung der BPS keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Anastrozolgruppe und der Tamoxifengruppe zeigten.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Für den Vergleich einer Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem Brustkrebs mit Letrozol gegenüber Tamoxifen wurden keine Daten zur Morbidität: Symptomatik erhoben.

5.3.1.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner der eingeschlossenen Studien zum Vergleich von Anastrozol mit Tamoxifen in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Brustkrebses untersucht.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Für den Vergleich einer Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem Brustkrebs mit Letrozol gegenüber Tamoxifen wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

5.3.1.2.5 Allgemeine Nebenwirkungen: schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grade 3 und 4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Die patientenrelevanten allgemeinen Nebenwirkungen wurden anhand von schweren UE der CTCAE-Grade 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE operationalisiert. Die Gesamtrate UE wurde im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt.

In der Publikation zur Studie Milla-Santos 2003 wurden insgesamt keine Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen berichtet.

In den 4 weiteren Studien (1033IL/0030, TARGET, TARGET-Japan und P025) fanden sich jeweils zu den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE Auswertungen. Für die Studie P025 waren diese allerdings nur qualitativ interpretierbar.

5.3.1.2.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen

Tabelle 131 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den allgemeinen Nebenwirkungen (schweren unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grade 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE) bezogen auf die in der Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Tabelle 131: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (fortgeschrittener Brustkrebs): allgemeine Nebenwirkungen (UE CTCAE-Grad 3, UE CTCAE-Grad 4, SUE und Abbruch wegen UE) – Erstlinientherapie

Vergleich Studie Datenschnitt Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Anastrozol vs. Tamoxifen						
1033IL/0030 Datenschnitt 10.03.1999						
UE CTCAE-Grad 3	Endpunkt wurde nicht berichtet					
UE CTCAE-Grad 4	Endpunkt wurde nicht berichtet					
SUE	niedrig	ja	ja	ja	nein[a]	hoch[a]
Abbruch wegen UE	niedrig	ja	ja	ja	nein[a]	hoch[a]
Milla-Santos 2003 Datenschnitt 10.03.2001						
UE CTCAE-Grad 3	Endpunkt wurde nicht berichtet					
UE CTCAE-Grad 4	Endpunkt wurde nicht berichtet					
SUE	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Abbruch wegen UE	Endpunkt wurde nicht berichtet					
TARGET Datenschnitt 10.03.1999						
UE CTCAE-Grad 3	Endpunkt wurde nicht berichtet					
UE CTCAE-Grad 4	Endpunkt wurde nicht berichtet					
SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abbruch wegen UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TARGET-Japan Datenschnitt 28.06.1999						
UE CTCAE-Grad 3	Endpunkt wurde nicht berichtet					
UE CTCAE-Grad 4	Endpunkt wurde nicht berichtet					
SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abbruch wegen UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 131: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (fortgeschrittener Brustkrebs): allgemeine Nebenwirkungen (UE CTCAE-Grad 3, UE CTCAE-Grad 4, SUE und Abbruch wegen UE) – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Endpunkt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Letrozol vs. Tamoxifen						
P025 Datenschnitt 14.09.2001						
UE CTCAE-Grad 3	Endpunkt wurde nicht berichtet					
UE CTCAE-Grad 4	Endpunkt wurde nicht berichtet					
SUE	Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar[b]					
Abbruch wegen UE	Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar[b]					

a: Aufgrund unterschiedlicher medianer Behandlungsdauer in den Studienarmen: 8,7 Monate (Anastrozol) und 6,0 Monate (Tamoxifen); die Erhebung des Endpunkts erfolgte 14 Tage nach Behandlungsende. Die Ergebnisse sind trotzdem interpretierbar, da sie in einer Meta-Analyse mit anderen Studien betrachtet werden können.
b: aufgrund unterschiedlicher medianer Behandlungsdauer in den Studienarmen: 11,0 Monate im Letrozolarm und 6,1 Monate im Tamoxifenarm
CTCAE: Common Terminoligy Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Da die schweren UE für keine der Studien zum Vergleich von Anastrozol mit Tamoxifen berichtet wurden, entfiel die Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE wurde für die Studie 1033IL/0030 als hoch bewertet. Entscheidend für die Studie 1033IL/0030 war eine deutlich unterschiedliche Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 127).

Für die Studien TARGET und TARGET-Japan wurde für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet. Aufgrund der Unsicherheit der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studien TARGET und TARGET-Japan auf die relevante Teilpopulation (Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus) wurde jedoch die Ergebnissicherheit dieser beiden Studien als mäßig angesehen.

Da die Behandlungs- und Beobachtungszeiten zu den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE zwischen den Studienarmen für alle 3 Studien (1033/IL/0030, TARGET und TARGET-Japan) vergleichbar waren, wurde eine gemeinsame Meta-Analyse gerechnet.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Die Ergebnisse der Studie P025 für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE konnten aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauer (siehe Tabelle 127) zwischen den Therapiearmen ausschließlich qualitativ interpretiert werden.

5.3.1.2.5.2 Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen

In Tabelle 132 sind die Ergebnisse zu den allgemeinen Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 132: Ergebnisse zu UE, UE CTCAE-Grad 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**Patientinnen mit mindestens einem UE** **n (%)**	**Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 3** **n (%)**	**Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 4** **n (%)**	**Patientinnen mit mindestens einem SUE** **n (%)**	**Abbruch wegen UE** **n (%)**
Anastrozol vs. Tamoxifen						
1033IL/0030						
Datenschnitt 10.03.1999						
Anastrozol	*170*	*166 (97,6)*	k. A.	k. A.	*37*[b] *(21,8)*	*9 (5,3)*
Tamoxifen	*182*	*171 (94,0)*	k. A.	k. A.	*42*[b] *(23,1)*	*8 (4,4)*
Update-Analyse[c]						
Anastrozol	171	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	182	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Milla-Santos 2003						
Datenschnitt 01.04.2001						
Anastrozol	121	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	117	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
TARGET						
Datenschnitt 10.03.1999						
Anastrozol	336	242 (72,0)	k. A.	k. A.	50[d] (14,9)	15 (4,5)
Tamoxifen	329	255 (77,5)	k. A.	k. A.	57[d] (17,3)	19 (5,8)
Update-Analyse[c]						
Anastrozol	*336*	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	*329*	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
TARGET-Japan						
Datenschnitt 28.06.1999						
Anastrozol	*11*	*7 (63,6)*	k. A.	k. A.	*0 (0)*	*0 (0)*
Tamoxifen	*20*	*9 (45,0)*	k. A.	k. A.	*0 (0)*	*0 (0)*

(Fortsetzung)

Tabelle 132: Ergebnisse zu UE, UE CTCAE-Grad 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Vergleich Studie Datenschnitt Gruppe	N[a]	Patientinnen mit mindestens einem UE n (%)	Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 3 n (%)	Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 4 n (%)	Patientinnen mit mindestens einem SUE n (%)	Abbruch wegen UE n (%)
Letrozol vs. Tamoxifen						
P025						
Datenschnitt 08.03.2000						
Letrozol	*455*	*408 (90)*	k. A.	k. A.	*101 (22)*[e]	*10 (2,2)*
Tamoxifen	*455*	*394 (87)*	k. A.	k. A.	*106 (23)*[e]	*15 (3,3)*
Datenschnitt 14.09.2001						
Letrozol	*455*	*419 (92,1)*	k. A.	k. A.	*104 (22,9)*[f]	*24 (5,3)*
Tamoxifen	*455*	*406 (89,2)*	k. A.	k. A.	*96 (21,1)*[f]	*35 (7,7)*
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert		–	–	–	1,11 [0,81; 1,52][g]; 0,534[h]	0,67 [0,39; 1,14][g]; 0,143[h]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.

a: Anzahl Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte kennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b: UE mit Todesfolge (Anastrozol: 3, Tamoxifen: 2) waren als SUE definiert und sind hierin enthalten.
c: Datum des Datenschnittes nicht bekannt
d: UE mit Todesfolge (Anastrozol: 7, Tamoxifen: 6) waren als SUE definiert und sind hierin enthalten.
e: SUE mit Todesfolge sind hierin enthalten.
f: SUE mit Todesfolge sind hierin nicht enthalten.
g: eigene Berechnung, asymptotisch
h: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [269])

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse

Abbildung 20 zeigt die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse unter Einbezug aller Studien zur Erstlinientherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen für den Endpunkt Abbruch wegen UE. Für die Endpunkte CTCAE-Grad 3 und 4 und SUE wurden keine wirkstoffübergreifenden Meta-Analysen berechnet. Für die CTCAE-Grade 3 und 4 lagen keine Daten für eine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse vor, für die SUE lagen gegenläufige Effekte in den Studien vor.

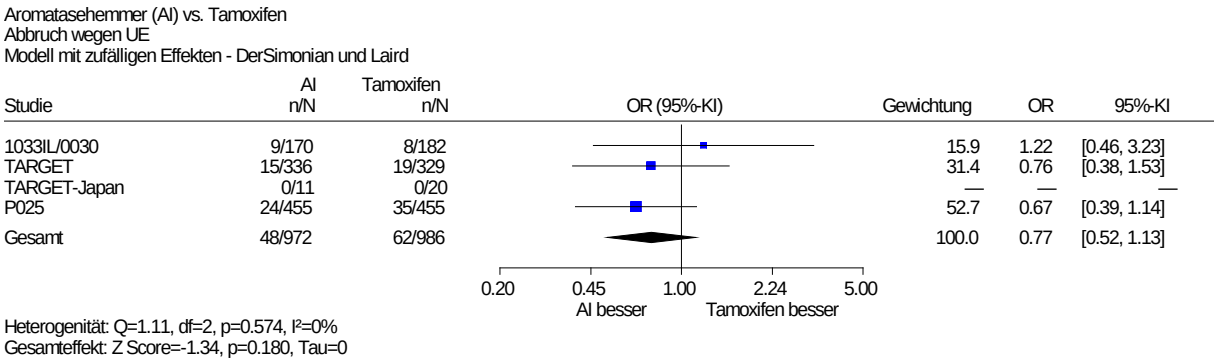


Abbildung 20: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen UE (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Aromatasehemmer vs. Tamoxifen

Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse (Abbildung 20) zur Erstlinientherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für den Abbruch wegen UE.

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4)

Schwere UE wurden in den Studien 1033IL/0030, TARGET, TARGET-Japan nicht berichtet. In der Publikation zur Studie Milla-Santos 2003 wurden ebenfalls keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet, wobei unklar blieb, ob dieser Endpunkt in der Studie erhoben wurde oder nicht.

SUE

Verwertbare Daten zu den SUE lagen ausschließlich für die Studien 1033IL/0030, TARGET und TARGET-Japan vor. Diese wurden metaanalytisch zusammengefasst (Abbildung 21). Die Analyse zeigte, dass die Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem SUE statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen war. Alle Studien hatten dabei ein hohes Verzerrungspotenzial (Studie 1033IL/0030) beziehungsweise eine mäßige Ergebnissicherheit (TARGET und TARGET-Japan) auf Endpunktebene, sodass die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse nicht notwendig war.

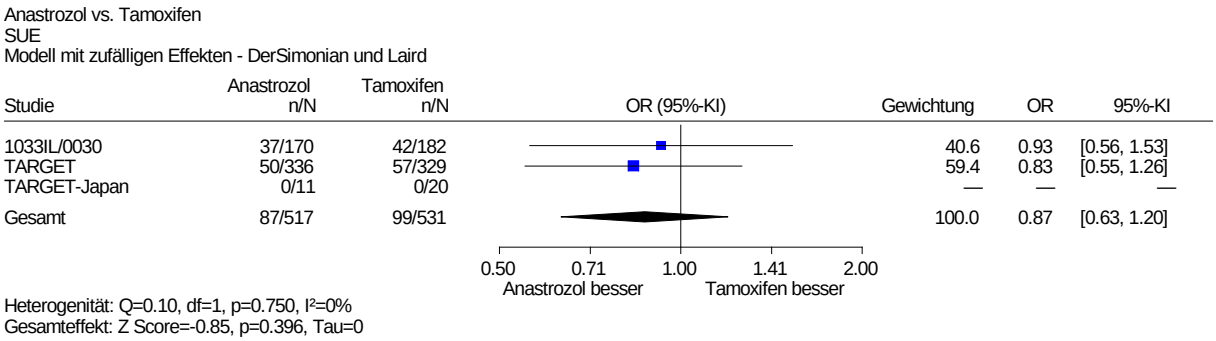


Abbildung 21: Meta-Analyse für den Endpunkt SUE (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Hieraus ergibt sich für die SUE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen im Rahmen der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Stadiums.

Abbruch wegen UE

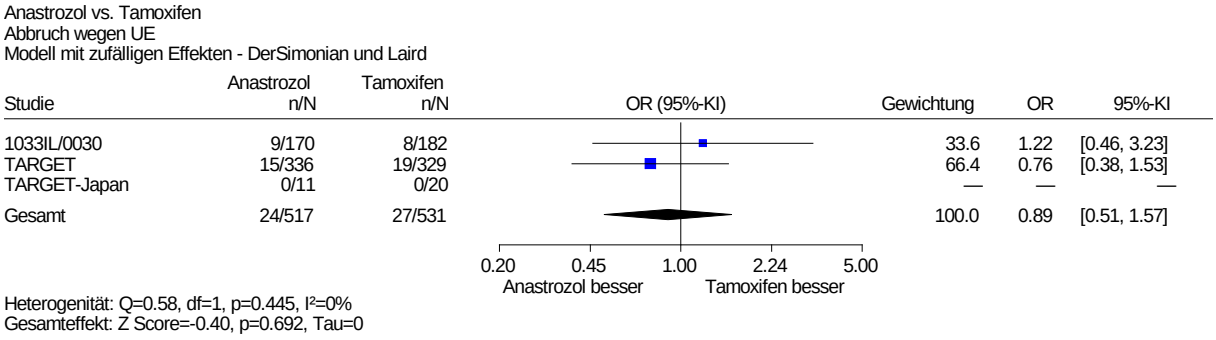


Abbildung 22: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen UE (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Verwertbare Daten zu dem Abbruch wegen UE lagen ausschließlich für die Studien 1033IL/0030, TARGET und TARGET-Japan vor. Diese wurden metaanalytisch zusammengefasst (Abbildung 22). Die Analyse zeigte, dass die Anzahl der Patientinnen, die einen Abbruch aufgrund eines UE hatten, statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen war. Die Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 20). Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen im Rahmen der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Stadiums.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4)

Schwere UE wurden in der Studie P025 nicht berichtet.

SUE

Zum Datenschnitt 14.09.2001 zeigte sich hinsichtlich des Anteils der Patientinnen mit mindestens einem SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt war lediglich eine Aussage dahin gehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Letrozol in den vorliegenden Daten kein höherer Schaden zeigte.

Hieraus ergibt sich für die SUE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen im Rahmen der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Stadiums.

Abbruch wegen UE

Zum Datenschnitt 14.09.2001 zeigte sich hinsichtlich des Anteils der Patientinnen, die ihre Therapie aufgrund eines UE frühzeitig abgebrochen haben, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt war lediglich eine Aussage dahin gehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Letrozol in den vorliegenden Daten kein höherer Schaden zeigte. Die Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 20). Zusammenfassend ergibt sich für den Abbruch wegen UE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen im Rahmen der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Stadiums.

5.3.1.2.5.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für keine Studien und keine untersuchten allgemeinen Nebenwirkungen lagen die für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.3.1.2.6 Spezifische Nebenwirkungen: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, allgemeine thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen

Die patientenrelevanten spezifischen Nebenwirkungen wurden anhand von Frakturen (als UE dokumentiert), Neoplasien, zerebrovaskulären, kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen (jeweils als SUE dokumentiert) und endokrinen Nebenwirkungen untersucht.

5.3.1.2.6.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen

Tabelle 133 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den spezifischen Nebenwirkungen (Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen) bezogen auf die für die Bewertung herangezogenen Datenschnitte.

Tabelle 133: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (fortgeschrittener Brustkrebs): spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst) und endokrine Nebenwirkungen – Erstlinientherapie

Vergleich Studie Datenschnitt Endpunkt	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Anastrozol vs. Tamoxifen						
1033IL/0030 Datenschnitt 28.09.2001						
Frakturen (UE)	niedrig	ja	ja	ja	nein[a]	hoch[a]
Neoplasien (SUE)	niedrig	ja	ja	ja	nein[a]	hoch[a]
zerebrovaskuläre Ereignisse (SUE)	keine verwertbaren Daten[b]					
kardiovaskuläre Ereignisse (SUE)	niedrig	ja	ja	ja	nein[a]	hoch[a]
thromboembolische Ereignisse (SUE)	keine verwertbaren Daten[b]					
endokrine Nebenwirkungen	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Milla-Santos 2003 Datenschnitt 10.03.2001						
Frakturen (UE)	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Neoplasien (SUE)	Endpunkt wurde nicht berichtet					
zerebrovaskuläre Ereignisse (SUE)	Endpunkt wurde nicht berichtet					
kardiovaskuläre Ereignisse (SUE)	Endpunkt wurde nicht berichtet					
thromboembolische Ereignisse (SUE)	keine verwertbaren Daten[c]					
endokrine Nebenwirkungen	Endpunkt wurde nicht berichtet					
TARGET (1033IL/0027) Datenschnitt 10.03.1999						
Frakturen (UE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Neoplasien (SUE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
zerebrovaskuläre Ereignisse (SUE)	keine verwertbaren Daten[b]					
kardiovaskuläre Ereignisse (SUE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
thromboembolische Ereignisse (SUE)	keine verwertbaren Daten[b]					
endokrine Nebenwirkungen	Endpunkt wurde nicht berichtet					

(Fortsetzung)

Tabelle 133: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (fortgeschrittener Brustkrebs): spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst) und endokrine Nebenwirkungen – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Endpunkt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
TARGET-Japan Datenschnitt 28.06.1999						
Frakturen (UE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Neoplasien (SUE)	Endpunkt wurde nicht berichtet					
zerebrovaskuläre Ereignisse (SUE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
kardiovaskuläre Ereignisse (SUE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
thromboembolische Ereignisse (SUE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
endokrine Nebenwirkungen	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Letrozol vs. Tamoxifen						
P025 Datenschnitt 14.09.2001						
Frakturen (UE)	Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar[d]					
Neoplasien (SUE)	Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar[d]					
zerebrovaskuläre Ereignisse (SUE)	Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar[d]					
kardiovaskuläre Ereignisse (SUE)	Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar[d]					
thromboembolische Ereignisse (SUE)	Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar[d]					
endokrine Nebenwirkungen	Endpunkt wurde nicht berichtet					

a: aufgrund unterschiedlicher medianer Behandlungsdauer in den Studienarmen: 8,7 Monate im Anastrozolarm und 6,0 Monate im Tamoxifenarm. Die Ergebnisse sind trotzdem interpretierbar, da sie in einer Meta-Analyse mit anderen Studien betrachtet werden können.
b: Thromboembolische Ereignisse wurden in der Studie zwar erhoben, eine Auswertung von schwerwiegenden ischämischen zerebrovaskulären und tiefen venösen thromboembolischen Ereignissen liegt jedoch nicht vor.
c: aufgrund der unklaren Operationalisierung des Endpunkts. Vermutlich wurden auch nicht patientenrelevante Ereignisse erfasst.
d: aufgrund unterschiedlicher medianer Behandlungsdauer in den Studienarmen: 11,0 Monate im Letrozolarm und 6,1 Monate im Tamoxifenarm

ITT: Intention to treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Für alle Endpunkte, die in der Studie 1033IL/0030 erhoben wurden, wurde ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Grund hierfür war eine deutlich unterschiedliche Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 127). Da die Ergebnisse zu den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE aus 2 weiteren Studien (TARGET und TARGET-Japan) mit vergleichbar langen Behandlungs- und Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen vorlagen, wurde eine gemeinsame Meta-Analyse gerechnet. Bei den Studien TARGET und TARGET-Japan wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Aufgrund der Unsicherheit der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studien TARGET und TARGET-Japan auf die relevante Teilpopulation (Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus) wurde jedoch die Ergebnissicherheit dieser beiden Studien als mäßig angesehen.

Für einige Endpunkte (zerebrovaskuläre Ereignisse und thromboembolische Ereignisse) der Studien 1033IL/0030 und TARGET konnten die Ergebnisse nicht herangezogen werden, weil eine Auswertung von schwerwiegenden ischämischen zerebrovaskulären und tiefen venösen thromboembolischen Ereignissen nicht zur Verfügung stand. Endokrine Nebenwirkungen wurden in diesen Studien nicht erhoben. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Endpunkte entfiel daher.

In der Studie Milla-Santos 2003 waren die Ergebnisse aller Endpunkte bis auf thromboembolische Ereignisse nicht berichtet. Die Operationalisierung der thromboembolischen Ereignisse beinhaltete vermutlich auch Ereignisse, die nicht als SUE klassifiziert wurden, das folgte aus der Publikation allerdings nicht eindeutig. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse nicht für die Bewertung herangezogen und die Bewertung des Verzerrungspotenzials entfiel.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen der Studie P025 wurden aufgrund der drastisch unterschiedlichen Behandlungsdauern (siehe Tabelle 127) ausschließlich qualitativ betrachtet (siehe Abschnitt 4.4.1). Endokrine Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Endpunkte entfiel daher.

5.3.1.2.6.2 Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen

In Tabelle 134 und Tabelle 135 sind die Ergebnisse zu den spezifischen Nebenwirkungen: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse und thromboembolische Ereignisse und endokrinen Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 134: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**UE Frakturen** **n (%)**	**SUE Neoplasien** **n (%)**	**SUE zerebrovaskuläre Ereignisse** **n (%)**	**SUE kardiovaskuläre Ereignisse** **n (%)**	**SUE thromboembolische Ereignisse** **n (%)**
Anastrozol vs. Tamoxifen						
1033IL/0030						
Datenschnitt 10.03.1999						
Anastrozol	*170*	*6 (3,5)*[b]	*3 (1,8)*[c]	k. A.	*8 (4,7)*[d]	k. A.
Tamoxifen	*182*	*8 (4,4)*[b]	*4 (2,2)*[c]	k. A.	*9 (4,9)*[d]	k. A.
Update-Analyse[e]						
Anastrozol	171	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	182	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Milla-Santos 2003						
Datenschnitt 01.04.2001						
Anastrozol	121	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	117	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
TARGET						
Datenschnitt 10.03.1999						
Anastrozol	*336*	*5 (1,5)*[b]	*0 (0)*[f]	k. A.	*11 (3,3)*[d]	k. A.
Tamoxifen	*329*	*7 (2,1)*[b]	*1 (0,3)*[f]	k. A.	*21 (6,4)*[d]	k. A.
Update-Analyse[e]						
Anastrozol	336	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	329	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 134: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**UE Frakturen** **n (%)**	**SUE Neoplasien** **n (%)**	**SUE zerebrovaskuläre Ereignisse** **n (%)**	**SUE kardiovaskuläre Ereignisse** **n (%)**	**SUE thromboembolische Ereignisse** **n (%)**
TARGET-Japan						
Datenschnitt 28.06.1999						
Anastrozol	*11*	*0 (0)*[b]	k. A.	*0 (0)*[g]	*0 (0)*[d]	*0 (0)*[h]
Tamoxifen	*20*	*0 (0)*[b]	k. A.	*0 (0)*[g]	*0 (0)*[d]	*0 (0)*[h]
Letrozol vs. Tamoxifen						
P025						
Datenschnitt 08.03.2000						
Letrozol	*455*	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	*455*	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Datenschnitt 14.09.2001						
Letrozol	*455*	24 (5,3)[i]	*11 (2,4)*[j]	*8 (1,8)*[k]	*6 (1,3)*[l]	*17 (3,7)*[m]
Tamoxifen	*455*	19 (4,2)[i]	*7 (1,5)*[j]	*9 (2,0)*[k]	*6 (1,3)*[l]	*15 (3,3)*[m]
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert		1,28 [0,69; 2,37][n]; 0,449[o]	1,59 [0,61; 4,13][n]; 0,359[o, p]	0,89 [0,34; 2,32][n]; 0,865[o]	1,00 [0,32; 3,12][n]; > 0,999[o]	1,14 [0,56; 2,31][n]; 0,740[o]

(Fortsetzung)

Tabelle 134: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.

a: Anzahl Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b: unerwünschte Ereignisse, COSTART-Term „Frakturen“
c: eigene Berechnung
d: schwerwiegende ischämische kardiovaskuläre Ereignisse (Kodierung nach COSTART)
e: Datum des Datenschnittes nicht bekannt
f: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, COSTART-Term „Neoplasie“
g: vorab definierte schwerwiegende ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse (Kodierung nach COSTART)
h: vorab definierte schwerwiegende tiefe venöse thromboembolische Ereignisse (Kodierung nach COSTART)
i: MedDRA unerwünschte Ereignisse: Frakturen
j: schwerwiegende Ereignisse, MedDRA SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“
k: schwerwiegende Ereignisse, MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“
l: schwerwiegende Ereignisse, MedDRA SOC „Herzerkrankungen“
m: schwerwiegende Ereignisse, MedDRA SOC „Gefäßerkrankungen“
n: eigene Berechnung, asymptotisch
o: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [269])
p: Laut Vorgaben des Studienprotokolls mussten Malignitäten als SUE gemeldet werden.

COSTART: Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; OR: Odds Ratio; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 135: Ergebnisse zu spezifischen UE: endokrine Nebenwirkungen (Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES) (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie

Vergleich Studie Endpunktkategorie Instrument Skalen Gruppe	N[a]	Wert bei Studienbeginn MW (SD)	Wert zum Studienende MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn[b] (SE)	Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert
Anastrozol vs. Tamoxifen					
1033IL/0030			Endpunkt wurde nicht berichtet		
Milla-Santos 2003			Endpunkt wurde nicht berichtet		
TARGET			Endpunkt wurde nicht berichtet		
TARGET-Japan			Endpunkt wurde nicht berichtet		
Letrozol vs. Tamoxifen					
P025			Endpunkt wurde nicht berichtet		

FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Subscale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus

Wirkstoffübergreifende Meta-Analysen

Abbildung 23 zeigt die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse (Vergleich Aromatasehemmer vs. Tamoxifen) zum Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse in der Erstlinientherapie. Für die Endpunkte Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse und thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen wurden keine wirkstoffübergreifenden Meta-Analysen durchgeführt. Gründe hierfür sind gegenläufige Effekte beim Endpunkt Frakturen, eine unklare Patientenrelevanz bei den Neoplasien, und keine ausreichenden Daten bei den Endpunkten zerebrovaskuläre Ereignisse und thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen.

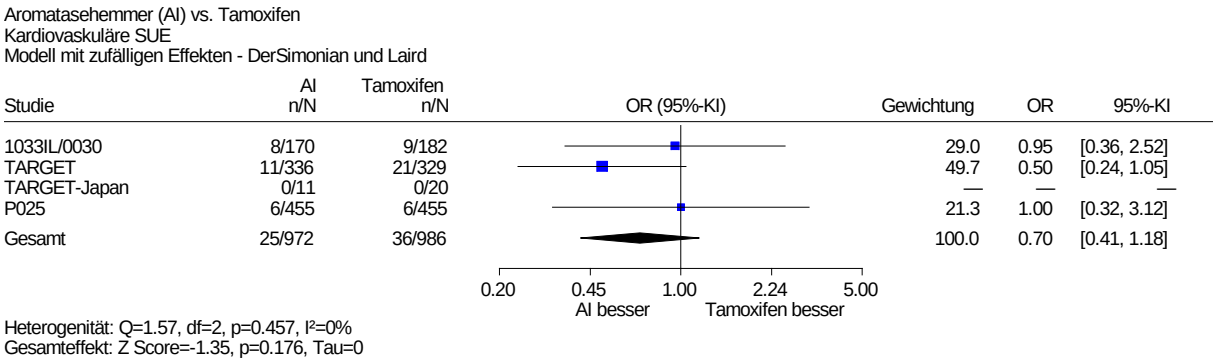


Abbildung 23: Wirkstoffübergreifende Meta-Analyse für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Aromatasehemmer vs. Tamoxifen

Die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse (Abbildung 23) unter Einbezug der Studien zur Erstlinientherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Frakturen

Verwertbare Daten zu den Frakturen lagen in 3 aus 4 Studien vor (1033IL/0030, TARGET und TARGET-Japan). Abbildung 24 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt Frakturen anhand dieser Studien. Die Analyse zeigte, dass die Anzahl der Patientinnen mit mindestens einer Fraktur statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen war.

Es ergibt sich für den Endpunkt Frakturen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen im Rahmen der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Stadiums.

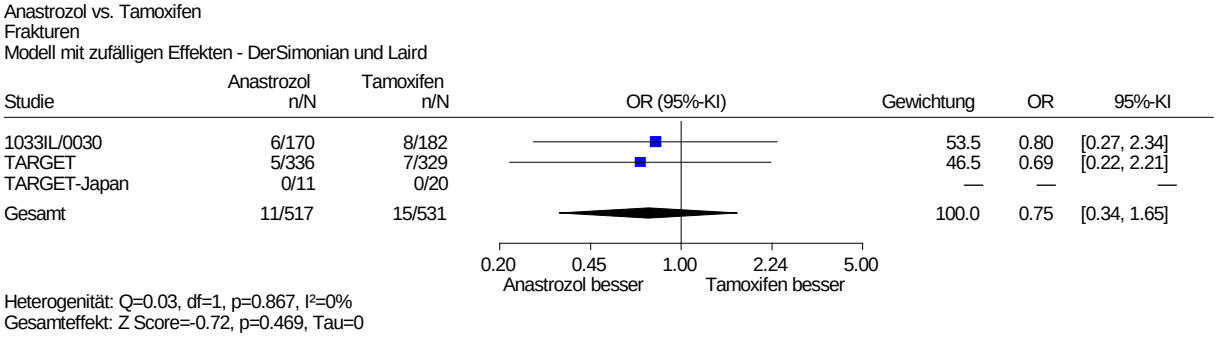


Abbildung 24: Meta-Analyse für den Endpunkt Frakturen (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Neoplasien

Verwertbare Daten zu den Neoplasien lagen in 2 Studien (1033IL/0030 und TARGET) vor. Die Operationalisierung für die Erhebung des Endpunkts Neoplasien wurde in diesen Studien als adäquat angesehen, daher kann für diesen Vergleich eine Aussage zum Zusatznutzen für den Endpunkt Neoplasien getroffen werden. Abbildung 25 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt Neoplasien anhand dieser beiden Studien.

Die Analyse zeigte, dass die Anzahl der Patientinnen mit mindestens einer Neoplasie statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen war.

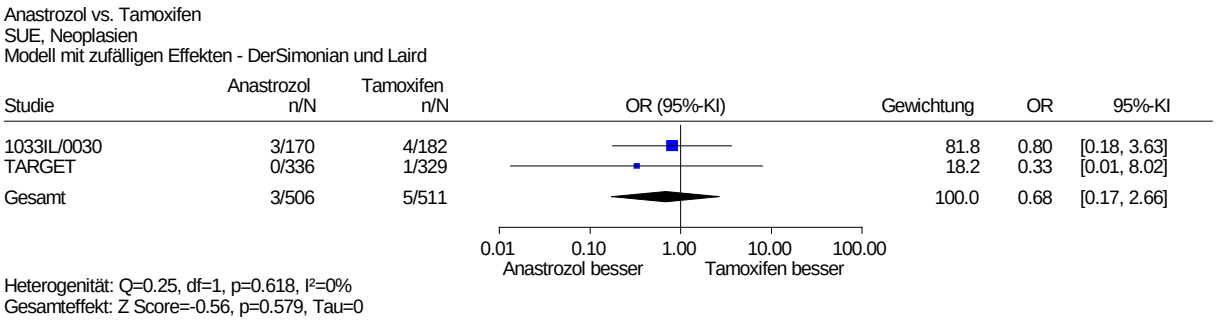


Abbildung 25: Meta-Analyse für den Endpunkt Neoplasien (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Hieraus ergibt sich für die Neoplasien kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen im Rahmen der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Stadiums.

Zerebrovaskuläre Ereignisse

In der Studie TARGET-Japan sind keine schwerwiegenden zerebrovaskulären Ereignisse aufgetreten. Für alle anderen Studien lagen keine (Studie Milla-Santos 2003) beziehungsweise keine verwertbaren Ergebnisse (Studien 1033IL/0030 und TARGET) vor.

Da in der berücksichtigten Studie TARGET-Japan keine Ereignisse auftraten, ist die Datengrundlage nicht ausreichend, um einen möglichen Behandlungseffekt zu schätzen.

Somit wird hinsichtlich der zerebrovaskulären Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Anastrozol im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen (jeweils im Rahmen der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms) abgeleitet.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Verwertbare Daten zum Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse lagen für 3 aus 4 Studien vor (1033IL/0030, TARGET und TARGET-Japan). Abbildung 26 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu dem Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse anhand dieser Studien. Die Analyse zeigte, dass die Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignis statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen war.

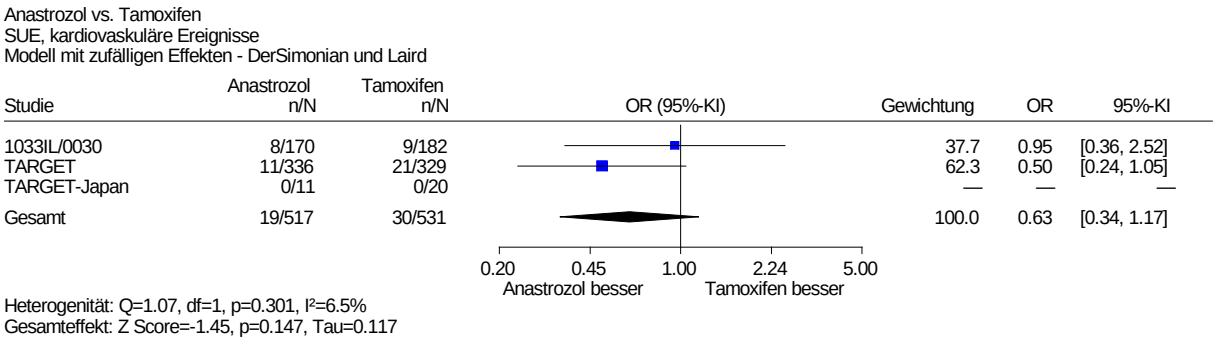


Abbildung 26: Meta-Analyse für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Auch die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse (Abbildung 23) unter Einbezug der Studien zur Erstlinientherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen im Rahmen der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Stadiums.

Thromboembolische Ereignisse

In der Studie TARGET-Japan sind keine schwerwiegenden thromboembolischen Ereignisse aufgetreten. Für alle anderen Studien lagen keine verwertbaren Ergebnisse vor.

Da in der berücksichtigten Studie TARGET-Japan keine Ereignisse auftraten, ist die Datengrundlage nicht ausreichend, um einen möglichen Behandlungseffekt zu schätzen, sodass hinsichtlich der thromboembolischen Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Anastrozol im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen (jeweils im Rahmen der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms) abgeleitet werden kann.

Endokrine Nebenwirkungen

In keiner der Studien wurden endokrine Nebenwirkungen erhoben.

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Neoplasien

Entsprechend den Informationen aus dem Studienprotokoll wurden alle Malignitäten routinemäßig als SUE dokumentiert. Es bleibt unklar, ob die jeweiligen Diagnosen entweder im Laufe der durch das Studiendesign vorgegebenen (bildgebenden) Untersuchungen zur Bestimmung der Krankheitsprogression oder abhängig vom Vorliegen spezifischer Symptome, die auf eine Malignität der Erkrankung hinweisen, identifiziert wurden. Die Patientenrelevanz einzelner Ereignisse, die in die Auswertung eingegangen sind, ist somit

unklar. Daher wird dieser Endpunkt aufgrund der in der Studie gewählten Operationalisierung von Neoplasien im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt.

Hinsichtlich der Neoplasien war der Anteil der Patientinnen mit mindestens einem Ereignis zum Datenschnitt vom 14.09.2001 statistisch nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Frakturen, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse

Für alle untersuchten Endpunkte (Frakturen, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse und thromboembolische Ereignisse) war der Anteil der Patientinnen mit mindestens einem Ereignis zum Datenschnitt vom 14.09.2001 statistisch nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Für diese Endpunkte war lediglich eine Aussage dahin gehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Letrozol in den vorliegenden Daten kein höherer Schaden zeigte. Auch die wirkstoffübergreifende Meta-Analyse (Abbildung 23) zum Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse unter Einbezug der Studien zur Erstlinientherapie für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Insgesamt ergibt sich für die Endpunkte Frakturen, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen im Rahmen der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Stadiums.

Endokrine Nebenwirkungen

In keiner der Studien wurden endokrine Nebenwirkungen erhoben.

5.3.1.2.6.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für keine Studien und keine untersuchten Endpunkte lagen die für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.3.1.3 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 136 fasst zusammen, welche Studien für die Bewertung der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms vorlagen sowie die Anzahl der jeweils untersuchten Patientinnen.

Tabelle 136: Zusammenfassende Übersicht zu bewerteten Studien und zur Anzahl eingeschlossener Patientinnen (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie

Vergleich	Anzahl der Studien	Anzahl der publizierten Studien	Anzahl der Patientinnen
Anastrozol vs. Tamoxifen	4 (1033IL/0030, TARGET, TARGET-Japan, Milla-Santos 2003)	3	1290
Letrozol vs. Tamoxifen	1 (P025)	1	939
vs.: versus			

Tabelle 137 fasst die Beleglage für die Aromatasehemmer in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms zusammen. Dabei ist angegeben, für welche patientenrelevanten Endpunkte Daten vorlagen.

Tabelle 137: Zusammenfassung der Beleglage für die Erstlinientherapie (fortgeschrittener Brustkrebs)

Vergleich	Allgemeine Nebenwirkungen							Spezifische Nebenwirkungen					
	Gesamtüberleben	Morbidität: Symptomatik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schwere UE (CTCAE-Grad 3)	Schwere UE (CTCAE-Grad 4)	SUE	Abbruch wegen UE	Frakturen	Neoplasien	Zerebrovaskuläre Ereignisse	Kardiovaskuläre Ereignisse	Thromboembolische Ereignisse	Endokrine Nebenwirkungen
Ergebnisse der wirkstoffübergreifenden Meta-Analyse													
AI vs Tam.	-	-	-	-	-	n. u.[a]	↔	n. u.[a]	n. u.[b]	-	↔	-	-
Ergebnisse der Vergleiche auf Basis der Einzelwirkstoffe													
Ana vs. Tam.	⇑⇓	-	-	-	-	⇔	⇔	⇔	⇔	(⇔)	⇔	(⇔)	-
Let. vs. Tam.	⇔	-	-	-	-	⇔[c]	⇔[c]	⇔[c]	↔[b, c]	⇔[c]	⇔[c]	⇔[c]	-

⇑⇓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis
⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg
(⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis, Datenlage aber unzureichend (z. B. nur eine Studie mit wenigen Patienten)
↔: kein statistisch signifikanter Unterschied
-: Daten nicht berichtet oder nicht verwertbar, daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
a: keine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse, da gegenläufige Ergebnisse auf Einzelwirkstoffbasis
b: Patientenrelevanz einzelner Ereignisse nicht abschätzbar
c: Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar

AI: Aromataseinhibitor; Ana: Anastrozol; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n. u.: nicht untersucht; Let: Letrozol; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; Tam: Tamoxifen; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

5.3.2 Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

5.3.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.3.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Studiendesign

In Tabelle 138 und Tabelle 139 sind die Angaben zum Studiendesign der für die Bewertung der Zweitlinientherapie eingeschlossenen Studien dargestellt.

Tabelle 138: Eingeschlossene Studien – Übersicht (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Vergleich Studie	Studiendesign / Interventionen	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[a]
Exemestan vs. Anastrozol					
A5991021	*RCT, open-label, parallel* *1. Exemestan 25 mg/Tag* *2. Anastrozol 1 mg/Tag*	*Keine zeitlich definierte Studiendauer* *Behandlung mindestens 8 Wochen oder bis zur Progression oder bis zum Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch* *Nachbeobachtung für den Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Tod*	*Gesamtzahl: 130* *1. N = 65* *2. N = 65*	*39 Zentren in Europa und Nordamerika* *11/2000 bis 12/2004 (Zeitraum der Randomisierung)*[b]	***Primäre:*** *Viszerale objektive Tumoransprechrate* ***Sekundäre:*** *Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse*
Letrozol vs. Anastrozol					
Rose 2003	*RCT, open-label, parallel* *1. Letrozol 2,5 mg/Tag* *2. Anastrozol 1 mg/Tag*	*12 Monate Kern- und 18 Monate Extensionsphase*[c] *oder jeweils bis zur Progression oder bis zum Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch* *Nachbeobachtung: beendet in 10/2001*	*Gesamtzahl: 713* *1. N = 356* *2. N = 357*	*112 Zentren in 19 Ländern (Afrika, Europa, Israel, Nordamerika, Südamerika)* *12/1997 bis 11/1999 (Zeitraum der Randomisierung)*[b]	***Primäre:*** *Zeit bis zur Progression* ***Sekundäre:*** *Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.
b: Angaben entsprechen dem Randomisierungszeitraum, keine Daten zum Studienende vorhanden.
c: An der Extensionsphase haben Patientinnen teilgenommen, die von der Behandlung in der Kernphase profitierten.

N: Anzahl Patientinnen; RCT: randomisierte klinische Studie; vs.: versus

Tabelle 139: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien – Übersicht (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Vergleich Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Exemestan vs. Anastrozol		
A5991021	▪ *Alter/postmenopausaler Status:* ▫ *jedes Alter: bilaterale operative Oophorektomie, Amenorrhoe ≥ 5 Jahre* ▫ *≥ 56 Jahre: natürliche Amenorrhoe ≥ 1 Jahr, chemotherapieinduzierte Amenorrhoe ≥ 2 Jahre, radiotherapieinduzierte Amenorrhoe* ▫ *< 56 Jahre: Amenorrhoe < 5 Jahre oder Hysterektomie ohne bilaterale operative Oopharektomie und FSH im postmenopausalen Bereich* ▪ *Diagnose:* ▫ *histologisch/zytologisch bestätigtes progredientes Mammakarzinom* ▫ *Die Erkrankung musste entweder während einer Antiöstrogenbehandlung des metastasierten Stadiums progredient oder während/nach der adjuvanten Antiöstrogenbehandlung rezidiviert werden.* ▪ *Hormonrezeptorstatus: ER+ und / oder PgR+* ▪ *Vorbehandlung:* ▫ *adj. Antiöstrogenbehandlung oder Antiöstrogentherapie für metastasiertes Stadium* ▫ *Eine vorherige Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms war erlaubt.* ▫ *ggf. adj. oder neoadj. Chemotherapie)* ▪ *rezidivfreie Zeit: nicht definiert* ▪ *Lebenserwartung: ≥ 3 Monate* ▪ *Performance Status: ECOG 0–2*	▪ *Diagnose: Hirnmetastasen, viszerale Erkrankung (> 1/3 eines Organs)*

(Fortsetzung)

Tabelle 139: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien – Übersicht (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen (Fortsetzung)

Vergleich Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Letrozol vs. Anastrozol		
Rose 2003	▪ *Alter/postmenopausaler Status[c]:* ▫ *≥ 18 Jahre* ▫ *> 55 Jahre, keine spontane Menstruation ≥ 1 Jahr* ▫ *≤ 55 Jahre, keine spontane Menstruation, Amenorrhoe seit 1 Jahr mit FSH/LH oder E2 im postmenopausalen Bereich* ▫ *bilaterale Oophorektomie* ▫ *Amenorrhoe ≥ 3 Monate nach radiotherapeutischer Kastration* ▪ *Diagnose: histologisch oder zytologisch bestätigtes Mammakarzinom [metastasiert oder lokal fortgeschritten (primär oder rezidivierend, nicht kurierbar durch Operation oder Radiotherapie]* ▪ *Hormonrezeptorstatus[c]: ER+ und / oder PgR+ oder unbekannt* ▪ *Vorbehandlung:* ▫ *adj. Antiöstrogenbehandlung oder Antiöstrogentherapie für metastasiertes Stadium* ▫ *ggf. neoadj. Hormontherapie oder Chemotherapie* ▪ *rezidivfreie Zeit: nicht definiert* ▪ *Performance Status[c]: Karnofsky Status > 50 % (WHO 0–2)*	▪ *Diagnose: Hirnmetastasen, extensive Leber-metastasen*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.
a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, postmenopausaler Status, Angaben zur Diagnose (Tumortyp, Tumorstadium, spezifische Tumorcharakteristika wie Grading), Hormonrezeptorstatus, Beschreibung relevanter Vorbehandlungen, Performance-Status und besondere Charakteristika der Population.
b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, spezifische Angaben zur Diagnose, ausgeschlossene Vorbehandlungen des Mammakarzinoms, sofern sie sich nicht per se aus den Einschlusskriterien ergeben, und Lebenserwartung.
c: Protokoll Amendment 2, 3 und 4 (01/1998, 02/1999 und 06/1999): Änderungen der Einschlusskriterien zum postmenopausalen Status (initiale Angaben: keine spontane Menstruation ≥ 5 Jahre oder spontane Menstruation innerhalb der letzten 5 Jahre, aber amenorrhoisch für ≥ 1 Jahr mit LH- und FSH-Spiegeln im postmenopausalen Bereich), zum Hormonrezeptorstatus (Präzisierung des Rezeptorstatus) und zum Performance Status (initiale Angaben: Karnofsky Status ≥ 50 %).
adj.: adjuvant; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ER+: östrogenrezeptorpositiv; E2: Östradiol; FSH: follikelstimulierendes Hormon; LH: luteinisierendes Hormon; neoadj.: neoadjuvant; PgR+: progesteronrezeptorpositiv; vs.: versus

Vergleich Exemestan vs. Anastrozol

Für den Vergleich von Exemestan vs. Anastrozol wurde eine RCT identifiziert (Studie A5991021), die in den europäischen und nordamerikanischen Prüfzentren durchgeführt wurde.

In die Studie eingeschlossen wurden Frauen mit histologisch oder zytologisch bestätigtem Mammakarzinom, deren Tumor östrogen- und / oder progesteronrezeptorpositiv war. Die

Erkrankung musste entweder während einer Antiöstrogenbehandlung des metastasierten Stadiums progredient oder während / nach der adjuvanten Antiöstrogenbehandlung rezidiviert werden.

Insgesamt 130 Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Vorbehandlung (adjuvante Therapie oder Therapie des metastasierten Stadiums) randomisiert den folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt: Exemestan 25 mg/Tag oder Anastrozol 1 mg/Tag. Die Behandlung erfolgte für mindestens 8 Wochen oder bis zur Progression, zum Tod oder zum Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch. Sowohl die Patientinnen als auch die (Weiter-)Behandler waren bezüglich der zugewiesenen Behandlungsgruppe unverblindet.

Untersuchte patientenrelevante Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse. Die Angaben zum Gesamtüberleben wurden auch nach dem Therapieabschluss beziehungsweise Abbruch der Studienbehandlung weitererhoben und gingen in die Analyse dieses Endpunkts ein. Die Erhebung der Daten zu UE und SUE erfolgte maximal bis 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. Nach dem Behandlungsende wurden UE und SUE nur dann weiter registriert, wenn diese mit einer späten Toxizität der jeweiligen Wirkstoffe in Verbindung gebracht wurden.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Für den Vergleich von Letrozol vs. Anastrozol wurde eine multizentrische weltweit durchgeführte RCT identifiziert (Studie Rose 2003). In dieser Studie wurden erwachsene Frauen mit histologisch oder zytologisch bestätigtem Mammakarzinom, deren Tumor östrogen- und / oder progesteronrezeptorpositiv beziehungsweise einen unbekannten Hormonrezeptorstatus aufwies, eingeschlossen. Die Erkrankung sollte entweder in einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Stadium sein und entweder nach / während einer adjuvanten Antiöstrogenbehandlung rezidivierend oder während der Erstlinientherapie des fortgeschrittenes Stadiums mit Antiöstrogenen progredient sein. Patientinnen, deren Tumor lokal fortgeschritten war, sollten nicht mehr für einen kurativen operativen Einsatz oder eine Radiotherapie infrage kommen.

Insgesamt 713 Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Zentrum in folgende Behandlungsgruppen randomisiert zugeteilt: Letrozol 2,5 mg/Tag oder Anastrozol 1 mg/Tag. Sowohl die Patientinnen als auch die (Weiter-)Behandler waren bezüglich der zugewiesenen Behandlungsgruppe unverblindet.

Die Behandlung in der Studie bestand aus 2 Phasen: einer Kernphase (12 Monate) und einer Nachbeobachtung (18 Monate Extensionsphase). Die Behandlung erfolgte bis zur Progression, zum Tod oder zum Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch.

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie die Zeit bis zur Progression untersucht. Dieser Endpunkt ging aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz der in der Studie gewählten Operationalisierung nicht in die Bewertung ein (siehe Abschnitt 5.3.2.2.2). Untersuchte patientenrelevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse.

Gemäß Informationen des Amendments 5 zum Studienprotokoll (09/2001) wurden die Studie und die Nachbeobachtung der Patientinnen im Oktober 2001 beendet. Zu diesem Zeitpunkt hatten allerdings laut Studienunterlagen die meisten Patientinnen bereits eine Krankheitsprogression, sodass eine finale Auswertung des primären Endpunkts (Zeit bis zur Progression) und des sekundären Endpunkts (Gesamtüberleben) möglich war.

Die Dauer der Dokumentation und Analyse der Endpunkte erfolgte endpunktspezifisch. Die Angaben der Patientinnen zum Gesamtüberleben gingen auch nach dem Abbruch der Studienbehandlung in die Auswertung ein. Die Erhebung der Daten zu allen unerwünschten Ereignissen erfolgte ausschließlich während der Behandlung mit der Studienmedikation.

Studienpopulationen

In Tabelle 140 bis Tabelle 142 sind die Angaben zum jeweils untersuchten Patientenkollektiv der eingeschlossenen Studien dargestellt. Tabelle 143 enthält eine Übersicht zu erlaubten und nicht erlaubten Begleitbehandlungen.

Tabelle 140: Charakterisierung der Studienpopulation (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Therapieschema Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Alter (Jahre) MW (SD)	Ethnie n (%)				ECOG n (%)			Therapie-abbrecher n (%)[b]
			Kaukasisch/ Weiß	Asiatisch	Afro-amerikanisch	Andere	0	1	2	
Exemestan vs. Anastrozol										
A5991021										
Exemestan	*65*	*61 (10,5)*	*56 (87,5)*	*k. A.*[c]	*0 (0)*	*k. A.*[c]	*41 (64,1)*	*17 (26,6)*	*6 (9,4)*	*64 (98,5)*[d]
Anastrozol	*65*	*64 (10,1)*	*56 (87,5)*	*k. A.*[c]	*1 (1,6)*	*k. A.*[c]	*31 (48,4)*	*30 (46,9)*	*3 (4,7)*	*64 (98,5)*[d]
Letrozol vs. Anastrozol										
Rose 2003										
Letrozol	*356*	*63 (11,0)*	*336 (94,4)*	*1 (0,3)*	*2 (0,6)*	*17 (4,8)*	*142 (39,9)*[e]	*172 (48,3)*[e]	*42 (11,8)*[e]	*315 (88,5)*[d]
Anastrozol	*357*	*63 (11,0)*	*339 (95,0)*	*2 (0,6)*	*1 (0,3)*	*15 (4,2)*	*154 (43,1)*[e]	*157 (44,0)*[e]	*43 (12,0)*[e]	*322 (90,2)*[d]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: In beiden Studien lag der jeweilige Anteil von Studienabbrechern aufgrund einer Progression der Erkrankung zwischen 86 % und 89 % bezogen auf die Gesamtzahl aller Studienabbrecher. In der Studie Rose 2003 gilt dies für Studienabbrecher mit der Begründung „unsatisfactory therapeutic effect“, die vermutlich zur Beschreibung der Erkrankungsprogression verwendet wurde.
c: Nachfrage verboten aufgrund lokaler Beschränkungen: Exemestan = 7 (10,9 %); Anastrozol = 7 (10,9 %)
d: Unklar, ob es sich um Angaben zu den Studien- oder Therapieabbrechern handelt
e: eigene Berechnung

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Tabelle 141: Charakterisierung der Studienpopulation (fortgeschrittener Brustkrebs): Krankheitscharakteristika – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Krankheitsstatus zu Studienbeginn n (%)			Rezidiv-freie Zeit [Jahre], Median[b]	Lokalisation der Fernmetastasen n (%)	Vorbehandlung[b] n (%)				
		Fortge-geschrit-tenes Stadium	Fortge-schrittenes Stadium nach Rezidiv	Anderes / unbe-kanntes Stadium			HT	CT	HT + CT	Keine	Un-bekannt
Exemestan vs. Anastrozol											
A5991021											
Exemestan	*65*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*Leber: 40 (62,5)* *Lunge/Pleura: 38 (59,4)* *Knochen: 37 (57,8)* *Brustwand: 6 (9,4)* *Regionale Lymphknoten: 11 (17,2)* *Andere Lymphknoten: 11 (17,2)* *Andere: 14 (21,8)*[c]	*Adj. Therapie:* *44 (68,8)* *Therapie des metastasierten Stadiums:* *25 (39,0)*[c]	*34 (53,1)* *20 (31,3)*[c]	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Anastrozol	*65*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*	*Knochen: 42 (65,6)* *Lunge/Pleura: 36 (56,3)* *Leber: 35 (54,7)* *Andere Lymphknoten: 17 (26,6)* *Regionale Lymphknoten: 11 (17,2)* *Brustwand: 9 (14,1)* *Andere:14 (21,9)*[c]	*Adj. Therapie:* *39 (60,9)* *Therapie des metastasierten Stadiums:* *32 (50)*[c]	*26 (40,6)*[c] *25 (39,0)*[c]	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*

(Fortsetzung)

Tabelle 141: Charakterisierung der Studienpopulation (fortgeschrittener Brustkrebs): Krankheitscharakteristika – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen (Fortsetzung)

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Krankheitsstatus zu Studienbeginn n (%)			Rezidiv-freie Zeit [Jahre], Median[b]	Lokalisation der Fernmetastasen n (%)	Vorbehandlung[b] n (%)				
		Fortgeschrittenes Stadium	Fortgeschrittenes Stadium nach Rezidiv	Anderes / unbekanntes Stadium			HT	CT	HT + CT	Keine	Unbekannt
Letrozol vs. Anastrozol											
Rose 2003											
Letrozol	*356*	*45 (12,6)[d]*	*k. A.*	*311 (87,4)[c, d]*	*k. A.*	*Bauchraum 185 (52,0 [c])* *Knochen 85 (23,9 [c])* *Weichgewebe 85 (23,9[c])*	*355 (99,7)[c, e]*	*199 (55,9)[c, e]*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*
Anastrozol	*357*	*48 (13,4)[d]*	*k. A.*	*309 (86,6)[c,d]*	*k. A.*	*Bauchraum 186 (52,1 [c])* *Knochen 87 (24,4 [c])* *Weichgewebe 84 (23,5 [c])*	*356 (99,7)[c, e]*	*210 (58,8)[c, e]*	*k. A.*	*k. A.*	*k. A.*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.

b: Die Angaben umfassen Informationen zur adjuvanten Vorbehandlung und Angaben zur Behandlung des fortgeschrittenen Stadiums.

c: eigene Berechnung

d: Die Daten beziehen sich auf die Erstdiagnose.

e: Getrennte Angaben für adjuvante Therapie und Therapie des metastasierten Stadiums liegen nicht vor.

adj.: adjuvant; CT: Chemotherapie; HT: Hormontherapie; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; vs.: versus

Tabelle 142: Charakterisierung der Studienpopulation: Hormonrezeptorstatus (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Vergleich Studie Gruppe	N[a]	Hormonrezeptorstatus				HER2-Status positiv
		ER+ und PgR+	ER+ oder PgR+[b]	ER- und PgR-	Unbekannt	
		n %				
Exemestan vs. Anastrozol						
A5991021						
Exemestan	*65*	*ER+: 61 (95,3)* *PgR+: 47 (73,4)*		*ER-:2 (3,1)* *PgR-: 9 (14,1)*	*ER unb.: 1 (1,6)* *PgR unb.: 8 (12,5)*	*k. A.*
Anastrozol	*65*	*ER+: 60 (93,8)* *PgR+: 40 (62,5)*		*ER-: 4 (6,3)* *PgR-: 20 (31,3)*	*ER unb.: 0 (0)* *PgR unb.: 4 (6,3)*	
Letrozol vs. Anastrozol						
Rose 2003						
Letrozol	*356*	*102 (28,7)*	*71 (19,9)*	*0 (0)*	*183 (51,4)*	*k. A.*
Anastrozol	*357*	*104 (29,1)*	*63 (17,6)*	*1 (0,3)*	*189 (52,9)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Schließt auch Patientinnen ein, bei denen der Status unbekannt ist.
ER+: östrogenrezeptorpositiv; HER2-Status: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; PgR+: progesteronrezeptorpositiv; unb.: unbekannt; vs.: versus

Tabelle 143: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Vergleich Studie Gruppe	Erlaubte Begleitbehandlungen	Nicht erlaubte Begleitbehandlungen
Exemestan vs. Anastrozol		
A5991021		
Exemestan Anastrozol	*Kortikosteroide (≤ 8 Wochen), Bisphosphonate; palliativer operativer Eingriff oder Radiotherapie (waren nicht explizit verboten, konnten allerdings zum nachträglichen Ausschluss entweder der Patientin oder der Läsion aus der Wirksamkeitsanalyse führen); andere Arzneimittel, deren Gabe nach Ansicht des Arztes aus Gründen des Wohlbefindens notwendig ist*	*Arzneimittel mit Wirkung auf den Hormonstatus oder die ein Krankheitsrezidiv verhindern*
Letrozol vs. Anastrozol		
Rose 2003		
Letrozol Anastrozol	*palliative Radiotherapie (Schmerzen), Kortikosteroidtherapie (< 2 Wochen)*	*andere Arzneimittel, die ein Krankheitsrezidiv verhindern*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.
vs.: versus

Vergleich Exemestan vs. Anastrozol

Die Charakteristika der Patientinnen der Studie A5991021 waren zwischen den Studienarmen größtenteils ausgewogen. Die Patientinnen waren knapp über 60 Jahre alt und überwiegend kaukasischer Herkunft (ca. 88 %). Etwa 95 % hatten einen positiven Östrogenrezeptorstatus, der Anteil der Patientinnen mit einem positiven Progesteronrezeptorstatus lag bei 60 % bis 70 %. Angaben zum HER2-Status der Patientinnen lagen im Studienbericht nicht vor. Zwischen den Therapiearmen bestanden keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Vorbehandlung. Etwa 65 % aller Frauen bekamen vor dem Studieneinschluss eine adjuvante hormonelle Therapie und etwa 47 % eine Chemotherapie. Eine hormonelle Therapie des metastasierten Stadiums hatten 39 % der Frauen der Exemestangruppe und 50 % der Frauen der Anastrozolgruppe hinter sich. Etwa ein Drittel der Patientinnen beider Behandlungsarme wurden für das metastasierte Stadium chemotherapeutisch behandelt.

Der Anteil der Patientinnen, die die Therapie frühzeitig abgebrochen hatten, unterschied sich nicht zwischen den Studienarmen (98 %). Es blieb allerdings unklar, ob diese Patientinnen auch die Studie und damit die Nachbeobachtung abgebrochen hatten. Der überwiegende Anteil der Patientinnen hatte dabei die Therapie aufgrund einer Progression abgebrochen (etwa 90 % der Abbruchgründe). Bezüglich der Begleitbehandlungen bestanden in der Studie keine bedeutsamen Einschränkungen. Eine palliative Radiotherapie oder ein palliativer operativer Eingriff waren nicht explizit verboten, konnten allerdings zum nachträglichen Ausschluss entweder der Patientin oder deren Läsion aus der Wirksamkeitsanalyse des primären Endpunkts führen. Die Gabe von Biphosphonaten war erlaubt.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Die Charakteristika der Patientinnen der Studie Rose 2003 waren zwischen den Studienarmen ausgewogen. Die Patientinnen waren knapp über 60 Jahre alt und überwiegend kaukasischer Herkunft (95 %). 48 % der Frauen hatten einen positiven Hormonrezeptorstatus, der Anteil der Patientinnen mit einem unbekannten Hormonrezeptorstatus lag bei 52 %. Die Studie Rose 2003 wurde dennoch auf Grundlage der Gesamtpopulation herangezogen. Es erscheint möglich, dass Patientinnen, deren Rezeptorstatus unbekannt war, hormonrezeptorpositiv waren. Darüber hinaus waren Patientinnen mit einem definitiv negativen Östrogen-rezeptorstatus nicht für den Studieneinschluss geeignet. Angaben zum HER2-Status der Patientinnen lagen im Studienbericht nicht vor.

Fast alle Patientinnen wurden vor dem Studieneinschluss mit einer neoadjuvanten oder adjuvanten Hormontherapie behandelt, die Hälfte der Frauen bekamen eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie.

Der Anteil der Patientinnen, die die Therapie frühzeitig abgebrochen hatten, unterschied sich nicht zwischen den Studienarmen (ca. 90 %). Es blieb allerdings unklar, ob diese Patientinnen auch die Studie und damit die Nachbeobachtung abgebrochen hatten. Der überwiegende Anteil der Patientinnen hatte dabei die Therapie aufgrund einer Progression abgebrochen (etwa 90 % der Abbruchgründe). Bezüglich der Begleitbehandlungen bestanden in der Studie

keine bedeutsamen Einschränkungen. Eine palliative Radiotherapie zur Schmerzbehandlung war gestattet.

Angaben zum Verlauf der eingeschlossenen Studien

Für beide Studien lagen ausschließlich Ergebnisse zu einem Datenschnitt vor. Für die Studie A5991021 waren keine Angaben zum Datum des Datenschnitts berichtet. Für die Studie Rose 2003 lag ein Datenschnitt zum Zeitpunkt 31.07.2001 vor. Dieser wurden – sofern ausreichende Daten verfügbar waren – für die Bewertung herangezogen.

Tabelle 144 zeigt zusammenfassend die Angaben zum Verlauf der in der Bewertung betrachteten Datenschnitte.

Tabelle 144: Angaben zu den Auswertungszeitpunkten und zu den Beobachtungsdauern (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**Beobachtungsdauer[a] [Monate], Median (Min-Max)**	**Behandlungsdauer [Monate], Median (Min-Max)**
Exemestan vs. Anastrozol		
A5991021[b]		
Exemestan	*13,2 (0 - 36,1)[c]*	*3,9 (0,5 - 35,6)[c]*
Anastrozol	*14,0 (0 - 40,5)[c]*	*4,3 (0 - 40,5)[c]*
Letrozol vs. Anastrozol		
Rose 2003 Datenschnitt 31.07.2001		
Letrozol	k. A.	*5,9* (k. A.)
Anastrozol	k. A.	*5,6* (k. A.)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.
a: Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben
b: Datum des Datenschnitts wird in den Studienunterlagen nicht berichtet.
c: eigene Berechnung
Max: Maximum; Min: Minimum; vs.: versus

5.3.2.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Für die Bewertung von Exemestan vs. Anastrozol und Letrozol vs. Anastrozol lag jeweils nur eine Studie vor. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer einzigen Studie gestellt werden, sind für die Studien A5991021 und

Rose 2003 nicht erfüllt [27]. Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise – z. B. auf einen Zusatznutzen – abgeleitet werden.

Tabelle 145 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials der für die Bewertung der Zweitlinientherapie eingeschlossenen Studien.

Tabelle 145: Verzerrungspotenzial auf Studienebene (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Exemestan vs. Anastrozol							
A5991021	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Letrozol vs. Anastrozol							
Rose 2003	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
vs.: versus							

Vergleich Exemestan vs. Anastrozol

Für die Studie A5991021 wurde auf der Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet. Aufgrund der Unsicherheit der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie auf die relevante Teilpopulation (Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus aufgrund des Zulassungsstatus von Anastrozol [260]) wurde jedoch die Ergebnissicherheit dieser Studie als mäßig angesehen.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Für die Studie Rose 2003 wurde auf der Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

5.3.2.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

5.3.2.2.1 Gesamtüberleben

5.3.2.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Tabelle 146 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf Endpunktebene.

Tabelle 146: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (fortgeschrittener Brustkrebs): Gesamtüberleben – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Vergleich Studie Datenschnitt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Exemestan vs. Anastrozol						
A5991021[a]	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Letrozol vs. Anastrozol						
Rose 2003 Datenschnitt 31.07.2001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Datum des Datenschnitts wird in den Studienunterlagen nicht berichtet. ITT: Intention to treat; vs.: versus						

Vergleich Exemestan vs. Anastrozol

Für die Studie A5991021 wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial attestiert.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Für die Studie Rose 2003 wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial attestiert.

5.3.2.2.1.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben

In Tabelle 147 sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studien A5991021 und Rose 2003 abgebildet. Die Kaplan-Meier-Kurven für die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Analysen lagen für beide Studien nicht vor.

Vergleich Exemestan vs. Anastrozol

Die Behandlung mit Exemestan ergab im Vergleich zur Behandlung mit Anastrozol keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Hieraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Exemestan oder Anastrozol im Rahmen der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Die Behandlung mit Letrozol ergab im Vergleich zur Behandlung mit Anastrozol keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Exemestan oder Anastrozol im Rahmen der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms.

Tabelle 147: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**Todesfälle n (%)**	**Mediane Überlebenszeit Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Exemestan vs. Anastrozol					
A5991021[b]					
Exemestan	*64*	*37 (57,8)*	*30,5 [22,2; 37,0]*	1,16 [0,84; 1,60][c]	0,517
Anastrozol	*64*	*32 (50,0)*	*33,3 [28,4; 43,3]*		
Letrozol vs. Anastrozol					
Rose 2003 Datenschnitt 31.07.2001					
Letrozol	*356*	*193 (54,2)*	*22,0 [19,6; 24,6]*[d]	0,95 [0,82; 1,12][d]	0,624
Anastrozol	*357*	*202 (56,6)*	*20,3 [18,0; 23,1]*[d]		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.
a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Datum des Datenschnitts nicht bekannt
c: relatives Risiko, eigene Berechnung aus Angaben zu Todesfällen
d: 90 %-KI
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; vs.: versus

5.3.2.2.1.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es lagen für den Endpunkt Gesamtüberleben keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.3.2.2.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben

Wie im Berichtsplan zur vorliegenden Bewertung A10-03 beschrieben [268], wurde die direkte Patientenrelevanz dieses Endpunkts anhand der konkreten Operationalisierungen in den jeweiligen Studien überprüft. In beiden Studien erfolgte die Erhebung des PFS mittels klinischer Untersuchung und bildgebender Verfahren, vor allem Letztere haben außerhalb eines Studiensettings nur eingeschränkte klinische Bedeutung [24]. Die Studie A5991021 wurde nicht in Anlehnung an die aktuellen Leitlinien [6,7,23] durchgeführt, weil stets der Verlauf der Erkrankung unabhängig vom Vorhandensein relevanter Zielläsionen zu Studienbeginn in regelmäßigen Abständen verfolgt wurde. In der Studie Rose 2003 wurden auch bildgebende Verfahren protokollindiziert in regelmäßigen Abständen durchgeführt,

unabhängig davon, ob relevante Zielläsionen zu Studienbeginn identifiziert wurden oder nicht. Die jeweiligen Untersuchungen wurden dabei durch die in Protokollen festgelegten Studienbedingungen vorgegeben und erfolgten unabhängig vom Vorliegen spezifischer Symptome, die auf ein Fortschreiten der Erkrankung hinweisen könnten.

Die in den Studien gewählte Operationalisierung umfasste sowohl symptomatische als auch nicht symptomatische Progression. In keiner Studie wurde der Anteil symptomatischer Progression separat berichtet. Daher ist die in den Studien vorliegende Operationalisierung des PFS nicht geeignet, um die Patientenrelevanz des PFS gemäß obiger Definition abzubilden [27]. Daher wird dieser Endpunkt nicht für die Bewertung herangezogen. Die Ergebnisse zum PFS sind ergänzend in Anhang E dargestellt.

5.3.2.2.3 Morbidität: Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Vergleich Exemestan vs. Anastrozol

Für den Vergleich einer Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenem Brustkrebs mit Exemestan gegenüber Tamoxifen wurden in der Studie A5991021 keine Daten zur Morbidität:Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Für den Vergleich einer Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenem Brustkrebs mit Exemestan gegenüber Tamoxifen wurden in der Studie Rose 2003 keine Daten zur Morbidität: Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet.

5.3.2.2.4 Allgemeine Nebenwirkungen: schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grade 3 und 4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Die patientenrelevanten allgemeinen Nebenwirkungen wurden anhand von schweren UE der CTCAE-Grade 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE operationalisiert. Die Gesamtrate UE wurde im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt. Alle untersuchten Endpunkte wurden in den Studien jeweils berichtet.

5.3.2.2.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen

Tabelle 148 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den allgemeinen Nebenwirkungen (schweren unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grade 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE).

Tabelle 148: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (fortgeschrittener Brustkrebs): allgemeine Nebenwirkungen (UE CTCAE-Grad 3, UE CTCAE-Grad 4, SUE und Abbruch wegen UE) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Vergleich Studie Datenschnitt Endpunkt	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Exemestan vs. Anastrozol						
A5991021[a]						
UE CTCAE-Grad 3	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
UE CTCAE-Grad 4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch[b]
Letrozol vs. Anastrozol						
Rose 2003 Datenschnitt 31.07.2001						
UE CTCAE-Grad 3	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
UE CTCAE-Grad 4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch[b]

a: Datum des Datenschnitts wird in den Studienunterlagen nicht berichtet.
b: subjektiver Endpunkt bei offenem Studiendesign
CTCAE: Common Terminoligy Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Vergleich Exemestan vs. Anastrozol

Für die Zielgrößen schwere UE sowie SUE wurde jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurde aufgrund der subjektiven Komponente bei der Entscheidung über den Abbruch in den Studien mit dem offenen Studiendesign ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Für die Zielgrößen schwere UE sowie SUE wurde jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurde aufgrund der subjektiven Komponente bei der Entscheidung über den Abbruch in den Studien mit dem offenen Studiendesign ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert.

5.3.2.2.4.2 Ergebnisse zu allgemeinen Nebenwirkungen

In Tabelle 149 sind die Ergebnisse zu den allgemeinen Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 149: Ergebnisse zu UE, UE CTCAE-Grad 3 und 4, SUE und Abbruch wegen UE (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**Patientinnen mit mindestens einem UE** **n (%)**	**Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 3** **n (%)**	**Patientinnen mit mindestens einem UE CTCAE-Grad 4** **n (%)**	**Patientinnen mit mindestens einem SUE** **n (%)**	**Abbruch wegen UE** **n (%)**
Exemestan vs. Anastrozol						
A5991021[b]						
Exemestan	*64*	*45 (70,3)*	*8 (12,5)*[c]	*3 (4,7)*[c]	*6 (9,4)*	*3 (4,7)*
Anastrozol	*64*	*45 (70,3)*	*11 (17,2)*[c]	*2 (3,1)*[c]	*11 (17,2)*	*3 (4,7)*
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert		–	0,69 [0,26; 1,84][d]; 0,518[e]	1,52 [0,25; 9,45][d]; 0,752[e]	0,50 [0,17; 1,44][d]; 0,243[e]	1,00 [0,19; 5,15][d]; > 0,999[e]
Letrozol vs. Anastrozol						
Rose 2003						
Datenschnitt 31.07.2001						
Letrozol	*356*	*289 (81,2)*	*86 (24,2)*[f]	*22 (6,2)*[f]	*68 (19,1)*	*28 (7,9)*
Anastrozol	*356*	*274 (77,0)*	*81 (22,8)*[f]	*22 (6,2)*[f]	*63 (17,7)*	*28 (7,9)*
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert		–	1,08 [0,76; 1,53][d]; 0,683[e]	1,00 [0,54; 1,84][d]; > 0,999[e]	1,1 [0,75; 1,60][d]; 0,649[e]	1,00 [0,58; 1,73][d]; > 0,999[e]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte kennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b: Datum des Datenschnitts nicht bekannt
c: eigene Berechnung
d: eigene Berechnung, asymptotisch
e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [269])
f: Für die Ereignisse, die nicht im CTCAE-Katalog (Version 2.0) aufgelistet sind, wurden die Angaben zum Schweregrad wie folgt in CTCAE-Grade umgerechnet: schwer = Grad 3 und lebensbedrohend = Grad 4

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; OR: Odds Ratio; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Vergleich Exemestan vs. Anastrozol

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)

Für die schweren UE CTCAE des Grades 3 und 4 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es ergibt sich für den Endpunkt schwere UE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden durch Exemestan im Vergleich zu Anastrozol.

SUE

Bei dem Anteil der Patientinnen mit mindestens einem SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt SUE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden durch Exemestan im Vergleich zu Anastrozol.

Abbruch wegen UE

Bei dem Anteil der Patientinnen, die ihre Therapie aufgrund UE frühzeitig abgebrochen haben, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden durch Exemestan im Vergleich zu Anastrozol.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)

Für die schweren UE CTCAE des Grades 3 und 4 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt schwere UE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden durch Letrozol im Vergleich zu Anastrozol.

SUE

Bei dem Anteil der Patientinnen mit mindestens einem SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt SUE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden durch Letrozol im Vergleich zu Anastrozol.

Abbruch wegen UE

Bei dem Anteil der Patientinnen, die ihre Therapie aufgrund UE frühzeitig abgebrochen hatten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UE kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden durch Letrozol im Vergleich zu Anastrozol.

5.3.2.2.4.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es lagen für die allgemeinen unerwünschten Ereignisse keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.3.2.2.5 Spezifische Nebenwirkungen: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, allgemeine thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen

Die patientenrelevanten spezifischen Nebenwirkungen wurden anhand von Frakturen (als UE dokumentiert), Neoplasien, zerebrovaskulären, kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen (jeweils als SUE dokumentiert) und endokrinen Nebenwirkungen untersucht.

Alle untersuchten Endpunkte außer den endokrinen Nebenwirkungen wurden in den eingeschlossenen Studien erhoben.

5.3.2.2.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen

Tabelle 150 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den spezifischen Nebenwirkungen (Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse). Endokrine Nebenwirkungen wurden in den Studien nicht erhoben, daher entfiel eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt.

Vergleich Exemestan vs. Anastrozol

Für die Endpunkte Neoplasien sowie zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse der Studie A5991021 wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet. Der Endpunkt Frakturen, der in der Studie untersucht wurde, konnte nicht herangezogen werden, da in den Studienunterlagen ausschließlich eine Auswertung der unerwünschten Ereignisse auf MedDRA-Preferred-Term-Ebene vorlag. Die Anzahl / der Anteil der Patientinnen mit einem Ereignis war aufgrund von Mehrfachzählungen nicht berechenbar.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Für alle untersuchten speziellen Nebenwirkungen der Studie Rose 2003 wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Tabelle 150: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (fortgeschrittener Brustkrebs): spezifische Nebenwirkungen (Frakturen als UE erfasst, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse, thromboembolische Ereignisse jeweils als SUE erfasst) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Endpunkt**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Exemestan vs. Anastrozol						
A5991021[a]						
Frakturen (UE)	keine verwertbaren Daten[b]					
Neoplasien (SUE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
zerebrovaskuläre Ereignisse (SUE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
kardiovaskuläre Ereignisse (SUE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
thromboembolische Ereignisse (SUE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
endokrine Nebenwirkungen	Endpunkt wurde nicht berichtet					
Letrozol vs. Anastrozol						
Rose 2003 Datenschnitt 31.07.2001						
Frakturen (UE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Neoplasien (SUE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
zerebrovaskuläre Ereignisse (SUE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
kardiovaskuläre Ereignisse (SUE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
thromboembolische Ereignisse (SUE)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
endokrine Nebenwirkungen	Endpunkt wurde nicht berichtet					

a: Datum des Datenschnitts wird in den Studienunterlagen nicht berichtet.
b: Es liegt ausschließlich eine Auswertung der unerwünschten Ereignisse auf MedDRA-Preferred-Term-Ebene vor. Die gesamte Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis ist aufgrund von Mehrfachzählungen nicht berechenbar.

ITT: Intention to treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

5.3.2.2.5.2 Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen

In Tabelle 151 und Tabelle 152 sind die Ergebnisse zu den spezifischen Nebenwirkungen: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse und thromboembolische Ereignisse und endokrine Nebenwirkungen dargestellt.

Tabelle 151: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**UE Frakturen**[b] **n (%)**	**SUE Neoplasien**[c] **n (%)**	**SUE zerebrovaskuläre Ereignisse**[d] **n (%)**	**SUE kardiovaskuläre Ereignisse**[e] **n (%)**	**SUE thromboembolische Ereignisse**[f] **n (%)**
Exemestan vs. Anastrozol						
A5991021[g]						
Exemestan	*64*	k. A.	*0 (0)*	*1 (1,6)*	*1 (1,6)*	*0 (0)*
Anastrozol	*64*	k. A.	*0 (0)*	*3 (4,7*[h]*)*	*3 (4,7*[h]*)*	*1 (1,6)*
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert		–	-, > 0,999[j]	0,32 [0,03; 3,19][i]; 0,371[j]	0,32 [0,03; 3,19][i]; 0,371[j]	0,33 [0,01; 8,21][i]; 0,517[j]
Letrozol vs. Anastrozol						
Rose 2003						
Datenschnitt 31.07.2001						
Letrozol	*356*	*1 (0,3)*	*11 (3,1)*	*7 (2,0)*	*7 (2,0)*	*6 (1,7)*
Anastrozol	*356*	*1 (0,3)*	*3 (0,8)*	*9 (2,5)*	*3 (0,8)*	*1 (0,3)*
Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert		1 [0,06; 16,02][k]; > 0,999[j]	3,75 [1,04; 13,56][i]; 0,033[j, l]	0,77 [0,28; 2,10][i]; 0,649[j]	2,36 [0,61;9,2][i]; 0,216[j]	6,09 [0,73; 50,81][i]; 0,069[j]

(Fortsetzung)

Tabelle 151: Ergebnisse zu spezifischen UE: Frakturen, Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b: MedDRA unerwünschte Ereignisse: Frakturen
c: schwerwiegende Ereignisse, MedDRA SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“
d: schwerwiegende Ereignisse, MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“
e: schwerwiegende Ereignisse, MedDRA SOC „Herzerkrankungen“
f: schwerwiegende Ereignisse, MedDRA SOC „Gefäßerkrankungen“
g: Datum des Datenschnittes nicht bekannt
h: eigene Berechnung
i: eigene Berechnung, asymptotisch
j: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [269])
k: Peto’s Odds Ratio, eigene Berechnung, asymptotisch
l: Laut Vorgaben des Studienprotokolls mussten Malignitäten als SUE gemeldet werden

k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 152: Ergebnisse zu spezifischen UE: endokrine Nebenwirkungen (Subskala für endokrine Symptome des FACT-ES) (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie

Vergleich Studie Endpunktkategorie Instrument Skalen Gruppe	N[a]	Wert bei Studienbeginn MW (SD)	Wert zum Studienende MW (SD)	Änderung verglichen zu Studienbeginn[b] (SE)	Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert
Exemestan vs. Anastrozol					
A5991021	Endpunkt wurde nicht berichtet				
Letrozol vs. Anastrozol					
Rose 2003	Endpunkt wurde nicht berichtet				

a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.

b: Positive Änderungen bedeuten Verbesserung.

FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Subscale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patientinnen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus

Vergleich Exemestan vs. Anastrozol

Frakturen

Für den Endpunkt Frakturen konnte der Anteil der Patientinnen mit mindestens einem Ereignis anhand der in den Studienunterlagen berichteten Informationen nicht berechnet werden.

Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse

Die Operationalisierung für die Erhebung des Endpunkts Neoplasien war in dieser Studie adäquat, da ausschließlich schwerwiegende Ereignisse erhoben wurden. Daher kann für diesen Vergleich eine Aussage zum Zusatznutzen für den Endpunkt Neoplasien getroffen werden. Bei dem Anteil der Patientinnen mit mindestens einer Neoplasie, einem zerebrovaskulären, einem kardiovaskulären und einem thromboembolischen Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hieraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden durch Exemestan im Vergleich zu Anastrozol für die Zielgrößen Neoplasien, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse.

Endokrine Nebenwirkungen

In der Studie wurden keine endokrinen Nebenwirkungen erhoben.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

Neoplasien

Entsprechend den Informationen aus dem Studienprotokoll wurden Malignitäten routinemäßig als SUE dokumentiert. Es bleibt unklar, ob die jeweiligen Diagnosen entweder im Laufe der durch das Studiendesign vorgegebenen (bildgebenden) Untersuchungen zur Bestimmung der Krankheitsprogression oder abhängig vom Vorliegen spezifischer Symptome, die auf eine Malignität der Erkrankung hinweisen, identifiziert wurden. Die Patientenrelevanz einzelner Ereignisse, die in die Auswertung eingegangen sind, ist somit unklar. Daher wird dieser Endpunkt aufgrund der in der Studie gewählten Operationalisierung von Neoplasien im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt.

Im Laufe der Studie gab es statistisch signifikant mehr Patientinnen in der Letrozolgruppe als in der Anastrozolgruppe, bei denen mindestens eine Neoplasie dokumentiert wurde.

Frakturen, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse

Bei dem Anteil der Patientinnen mit mindestens einer Fraktur, einem zerebrovaskulären, einem kardiovaskulären und einem thromboembolischen Ereignis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hieraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden durch Letrozol im Vergleich zu Anastrozol für die Zielgrößen Frakturen, zerebrovaskuläre, kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse.

Endokrine Nebenwirkungen

In keiner der Studien wurden endokrine Nebenwirkungen erhoben.

5.3.2.2.5.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es lagen für die spezifischen unerwünschten Ereignisse keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.3.2.3 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 153 fasst zusammen, welche Studien für die Bewertung der Aromatasehemmer in der Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms vorlagen. Zudem ist die Anzahl der jeweils untersuchten Patientinnen angegeben.

Tabelle 153: Zusammenfassende Übersicht zu bewerteten Studien und zur Anzahl eingeschlossener Patientinnen (fortgeschrittener Brustkrebs) – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Vergleich	Anzahl der Studien	Anzahl der publizierten Studien	Anzahl der Patientinnen
Exemestan vs. Anastrozol	1 (A5991021)	1	130
Letrozol vs. Anastrozol	1 (Rose 2003)	1	713
vs.: versus			

Tabelle 154 fasst die Beleglage für die Aromatasehemmer in der Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms zusammen. Dabei ist angegeben, für welche patientenrelevanten Endpunkte Daten vorlagen.

Tabelle 154: Zusammenfassung der Beleglage für die Aromatasehemmer in der Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen (fortgeschrittener Brustkrebs)

Vergleich	Gesamtüberleben	Morbidität: Symptomatik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Allgemeine Nebenwirkungen: Schwere UE (CTCAE-Grad 3)	Allgemeine Nebenwirkungen: Schwere UE (CTCAE-Grad 4)	Allgemeine Nebenwirkungen: SUE	Allgemeine Nebenwirkungen: Abbruch wegen UE	Spezifische Nebenwirkungen: Frakturen	Spezifische Nebenwirkungen: Neoplasien	Spezifische Nebenwirkungen: Zerebrovaskuläre Ereignisse	Spezifische Nebenwirkungen: Kardiovaskuläre Ereignisse	Spezifische Nebenwirkungen: Thromboembolische Ereignisse	Spezifische Nebenwirkungen: Endokrine Nebenwirkungen
Ergebnisse der wirkstoffübergreifenden Meta-Analyse													
AI vs. Tam.	keine Daten für eine wirkstoffübergreifende Meta-Analyse zum Vergleich der AI vs. Tam.												
Ergebnisse der Vergleiche auf Basis der Einzelwirkstoffe													
Exe. vs. Ana.	⇔	-	-	⇔	⇔	⇔	⇔	-	⇔	⇔	⇔	⇔	-
Let. vs. Ana.	⇔	-	-	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	↓[a]	⇔	⇔	⇔	-

⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis
↓: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Kontrolle
-: keine Daten berichtet, daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen
a: Patientenrelevanz einzelner Ereignisse nicht abschätzbar
AI: Aromataseinhibitoren; Ana: Anastrozol; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Exe: Exemestan; Let: Letrozol; Tam: Tamoxifen; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

5.3.3 Drittlinientherapie

Für die Drittlinientherapie wurden keine relevanten Studien identifiziert. Daher liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Drittlinientherapie beim späten Brustkrebs vor.

6 Diskussion und Würdigung der Stellungnahmen

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren:

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich zu einer anderen Behandlungsoption, insbesondere die Behandlung mit Tamoxifen unter Beachtung der verschiedenen Therapieregimes für Aromatasehemmer
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich untereinander und
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung

jeweils bei Patientinnen mit Mammakarzinom im frühen und fortgeschrittenen Krankheitsstadium hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

In die Nutzenbewertung wurden alle 3 zur Behandlung von Frauen mit Mammakarzinom zugelassenen Aromatasehemmer eingeschlossen: Anastrozol, Exemestan und Letrozol.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt.[2] Eine Liste aller wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht findet sich in Abschnitt 6.4. Außerdem werden in Abschnitt 6.4 die Aspekte gewürdigt, die in den Abschnitten 6.1 bis 6.3 noch nicht adressiert wurden.

6.1 Informationsbasis und Datenqualität

6.1.1 Studien zum frühen Mammakarzinom

In Deutschland sind alle 3 untersuchten Aromatasehemmer Anastrozol, Exemestan und Letrozol für die Therapie des frühen Mammakarzinoms zugelassen (siehe auch Kapitel 1). Ein Einsatzgebiet von Anastrozol und Letrozol ist dabei die adjuvante Upfronttherapie, wobei Letrozol zusätzlich auch in der neoadjuvanten Therapie eingesetzt werden kann. Diese neoadjuvante Anwendung von Letrozol ist ausschließlich bei HER-2-negativen Tumoren zugelassen, wenn eine sofortige chirurgische Intervention nicht indiziert ist und eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt. Alle 3 Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol und Exemestan) sind für die Brustkrebstherapie nach einer Vorbehandlung mit Antiöstrogenen (bspw. Tamoxifen) zugelassen. Dies ist im Rahmen einer Sequenz- oder Switchtherapie oder einer erweiterten Therapie möglich. Bei einer Sequenztherapie steht dabei die Entscheidung

[2] Insgesamt sind 3 Stellungnahmen zum Vorbericht eingegangen: Stellungnahme der Firma Pfizer Pharma GmbH, im Weiteren Stellungnahme der Firma Pfizer genannt; Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) als Wiedergabe der Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)/Kommission Mamma (als Untergruppe der DGGG, der Deutschen Krebsgesellschaft [DKG] sowie der DGS), im Weiteren Stellungnahme der AGO genannt; Stellungnahme des Tumorregisters München des Tumorzentrums München am Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, im Weiteren Stellungnahme des Tumorregisters München des Tumorzentrums München genannt

für oder gegen einen Wechsel von Antiöstrogenen zu Aromatasehemmern zum Zeitpunkt des Beginns der Therapie mit Antiöstrogenen fest. Bei der Switchtherapie wird diese Entscheidung erst nach 2 bis 3 Jahren Behandlung mit Tamoxifen getroffen. Eine Sequenztherapie ist auch in umgekehrter Reihenfolge möglich (Aromatasehemmerbehandlung über 2 bis 3 Jahre gefolgt von einer Tamoxifenbehandlung). Von einer erweiterten Therapie spricht man, wenn nach einer 5- oder mehrjährigen Tamoxifenvorbehandlung der Wechsel zu Aromatasehemmern erfolgt.

Es zeigte sich, dass nicht für alle zugelassenen Indikationsgebiete Studien vorlagen, die den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen. Insbesondere lag keine für diesen Bericht relevante Evidenz zur Bewertung von Letrozol im Rahmen einer neoadjuvanten Therapie vor.

Direkt vergleichende Studien zwischen den einzelnen Aromataseinhibitoren fehlen größtenteils. Darüber hinaus lagen nur wenige Studien zum Vergleich unterschiedlicher Therapieansätze eines Aromatasehemmers (oder auch zwischen den Aromatasehemmern) vor. Eine Ausnahme bildete die Studie BIG 1-98, in der unter anderem die Behandlung mit Letrozol über 5 Jahre mit einer sequenziellen Behandlung bestehend aus Letrozol gefolgt von Tamoxifen verglichen wurde.

An der Informationsbasis hat sich auch durch das Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht nichts geändert. Aus den zum Vorbericht eingereichten Stellungnahmen ergaben sich keine zusätzlichen relevanten Studien. Sämtliche von den Stellungnehmenden angeführten Studien sind bei der Erstellung der Nutzenbewertung bereits berücksichtigt und als relevant oder irrelevant eingeschätzt worden (siehe Abschnitte 6.4.1 bis 6.4.4).

Für die meisten untersuchten Vergleiche – mit Ausnahme der Switchtherapie – lag ausschließlich eine Studie vor. Zusätzlich zur Betrachtung der Ergebnisse zu den einzelnen Wirkstoffen wurden innerhalb der Therapieregime auch wirkstoffübergreifende Meta-Analysen zum Vergleich der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen berechnet. Insgesamt waren solche Meta-Analysen aber nur für wenige Therapieregime und nur für wenige Endpunkte möglich.

Insgesamt bleibt festzustellen, dass die Datenlage für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen vergleichsweise gut ist, weil wirkstoffübergreifend mehrere mehrjährige Studien vorliegen, auch wenn in diesen nicht alle wichtigen patientenrelevanten Endpunkte untersucht wurden (siehe Abschnitt 6.1.3). Aufgrund fehlender (relevanter) vergleichender Studien zwischen einzelnen Aromatasehemmern und zwischen unterschiedlichen Therapieansätzen sind die vorliegenden Ergebnisse allerdings nur eingeschränkt dazu geeignet, vergleichende Aussagen zu den einzelnen Wirkstoffen und Therapiestrategien abzuleiten, was eines der Ziele der vorliegenden Untersuchung war.

6.1.2 Studien zum fortgeschrittenen Mammakarzinom

In Deutschland sind alle 3 untersuchten Aromatasehemmer (Anastrozol, Exemestan und Letrozol) für die Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms zugelassen (siehe auch Kapitel 1). Ein Einsatzgebiet von Anastrozol und Letrozol ist dabei die Erstlinientherapie. Alle 3 Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol und Exemestan) können zudem auch in der Zweitlinientherapie nach einer Vorbehandlung mit Antiöstrogenen (bspw. Tamoxifen) angewendet werden. Dabei ist die Anwendung von Exemestan unter anderem an eine festgestellte Progression unter Antiöstrogenbehandlung gekoppelt. Letrozol und Exemestan dürfen auch bei Frauen mit künstlich induzierter Menopause eingesetzt werden.

Die Datenlage zum fortgeschrittenen Brustkrebs ist im Vergleich zu der beim frühen Brustkrebs deutlich schwächer: es lagen insgesamt weniger Studien vor, und diese schlossen im Mittel auch deutlich weniger Patientinnen ein.

Für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms wurde für die 3 untersuchten Wirkstoffe jeweils eine Studie im Vergleich zu Tamoxifen identifiziert. Darunter befindet sich auch die Studie EORTC-10951 zum Vergleich von Exemestan mit Tamoxifen. Diese Studie wurde für die Bewertung des Nutzens / Zusatznutzens nicht herangezogen, da der Anteil der Frauen mit einer Tamoxifenvorbehandlung (Zulassungsvoraussetzung) in der Studie lediglich 20 % betrug. Es ist davon auszugehen, dass sich Patientinnen mit einer vorherigen Tamoxifenbehandlung hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung in einem anderen Stadium der Erkrankung befinden als Patientinnen ohne Vorbehandlung. Daher ist davon auszugehen, dass sich Effekte in diesen beiden Patientenpopulationen (mit und ohne Tamoxifenvorbehandlung) relevant unterscheiden. Der für die Gesamtpopulation (in der sich 80 % Patientinnen ohne Tamoxifenvorbehandlung befinden) beobachtete Effekt kann somit nicht auf den Effekt für vorbehandelte Patientinnen übertragen werden. Die Ergebnisse entsprechender Subgruppenanalysen der Patientinnen mit Tamoxifenvorbehandlung lagen in den Studienunterlagen nicht vor. Eine weitere identifizierte Studie (FIRST) untersuchte Anastrozol im Vergleich zu Fulvestrant und konnte ebenfalls nicht herangezogen werden, da nur 25 % der Patientinnen mit Antiöstrogen vorbehandelt wurden, was eine Zulassungsvoraussetzung für Fulvestrant ist.

Eine Besonderheit in der Bewertung von Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen in der Erstlinientherapie ergab sich daraus, dass in 2 der berücksichtigten Studien TARGET und TARGET-Japan lediglich ein Anteil von 45 % bzw. 78 % der Patientinnen die Zulassungskriterien von Anastrozol hinsichtlich eines positiven Hormonrezeptorstatus erfüllten. Die gleiche Problematik galt auch für die Studie Rose 2003, die für den Vergleich Letrozol gegenüber Anastrozol in der Zweitlinientherapie herangezogen wurde. Der Anteil der Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus lag bei 48 %. Alle 3 Studien wurden trotz dieser Abweichung von der Zulassung in die Bewertung der Ergebnisse einbezogen. Grund dafür war, dass die weiteren Patientinnen der Studie einen unbekannten Hormonrezeptorstatus des Tumors aufwiesen – Patientinnen mit einem definitiv negativen

Status des Tumors wurden in die Studie nicht eingeschlossen. Da ca. 75 bis 80 % der Frauen, die an Brustkrebs erkranken, einen hormonrezeptorpositiven Tumor aufweisen [270,271], erscheint es wahrscheinlich, dass sich in diesen Studien unter den Patientinnen mit unbekanntem Hormonrezeptorstatus weitere Patientinnen mit einem hormonrezeptorpositiven Status des Tumors befanden.

In der vorliegenden Bewertung wurden zudem Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen der Einfluss der Ergebnisse der Patientinnen mit unbekanntem Hormonrezeptorstatus des Tumors auf die Effekte patientenrelevanter Endpunkte untersucht wurde. Solche Analysen waren ausschließlich für die Erstlinientherapie und den Endpunkt Gesamtüberleben möglich. Anhand dieser Analyse wurde kein relevanter Einfluss des Hormonrezeptorstatus auf das Gesamtüberleben festgestellt.

Relevante Studien, die Exemestan und Letrozol bei Frauen mit künstlich induzierter Postmenopause untersuchten, wurden nicht identifiziert.

Aussagen zur Anwendung von Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Brustkrebses waren auf Grundlage lediglich einer Studie möglich. Für Anastrozol im Vergleich zu Tamoxifen lagen 4 Studien vor. Direkt vergleichende Studien zwischen den einzelnen Aromataseinhibitoren im Rahmen der Erstlinientherapie wurden nicht identifiziert.

Für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms wurde keine Studie identifiziert, aus der sich ein Nutzen einer Therapie mit einem Aromatasehemmer gegenüber einer anderen zugelassenen Therapie ableiten ließe. Es wurden lediglich 2 Studien zum Vergleich der Aromatasehemmer untereinander identifiziert (Exemestan vs. Anastrozol; Letrozol vs. Anastrozol). Mangels des Nachweises eines Nutzens der Aromatasehemmertherapie im Vergleich zu einer anderen zugelassenen Therapie in der Zweitlinie sind solche direkt vergleichenden Studien zwischen Aromatasehemmern allerdings von untergeordneter Relevanz. Aus den direkt vergleichenden Studien ergab sich jedoch kein Vor- oder Nachteil eines Aromatasehemmers gegenüber den anderen Wirkstoffen.

Für die Drittlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms konnten ebenfalls keine für diesen Bericht relevanten Studien identifiziert werden, aus der sich ein Nutzen einer solchen Therapie ableiten ließe.

Auch aus den zum Vorbericht eingereichten Stellungnahmen ergaben sich keine zusätzlichen relevanten Studien. Sämtliche von den Stellungnehmenden angeführten Studien sind bei der Erstellung der Nutzenbewertung bereits berücksichtigt und als relevant oder irrelevant eingeschätzt worden (siehe Abschnitte 6.4.5 und 6.4.6).

6.1.3 Untersuchte patientenrelevante Endpunkte

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte untersucht: Gesamtüberleben, symptomatische Progression, progressionsfreies Überleben (PFS) sowie krankheitsfreies Überleben (DFS) (beide sofern die direkte Patientenrelevanz anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien gegeben war), subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) und Endpunkte zu Nebenwirkungen [268].

DFS

Im überwiegenden Teil der Studien zum frühen Mammakarzinom wurde der Endpunkt DFS erhoben. Die Bedeutung der Diagnose eines Rezidivs für Patientinnen und die sich daraus ergebende Patientenrelevanz ist unbestritten. Es stellt sich jedoch die Frage, inwieweit die Erhebung / Operationalisierung dieses Endpunkts in Studien dazu geeignet ist, diese Bedeutung der Diagnose für die Patientinnen bzw. die Patientenrelevanz hinreichend sicher zu untersuchen. Im Bericht wurde daher überprüft, inwieweit die in den Studien verwendete Operationalisierung sich an den Leitlinien zum frühen Brustkrebs orientiert [6,7]. Die reguläre Nachsorge beim frühen Brustkrebs schließt körperliche Untersuchungen in den Jahren 1 bis 3 alle 3 Monate, in den Jahren 4 und 5 alle 6 Monate und ≥ 6 Jahre alle 12 Monate sowie eine jährliche Mammografie ein. Eine intensivierte apparative und labortechnische Diagnostik mit Röntgen-Thorax, Knochenszintigrafie, CT, PET oder MRT sowie Blutbildbestimmung, Serum-Biochemie oder Tumormarkerbestimmung zur Metastasendiagnostik sind nicht bei der Standard-Nachsorge, sondern nur bei klinischen Auffälligkeiten indiziert [7]. Die Abweichung von den Empfehlungen zu der regulären Nachsorge im Sinne größerer Intervalle zwischen den Untersuchungen oder fehlender Vorschriften zur Durchführung von der Mammografie führen eher zu einer möglichen Unterschätzung der Rezidivrate und wurden daher im Bericht als ausreichend geeignet angesehen und für die Bewertung herangezogen. Wurden allerdings in den Studienprotokollen regelhaft bildgebende Verfahren zur Erfassung des DFS vorgegeben, mit denen Rezidive gefunden werden, die in der Routineversorgung (aufgrund größerer oder anderer zeitlicher Abstände der Nachsorge) nicht gefunden und teilweise auch nicht symptomatisch verlaufen würden, wurde dies als nicht geeignet angesehen.

PFS

In den Studien zum fortgeschrittenen Mammakarzinom wurde das PFS als Endpunkt untersucht. Die Erhebung dieses Endpunkts erfolgte dabei in vorgeschriebenen Intervallen (durch das jeweilige Studienprotokoll festgelegt) mithilfe bildgebender Verfahren und unabhängig vom Vorliegen der klinischen Auffälligkeiten bzw. der Symptome, die auf ein Fortschreiten der Erkrankung hinweisen. Im Gegensatz zur adjuvanten Behandlung beim frühen Brustkrebs wird beim fortgeschrittenen Brustkrebs jedoch gerade nicht von einem kurativen Therapieansatz mit anschließender Remission ausgegangen, sodass eine mit bildgebenden Verfahren ermittelte Tumorprogression allein nicht als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen ist.

Diese Einschätzung stellt die Firma Pfizer in ihrer Stellungnahme zum Vorbericht infrage. Eine ausführliche Diskussion hierzu erfolgte jedoch bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan [272]. In der Stellungnahme der Firma Pfizer fanden sich keine weiterführenden inhaltlichen Argumente, es wurde lediglich auf eine für dieses Thema irrelevante Publikation (Broglio 2009 [273]) und Positionen anderer Organisationen hingewiesen.

In der von der Firma Pfizer vorgelegten Publikation Broglio 2009 [273] wird untersucht, wie sich eine unterschiedliche Latenzzeit zwischen einer Progression und dem Versterben auf die Fallzahl zum Nachweis eines Mortalitätsvorteils einer Therapie auswirkt. Die genannte Untersuchung stellt keine Validierungsstudie des Surrogatendpunkts PFS dar. Vielmehr liegt der statistischen Simulation genau die Annahme zugrunde, dass ein längeres progressionsfreies Überleben zu einem verlängerten Gesamtüberleben führt. Zur Frage, ob PFS einen validen Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben darstellt, kann diese Untersuchung daher nichts beitragen.

Die von der Firma Pfizer vorgebrachten Argumente haben insgesamt keine Konsequenzen für die Einstufung des PFS als Surrogatparameter unklarer Validität in der vorliegenden Nutzenbewertung.

Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu den Endpunkten Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogener Lebensqualität lagen kaum Daten vor. Es ist insbesondere nennenswert, dass in keiner der eingeschlossenen Studien zum fortgeschrittenen Mammakarzinom die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht wurde. Insbesondere in der Situation des fortgeschrittenen Mammakarzinoms und unter Berücksichtigung der Therapieziele bei der metastasierten Erkrankung [7,274] ist diese Evidenzlücke nicht nachvollziehbar, zumal in keiner der untersuchten Studien ein Überlebensvorteil bezüglich der jeweiligen Intervention im Vergleich zum Komparator gezeigt wurde.

Unerwünschte Ereignisse

Eine weitere Herausforderung war die Auswertung von schweren UE (CTCAE-Grade 3 und 4) und von einigen spezifischen Nebenwirkungen (zerebrovaskuläre, kardio-vaskuläre und thromboembolische Ereignisse). Die Zielgröße schwere UE wurde in vielen Studien nicht untersucht beziehungsweise nicht berichtet. Die spezifischen unerwünschten Ereignisse wurden zwar in den Studien untersucht, die jeweils verwendete Operationalisierung (in der Regel als unerwünschtes Ereignis) stellte allerdings die Patientenrelevanz nicht sicher, da sie auch die Ergebnisse für die von Patientinnen nicht spürbaren Ereignisse erfasste. Um patientenrelevante spezifische Nebenwirkungen abzubilden, wurde für die Studien auf Auswertungen der als schwerwiegend klassifizierten Ereignisse zurückgegriffen, da durch diese Klassifikation in der Regel Patientenrelevanz gegeben ist. Allerdings standen nur für wenige Studien verwertbare Daten für die Bewertung dieses Endpunkts zur Verfügung.

Die AGO nennt in ihrer Stellungnahme zum Vorbericht zudem den Endpunkt gynäkologische Ereignisse. Für diesen – insbesondere die vaginalen Blutungen – trifft jedoch die gleiche Problematik wie oben beschrieben zu. So lagen beispielsweise in den Switch-Studien zwar größtenteils sinnvolle (teilweise prädefinierte) Konzepte zur Erfassung der vaginalen Blutungen vor, hierzu liegen jedoch keine Auswertungen der Kategorie SUE vor. Die Auswertungen der einzelnen SUE (auf Basis der SOC bzw. der PT) erlauben demgegenüber aufgrund möglicher Doppelzählungen der Ereignisse keine adäquate Auswertung. Für die Upfront-Therapie können die Daten zur Beurteilung der vaginalen Blutungen hingegen als ausreichend sicher beurteilt werden. Hier zeigen sich in der Gesamtschau Vorteile für die Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen. Dies ist kongruent mit der Aussage im Fazit des Berichts, dass in der Upfront-Therapie insgesamt weniger SUE unter Aromatasehemmern auftreten als unter Tamoxifen.

6.2 Vergleich der Ergebnisse mit den Empfehlungen der Fachgesellschaften und mit anderen systematischen Übersichten

Für die Therapie des frühen und fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit Aromatasehemmern wurden sowohl für die einzelnen Wirkstoffe als auch wirkstoffübergreifend zahlreiche systematische Übersichtsarbeiten durchgeführt (z. B. [275-278], für eine vollständige Liste der gesichteten Arbeiten siehe Anhang C). Ebenso liegen Empfehlungen von Fachgesellschaften vor (z. B. [7,274,279]).

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse des Berichts mit denen der systematischen Übersichtsarbeiten verglichen. Im Juli 2015 veröffentlichte die Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) ihre Meta-Analysen zum Vergleich der Aromataseinhibitoren mit Tamoxifen bei frühem Mammakarzinom [278]. Diese unterscheiden sich von anderen systematischen Übersichten, da die Autoren ihre Analysen auf Basis von individuellen Patientendaten der eingeschlossenen RCTs durchführten. Diese Ergebnisse werden aufgrund ihrer Relevanz getrennt von denen der anderen systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema dargestellt und in Relation zu den Ergebnissen des Berichts diskutiert (siehe Abschnitt 6.2.2).

6.2.1 Vergleich der Ergebnisse mit denen anderer systematischer Übersichten und Empfehlungen

Der Studienpool der systematischen Übersichten [275-277] und der Empfehlungen [7,274,279] umfasste jeweils die bewerteten Studien der vorliegenden Nutzenbewertung, ging aber in vielen Fällen auch darüber hinaus. Dies kann zum größten Teil dadurch erklärt werden, dass in diesen Arbeiten und Empfehlungen andere Ausrichtungen der Fragestellung beziehungsweise andere Einschlusskriterien für die Studien galten, so wurden z. B. auch Studien eingeschlossen, die nicht dem deutschen Zulassungsstatus entsprechen. Auf der anderen Seite basieren die systematischen Übersichten und Empfehlungen regelhaft auf den in Publikationen verfügbaren Informationen zu den relevanten Studien (Ausnahme: Analyse der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group [EBCTCG], siehe Abschnitt 6.2.2).

Diese enthalten jedoch regelhaft nur einen Ausschnitt des verfügbaren Wissens zu einer Studie [280]. Im Gegensatz dazu lagen für die meisten in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien Studienberichte vor, sodass von einer weitgehend vollständigen Evidenzbasis ausgegangen werden kann.

In den publizierten systematischen Übersichten wurden teilweise wirkstoffübergreifende und therapieschemaübergreifende Meta-Analysen durchgeführt, teilweise auf Basis eines breiteren Studienpools unter Einschluss von Studien außerhalb der Zulassung. Vereinzelt führt dies zu unterschiedlichen Aussagen zum Gesamtüberleben im Vergleich zur vorliegenden Nutzenbewertung, da in den Übersichten dann keine ausreichende Differenzierung nach Therapiesituation erfolgte. Wirkstoffübergreifende Meta-Analysen wurden auch in der vorliegenden Bewertung durchgeführt, und zwar unter der Annahme, dass sich die Effekte zwischen den Aromatasehemmern nicht relevant unterscheiden. Demgegenüber wurde auf therapieschemaübergreifende Meta-Analysen verzichtet, da davon ausgegangen wurde, dass sich das Basisrisiko für Patientinnen in den verschiedenen Therapiesituationen relevant voneinander unterscheidet (z. B. für zum Zeitpunkt der Randomisierung mit Tamoxifen vorbehandelte vs. nicht mit Tamoxifen vorbehandelte Patientinnen). Insgesamt lässt sich jedoch kongruent sowohl aus den publizierten systematischen Übersichten als auch aus der vorliegenden Nutzenbewertung für mehrere Behandlungssituationen ein Vorteil für die Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen im Gesamtüberleben feststellen.

Frühes Stadium des Brustkrebses

Für den Endpunkt DFS bei Patientinnen mit frühem Brustkrebs zeigte sich sowohl in der vorliegenden Nutzenbewertung als auch in den publizierten Übersichten mehrheitlich ein Vorteil für eine Therapie mit Aromatasehemmern gegenüber einer (alleinigen) Tamoxifen-Therapie, allerdings nicht für alle Patientengruppen und Therapiesituationen. So wurde bei der Sequenztherapie zum Vergleich Sequenz (Let→Tam) mit Tamoxifen über 5 Jahre nur bei Patientinnen, die eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen einer Sequenztherapie (Let→Tam) festgestellt. Für Patientinnen ohne (neo-)adjuvante Chemotherapie wie auch bei den anderen Vergleichen zur Sequenztherapie (Anastrozol vs. Sequenz [Tam→Exe] und Sequenz [Let→Tam] vs. Letrozol) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Literatur wird diskutiert, dass unter der Therapie mit Aromatasehemmern im Vergleich zu Tamoxifen weniger thromboembolische Ereignisse und Endometriumkarzinome auftreten, jedoch ein höheres Risiko für das Auftreten von Frakturen und kardiovaskulärer Ereignisse besteht [275,281-284]. Hinsichtlich der Frakturen entsprachen die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung im Wesentlichen den Ergebnissen anderer Untersuchungen. Die Beobachtungen für thromboembolische und kardiovaskuläre Ereignisse konnten lediglich für einzelne Vergleiche bestätigt werden. Allerdings fehlten für mehrere der relevanten Studien Auswertungen, in denen diese Ereignisse adäquat operationalisiert wurden. Z.B. lagen in den Studienberichten für diese Endpunkte ausschließlich Ergebnisse auf der Ebene der einzelnen MedDRA Preferred Terms (PT) vor. Der Anteil der Patientinnen mit

mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis war aufgrund der möglichen Doppelzählungen daher nicht berechenbar. Dies bedeutet auf der anderen Seite, dass die Ergebnisse der publizierten systematischen Untersuchungen, in denen mangels Zugriffs auf Studienberichte eine Einordnung der jeweiligen Operationalisierung in den Einzelstudien nicht erfolgen konnte, mit Zurückhaltung interpretiert werden sollten.

Fortgeschrittenes Stadium des Brustkrebses

Für die Therapiesituation des fortgeschrittenen Brustkrebses ist der Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung mit denen systematischer Reviews schwieriger, da diese zumeist die Fragestellung des vorliegenden Berichts nicht abbilden. Teilweise werden irrelevante Wirkstoffe untersucht, teilweise wird die für Deutschland gültige Zulassung der relevanten Wirkstoffe nicht beachtet.

Die AGO verweist in ihrer Stellungnahme zum Vorbericht auf 3 verschiedene systematische Übersichten (Ferretti 2006, Gibson 2009 und Mauri 2006 [276,285,286]).

Alle 3 genannten systematischen Übersichten wurden bei der Erstellung des Berichts gesichtet (siehe Anhang C). Die Untersuchungen sind für einen Abgleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet.

Die Meta-Analyse Ferretti 2006 schließt 6 Phase-III-Studien mit insgesamt 2787 Patientinnen zum Vergleich von Aromatasehemmern mit Tamoxifen im fortgeschrittenen Stadium des Brustkrebses ein. Von den 6 Studien wurden in 2 Studien die Aromatasehemmer Formestan bzw. Fadrozol jeweils mit Tamoxifen verglichen (insgesamt 621 [22 %] Patientinnen). Beide Aromatasehemmer sind in Deutschland zur Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms nicht zugelassen. Bei den weiteren 4 Studien (insgesamt 2166 [78 %] Patientinnen) handelt es sich zum einen um die Studien TARGET, 1033IL/0030 und Milla-Santos 2003 zum Vergleich von Anastrozol mit Tamoxifen, die in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen und zudem als zusammenfassende Analyse ausgewertet wurden, sofern die Datenlage zu den einzelnen Endpunkten dies zuließ; zum anderen um die Studie P025 zum Vergleich von Letrozol mit Tamoxifen, die ebenfalls für die Nutzenbewertung herangezogen wurde.

Das Cochrane-Review Gibson 2009 [276] untersucht den Nutzen der Aromatasehemmer im Vergleich zu Tamoxifen, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat. Von den 31 Studien mit insgesamt 11 400 Patientinnen untersuchten 11 Studien Anastrozol, Letrozol oder Exemestan. In den weiteren Studien wurden Aminogluthetimid, Formestan, Fadrozol und Vorozol untersucht, die in Deutschland für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms nicht zugelassen sind. Unter den 11 Studien mit Anastrozol, Letrozol oder Exemestan finden sich wiederum Studien mit den Vergleichstherapien Megestrolacetat, Medroxyprogesteronacetat oder Hydrokortison. Der Vergleich gegenüber diesen Therapien entspricht nicht der in der vorliegenden Nutzenbewertung definierten Vergleichsintervention. Für die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben werden in dem Review 6 der 31 Studien

einbezogen. Von den 6 Studien untersuchten 2 Studien Anastrozol vs. Tamoxifen. Es handelt sich dabei um die Studien 1033IL/0030 und Milla-Santos 2003, die beide in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen sind. Die verbleibenden 4 Studien waren zum Vergleich von Anastrozol, Letrozol oder Exemestan gegenüber Megestrolacetat.

Das systematische Review Mauri 2006 untersucht verschiedene Generationen von Aromatasehemmern mit Standard-Hormonbehandlungen bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom. Von den 23 eingeschlossenen Studien untersucht der größte Teil Aromatasehemmer, die in Deutschland nicht zugelassen sind (Aminogluthetimid, Fadrozol, Formestan, Vorozol), gegenüber dem Gestagen Megestrolacetat. 4 der 23 Studien vergleichen Anastrozol und Letrozol gegenüber Tamoxifen und wurden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Eine der 4 Studien (Castelazo-Rico 2004) ging allerdings nicht in den finalen Studienpool ein, da die Relevanz anhand der Angaben in den Publikationen trotz Anfrage bei den Autoren nicht abschließend geklärt werden konnte (siehe Anhang G).

Die Ergebnisse der Meta-Analyse eignen sich somit insgesamt nicht für einen Abgleich mit der vorliegenden Nutzenbewertung. Aus den vom Stellungnehmenden angeführten systematischen Übersichten ergeben sich daher keine Konsequenzen für die Bewertung der Aromatasehemmer.

6.2.2 Vergleich der Ergebnisse mit denen der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group

Kürzlich wurde von der EBCTCG eine Meta-Analyse auf Basis individueller Patientendaten der Einzelstudien publiziert [278]. Im Wesentlichen entsprach der Studienpool der EBCTCG dem der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Autoren führten mehrere Meta-Analysen zum Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen zu unterschiedlichen Fragestellungen durch. Primär erfolgten die Analysen wirkstoff- und therapieschemaübergreifend. Für die Sequenztherapie (Studie BIG 1-98) war es den Autoren aufgrund der Verfügbarkeit individueller Patientendaten dabei möglich, dass lediglich die Studienphase nach Therapiewechsel berücksichtigt wurde, was für den vorliegenden Bericht nicht möglich war.

Upfronttherapie

Für die Upfronttherapie wurden von den Autoren die auch in diesem Bericht eingeschlossenen Studien ATAC und BIG 1-98 herangezogen. Die Ergebnisse entsprechen im Wesentlichen denen der vorliegenden Nutzenbewertung. So wurde in beiden Bewertungen für die Endpunkte DFS und Gesamtüberleben ein Vorteil, für den Endpunkt Frakturen ein höherer Schaden der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen festgestellt. Für den Vergleich der Aromatasehemmer mit Tamoxifen hinsichtlich der thromboembolischen Ereignisse zog die EBCTCG ausschließlich fatale thromboembolische Ereignisse (thromboembolische Mortalität) heran, die einen statistisch signifikanten Vorteil der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen zeigten. Auch im vorliegenden Bericht liegt ein statistisch signifikanter Vorteil der

Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen, allerdings hinsichtlich aller als SUE erhobenen thromboembolischen Ereignisse, vor.

Daten zur Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu schweren UE der CTCAE-Grade 3 und 4 und zu kardiovaskulären Ereignissen wurden von der EBCTCG nicht untersucht. Im vorliegenden Bericht ließ sich für diese Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einem Aromatasehemmer und Tamoxifen feststellen, allerdings lagen insgesamt nur wenige Daten zur Bewertung vor.

Ebenso wurden die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE nicht von der EBCTCG untersucht. Für die SUE zeigt der vorliegende Bericht einen Vorteil der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen. Für den Abbruch wegen UE zeigte Anastrozol, aber nicht Letrozol, einen Vorteil gegenüber Tamoxifen.

Die EBCTCG zeigte für den Endpunkt Endometriumkarzinom einen Vorteil der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen. In den im vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien wurden alle aufgetretenen Malignitäten als SUE berücksichtigt und für die Bewertung der Neoplasien herangezogen. Die Patientenrelevanz der Ereignisse war allerdings nicht ausreichend klar, weshalb diese Daten nur ergänzend dargestellt wurden. Die Ergebnisse waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Die Anzahl der für die Analyse der EBCTCG genannten Patientinnen mit Endometriumkarzinom entspricht allerdings nicht den Angaben in den für die vorliegende Bewertung relevanten Studienberichten für ein Endometriumkarzinom als PT entsprechend der MedDRA-Codierung. Es ist möglich, dass den Autoren der EBCTCG zusätzliche Informationen zu den Diagnosen des Endometriumkarzinoms vorlagen, die zu einer Auswahl spezieller Fälle geführt haben. Somit ist ein direkter Vergleich der Daten aus der EBCTCG und diesem Bericht für das Endometriumkarzinom nicht möglich.

Zusätzlich zu den in der EBCTCG dargestellten Vergleichen der Aromatasehemmer mit Tamoxifen wurde in diesem Bericht eine direkt vergleichende Studie (FACE) zur Upfronttherapie zum Vergleich von Letrozol mit Anastrozol identifiziert. Es zeigte sich nur für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse ein Nachteil von Letrozol gegenüber Anastrozol. Für alle anderen untersuchten Endpunkte lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Sequenz- und Switchtherapie

Für die Sequenz- und die Switchtherapie ziehen die Autoren der EBCTCG im Wesentlichen die auch für den vorliegenden Bericht relevanten Studien (BIG 1-98, ABCSG 08, ARNO 95, ITA, N-SAS BC-03 und IES) heran. Zusätzlich wurden für den vorliegenden Bericht die Studien Van Calster 2011 und Francini 2006 (Switchtherapie, jeweils nur kleine Studien mit 60 bis 70 Probanden) einbezogen. Die Studie ABCSG 08 war initial als Sequenztherapie-studie geplant und wurde in der Bewertung der EBCTCG entsprechend eingeordnet. Für den

vorliegenden Bericht lagen allerdings ausschließlich Daten ab dem Zeitpunkt des Switch vor, daher wurde diese Studie in diesem Bericht der Switchtherapie zugeordnet.

Bei der Analyse der EBCTCG wurden die Ergebnisse der Sequenztherapie und der Switchtherapie zusammengefasst. Im vorliegenden Bericht waren keine übergreifenden Meta-Analysen geplant, weil es sich klinisch um unterschiedliche Situationen handelt (Entscheidung für den Wechsel auf eine Aromatasehemmertherapie vor gegenüber nach einer abgeschlossenen Vorbehandlung mit Tamoxifen). Es fanden sich allerdings auch keine verwertbaren Sequenztherapiestudien, die die Sequenz Tamoxifen gefolgt von Aromatasehemmern im Vergleich zu einer durchgehenden Tamoxifenbehandlung untersucht hätten. Schließlich zeigten bereits die wirkstoffübergreifenden Meta-Analysen zur Switchtherapie zum Teil hohe Heterogenität.

Ein Vergleich der Auswertungen zur Sequenztherapie ist aufgrund der deutlich unterschiedlichen Herangehensweise nicht sinnvoll: Die EBCTCG hat Studien auch unabhängig von der Art der Vorbehandlung (andere Antiöstrogene als Aromatasehemmer oder Aromatasehemmer) zusammengefasst.

Für die Switchtherapie ergaben sich im vorliegenden Bericht und in der Analyse der EBCTCG für die Endpunkte Gesamtüberleben und DFS jeweils ein Vorteil der Switchtherapie. Für den Endpunkt Frakturen lag in beiden Analysen ein Nachteil der Switchtherapie vor.

Für den Endpunkt SUE wurde im vorliegenden Bericht ein Vorteil der Switchtherapie gegenüber der Fortführung der Therapie mit Tamoxifen festgestellt. Die EBCTCG analysierte diesen Endpunkt nicht.

Für die thromboembolischen und zerebrovaskulären Ereignisse als SUE zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. Die EBCTCG berücksichtigte ausschließlich fatale thromboembolische und zerebrovaskuläre Ereignisse (thromboembolische und zerebrovaskuläre Mortalität), die keinen statistisch signifikanten Vorteil der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen zeigten.

Die EBCTCG zeigte für den Endpunkt Endometriumkarzinom einen statistisch signifikanten Vorteil der Switchtherapie. Der vorliegende Bericht stellte einen statistisch signifikanten Vorteil für die Neoplasien bei Behandlung mit Exemestan fest, der allerdings aufgrund der nicht ausreichend klaren Patientenrelevanz nur ergänzend dargestellt wird.

Daten zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zu schweren UE der CTCAE-Grade 3 und 4, Abbruch wegen UE, zu endokrinen Nebenwirkungen und kardiovaskulären Ereignissen wurden von der EBCTCG nicht für die Switchtherapie untersucht. Im vorliegenden Bericht ließ sich für diese Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Switchtherapie und der 5-jährigen Therapie mit Tamoxifen feststellen.

6.3 Studie MA.17R

Nach Ablauf der Stellungnahmefrist zum Vorbericht der vorliegenden Nutzenbewertung wurden im Juni 2016 die Ergebnisse der Studie MA.17R (Goss 2016 [287]) veröffentlicht. In der Studie MA.17R wurde eine auf 10 Jahre verlängerte Letrozoltherapie bei Patientinnen mit frühem Brustkrebs untersucht. Diese Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da die verlängerte Gabe von Letrozol nicht der in Deutschland gültigen Zulassung und damit auch nicht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht [22]. Aufgrund ihrer Größe und Dauer werden davon unabhängig Design und wesentliche Ergebnisse der Studie MA.17R nachfolgend im Überblick beschrieben.

Design der Studie MA.17R

In der Studie MA.17R wurde die verlängerte Gabe von Letrozol für postmenopausale Patientinnen mit Brustkrebs im frühen Stadium untersucht. Die Patientinnen sollten bei Studieneinschluss bereits 4,5 bis 6 Jahre eine adjuvante Therapie mit einem Aromatasehemmer (Letrozol, Anastrozol oder Exemestan) erhalten haben – entweder als initiale Therapie oder nach einer Tamoxifen-Vorbehandlung. Innerhalb von 2 Jahren nach Beendigung der Aromatasehemmer-Therapie wurden die Patientinnen randomisiert einer Behandlung mit Letrozol oder Placebo über weitere 5 Jahre zugeteilt. Die Lebenserwartung der Patientinnen sollte mindestens 5 Jahre betragen.

Insgesamt wurden 1918 postmenopausale Patientinnen mit Brustkrebs im frühen Stadium in die Studie eingeschlossen. Von diesen erhielten jeweils 959 Patientinnen nach der bisherigen 5-jährigen Aromatasehemmertherapie randomisiert entweder Letrozol oder Placebo für weitere 5 Jahre. Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung waren der Lymphknoten-Status, die vorherige adjuvante Chemotherapie, der Zeitraum zwischen Erhalt der letzten Dosis einer Aromatasehemmer-Therapie und Randomisierung sowie die Dauer der vorherigen Tamoxifen-Behandlung. Aufgrund der adäquaten Randomisierung und des verblindeten Studiendesigns ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen.

Als primärer Endpunkt wurde das DFS erhoben, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Wiederauftreten oder Neuauftreten des Brustkrebses. Das Auftreten einer anderen Krebsart oder der Eintritt des Todes aufgrund einer anderen Ursache als Brustkrebs sowie ein Brustkrebs-bedingter Tod ohne ein Wiederauftreten des Brustkrebses ging dabei nicht in die Auswertungen des DFS ein; Patienten, die ohne Wiederauftreten des Brustkrebses verstarben, wurden für die Auswertung des DFS zensiert. Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, der kontralateral auftretende Brustkrebs, die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand des SF-36) und UE erfasst.

Wesentliche Ergebnisse der Studie MA.17R

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (HR 0,97, 95 %-KI: [0,73; 1,28], p = 0,83).

Für das DFS ergab sich ein Vorteil für die Patientinnen, die eine verlängerte Letrozolgabe erhalten haben (HR 0,66, 95 %-KI: [0,48; 0,91]; p = 0,01]). In dieser Auswertung wurden, wie oben beschrieben, diejenigen Patientinnen nicht berücksichtigt, die ohne Auftreten eines Rezidivs verstorben sind; allerdings erlitten laut Goss 2016 alle an Brustkrebs verstorbenen Patientinnen zuvor ein Rezidiv. Im Ergebnisteil der Publikation werden zudem die Ergebnisse einer post hoc durchgeführten Sensitivitätsanalyse berichtet, in die die Ereignisse Rezidiv, Auftreten des Krebses in der kontralateralen Brust oder Todesfälle jeglicher Art eingehen. Diese Analyse, die als sinnvollere Erhebung für den Endpunkt DFS anzusehen ist und auch der in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Operationalisierung entspricht, zeigte zwar einen auffälligen numerischen Unterschied zugunsten von Letrozol, das Ergebnis war jedoch nicht statistisch signifikant (HR 0,80, 95 %-KI: [0,63; 1,01]; p = 0,06).

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen für mehr als 85 % der untersuchten Patientinnen vor. Die Ergebnisse für die Gesamtsumme des SF-36 sowie für die meisten Subskalen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Letrozol- und der Placebogruppe.

UE traten in der Letrozolgruppe häufiger als in der Placebogruppe auf. Dies betraf insbesondere die für Letrozol typischen Nebenwirkungen wie Knochenschmerzen (18 % vs. 14 %; p = 0,01), Knochenbrüche (14 % vs. 9 %; p = 0,001) und Osteoporose (11 % vs. 6 %; p < 0,001). Detaillierte Analysen zu SUE oder schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder höher) fehlen allerdings in der Publikation.

In der Gesamtschau zeigt sich in der Studie MA.17R unter der verlängerten Letrozol-Gabe eine Verlängerung des brustkrebsbezogenen rezidivfreien Überlebens ohne Einbezug sonstiger onkologischer Ereignisse und Todesfälle, nicht jedoch für das DFS unter Einbezug aller onkologischen Ereignisse und Todesfälle. Auch für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei vergleichbarer gesundheitsbezogener Lebensqualität treten unter der verlängerten Letrozoltherapie häufiger skelettassoziierte UE auf.

6.4 Würdigung der Stellungnahmen

Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits in den Abschnitten 6.1.1, 6.1.3 und 6.2.1 adressiert wurden:

- Patientenrelevanz des Endpunktes PFS (Abschnitt 6.1.3)
- Vergleich der Ergebnisse zum fortgeschrittenen Brustkrebs mit denen anderer systematischer Übersichten (Abschnitt 6.2.1)

Weitere in den Stellungnahmen genannte Aspekte werden in den nachfolgenden Abschnitten 6.4.1 bis 6.4.8 gewürdigt.

Eine Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht ist in den Abschnitten 3.2 und 4.5 dargestellt.

6.4.1 Aktualität der vorliegenden Nutzenbewertung

Die AGO merkt an, dass die vorliegende Nutzenbewertung in Bezug auf die bestehende Evidenz und die klinische Relevanz nicht mehr anwendbar ist, da sie entscheidende neue Daten nicht berücksichtige. In diesem Zusammenhang weist der Stellungnehmende auf das Bearbeitungsende des Berichts im Jahr 2012 hin. Die AGO führt verschiedene Studien an.

Zum einen ist die Aussage des Stellungnehmenden zum Bearbeitungsende 2012 und damit zur fehlenden Aktualität nicht richtig. Offenbar haben sich die Stellungnehmenden auf das Jahr der Veröffentlichung des Berichtsplans bezogen. Im Gegenteil wurde noch im Jahr 2015 eine Aktualisierungsrecherche durchgeführt. Zum anderen wurden die in den Stellungnahmen angeführten Studien dahin gehend geprüft, ob diese relevante und in der Nutzenbewertung noch nicht berücksichtigte Evidenz darstellen. Die Prüfung ergab, dass in den eingereichten Stellungnahmen zum Vorbericht keine neue Studie genannt wurde, die nicht bereits für die Erstellung berücksichtigt worden ist.

6.4.2 Stellenwert der Aromatasehemmer in der Sequenztherapie des frühen Mammakarzinoms

Die AGO-Kommission Mamma schätzt die Sequenztherapie effektiver als die alleinige Tamoxifen-Therapie ein. Der Stellungnehmende verweist hierzu auf die eingeschlossenen Studien zur Sequenztherapie, die aus seiner Sicht einen Vorteil der Aromatasehemmer in der Primärtherapie gegenüber einer reinen 5-jährigen Tamoxifen-Therapie belegen. Auch das langfristige Follow-up der Studie BIG 1-98 ergäbe einen Vorteil für Letrozol gegenüber einer alleinigen Tamoxifen-Therapie bezogen auf die Endpunkte DFS und Gesamtüberleben.

Die Sequenztherapie-Studien sind dadurch gekennzeichnet, dass zu Beginn der primären Therapie sowohl bereits festgelegt wird, nach welchem Zeitraum die Patientin eine Folgetherapie erhält (bspw. nach 3 Jahren) als auch, welche Therapie bzw. welchen Wirkstoff sie erhalten. Im klinischen Alltag werden diese Entscheidungen über den Zeitpunkt eines Therapiewechsels oder die Art der Folgetherapie allerdings in Abhängigkeit von der zum Zeitpunkt des Therapiewechsels aktuellen Therapiesituation der Patienten getroffen. Dies entspricht dem Design der Switch-Studien. So ist das Auftreten von Nebenwirkungen oder von Rezidiven unter der aktuellen oder den Vortherapien bedeutend für nachfolgende Therapieentscheidungen. Da das vorab festgelegte Therapieschema einer Sequenztherapie im Versorgungsalltag von untergeordneter Bedeutung ist, werden die Ergebnisse der Sequenztherapie im vorliegenden Bericht zwar dargestellt, sie sind jedoch für das Fazit der Nutzenbewertung von untergeordneter Relevanz.

6.4.3 Nutzenaussage für die Aromatasehemmer in der erweiterten Therapie auf Basis der Studie MA-17

Die AGO-Kommission Mamma verweist auf die Studie MA-17 zur erweiterten Therapie mit Letrozol, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde. Diese zeige einen Vorteil für den Endpunkt DFS für die zusätzliche 5-jährige Letrozol-Therapie. Aus Sicht der AGO-Kommission Mamma steht dies im Kontrast zur Einschätzung der vorliegenden Nutzenbewertung.

Der von der AGO-Kommission Mamma vorgebrachte Punkt ist nicht nachvollziehbar. Die Patientenrelevanz des DFS wird auch für die Studie MA-17 nicht infrage gestellt. Auf Grundlage der Studie MA-17 wurde für den Endpunkt DFS ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der erweiterten Therapie mit Letrozol abgeleitet. Dies ist kongruent zur Einschätzung der AGO-Kommission Mamma, wobei sich der Stellungnehmende nicht zur Ergebnissicherheit der Daten der Studie MA-17 äußert.

Darüber hinaus weist die AGO-Kommission Mamma auf weitere Studien mit Exemestan (NSABP-33) und (ABCSG-6a) hin, in denen diese Wirkstoffe in der erweiterten Therapie untersucht wurden. Aus Sicht des Stellungnehmenden legen diese Studien einen Zusatznutzen dieser Wirkstoffe in der erweiterten Therapie nahe.

Die genannten Studien NSABP-33 und ABCSG-6a wurden in die vorliegende Bewertung nicht eingeschlossen, da Exemestan und Anastrozol in Deutschland für die erweiterte Therapie nicht zugelassen sind. Die Ergebnisse dieser Studien sind daher für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

6.4.4 Evidenz für die Aromatasehemmer in der neoadjuvanten Therapie

Die AGO weist darauf hin, dass – anders als in der Nutzenbewertung dargestellt – relevante Studien zum Einsatz der Aromatasehemmer in der neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms postmenopausaler Frauen vorliegen. Gerade in dieser Indikation sei die neoadjuvante endokrine Therapie zu empfehlen. Als aussagekräftigste Studie verweist die AGO auf die Studie P024 [288,289] zum Vergleich von Letrozol mit Tamoxifen, in der ein Vorteil für die Endpunkte Gesamtansprechrate und Rate brusterhaltender Operationen beobachtet werde. Auch für Anastrozol und Exemestan lägen Studien vor, die einen relevanten Nutzen in der adjuvanten Situation zeigten. Die AGO weist hierfür auf die Publikationen Smith 2005 (Anastrozol) [290] und Ellis 2011 (Exemestan) [291] hin.

Die von der AGO genannten weiteren Studien untersuchen Letrozol vs. Tamoxifen (Studie P024), Anastrozol vs. Tamoxifen (Smith 2005) und Anastrozol vs. Exemestan vs. Letrozol (Ellis 2011). Von den 3 Aromatasehemmern ist allerdings ausschließlich Letrozol für die neoadjuvante Behandlung in Deutschland zugelassen. Auch Tamoxifen besitzt hierfür keine Zulassung. Aus diesem Grund sind die angeführten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wurden zur Bewertung des Nutzens nicht

eingeschlossen. Aus den vom Stellungnehmenden angeführten Studien ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung der Aromatasehemmer in der neoadjuvanten Therapie.

6.4.5 Evidenz für die Aromatasehemmer in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms

Die AGO sieht den Nutzen der Aromatasehemmer in der Erstlinientherapie durch ausreichend Evidenz bestätigt. Der Stellungnehmende weist dazu auf die beiden Publikationen Nabholtz 2000 (Studie 1033IL/0030) und Thürlimann 2003 (gemeinsame Analyse der Studien 1033IL/0030 und TARGET) hin, in denen die Gabe von Anastrozol mit der Gabe von Tamoxifen verglichen wird [231,236]. Für den Vergleich von Exemestan mit Tamoxifen führt der Stellungnehmende die Publikation Paridaens 2003 (Studie EORTC-10951) an [244].

In diesen Untersuchungen zeigt sich aus Sicht der AGO ein Vorteil von Anastrozol und Exemestan für die Endpunkte Gesamtansprechen und Zeit bis zum Progress. In der Studie 1033IL/0030 (Nabholtz 2000) seien zudem in der Anastrozol-Gruppe weniger thromboembolische und gynäkologische Ereignisse aufgetreten. Einschränkend stellt die AGO fest, dass in der gemeinsamen Analyse der Studien 1033IL/0030 und TARGET (Thürlimann 2003) für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Vorteil für Anastrozol gegenüber Tamoxifen beobachtet wurde. Die AGO stellt darüber hinaus fest, dass aus ihrer Sicht im vorliegenden Bericht nicht auf die im Regelfall bereits erfolgten adjuvanten Vor-Therapien der Patientinnen eingegangen wird. Es bleibe unerwähnt, ob Patientinnen vor der Erstlinien-Situation bereits eine Tamoxifen- oder eine Aromatasehemmer-Therapie erhalten hatten. Diese Betrachtungsweise sei aus klinischer Sicht zu undifferenziert und widerspreche der klinischen Praxis.

Die von der AGO genannten 3 Studien 1033IL/0030, TARGET und EORTC-10951 wurden in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Für die Studie EORTC-10951 (Exemestan vs. Tamoxifen) ist dabei anzumerken, dass sie in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen, aber nicht zur Ableitung einer Nutzenaussage für Patienten in der Erstlinientherapie herangezogen wurde. Grund hierfür ist, dass in der Studie sowohl Patientinnen mit als auch ohne Vorbehandlung untersucht wurden. Eine Erläuterung ist Abschnitt 5.3.1.1.1 zu entnehmen. Daraus ist auch zu erkennen, dass die Aussage der AGO, das IQWiG habe den Vorbehandlungsstatus der Patientinnnen nicht beachtet, falsch ist.

Die Endpunkte Gesamtansprechrate und Zeit bis zum Progress wurden jedoch aufgrund der in den Studien vorliegenden Operationalisierungen als nicht patientenrelevant eingestuft: Die Erhebung erfolgte nahezu ausschließlich auf Basis von Laborparametern. Separate Auswertungen zur vom Patienten wahrnehmbaren Symptomatik lagen nicht vor.

Es ist richtig, dass in der Studie 1033IL/0030 (sowie auch in der Studie TARGET) thromboembolische Ereignisse erfasst wurden. Für beide Studien fehlt aber eine Auswertung der schwerwiegenden ischämischen zerebrovaskulären und tiefen venösen

thromboembolischen Ereignisse. Wie in Abschnitt 6.1.3 erläutert, sind die vorliegenden Daten für die Bewertung des Nutzens von Anastrozol nicht verwertbar.

Die Einschätzung der AGO für den Endpunkt Gesamtüberleben (kein Vorteil von Anastrozol gegenüber Tamoxifen) stimmt mit dem Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung überein.

Aus den vom Stellungnehmenden angeführten Studien ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung der Aromatasehemmer in der Erstlinientherapie.

6.4.6 Evidenz für die Aromatasehemmer in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms

Für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms weist die AGO auf die Publikation Kaufmann 2000 hin [292]. Aus Sicht der AGO zeigt sich in dieser Studie ein Vorteil von Exemestan für die Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate sowie Zeit bis zum Progress.

Die in Kaufmann 2000 beschriebene Studie vergleicht Exemestan mit Megestrolacetat bei Patientinnen mit vorheriger erfolgloser Tamoxifentherapie und wurde bei der Erstellung des Vorberichts gesichtet. Das Gestagen Megestrolacetat entspricht nicht der in der vorliegenden Nutzenbewertung definierten Vergleichsintervention. Daher wurde die Studie in die Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

Aus der vom Stellungnehmenden angeführten Studie ergibt sich keine Konsequenz für die Bewertung der Aromatasehemmer in der Zweitlinientherapie.

6.4.7 Kombinationstherapien mit Aromatasehemmern

Die AGO schildert, dass durch die klinische Einführung von Aromatasehemmer-Therapien in Kombination mit weiteren Substanzen wie Exemestan + Everolimus, Letrozol + Palbociclib oder Fulvestrant + Palbociclib zukünftig eine Neubewertung der klinischen Konstellation durchgeführt werden müsste.

Der Stellungnehmende verweist auf verschiedene Studien, in denen diese Kombinationstherapien jeweils mit der Monotherapie des entsprechenden Aromatasehemmers verglichen werden: die Studie Bolero-2 (Piccart 2014 [293], Paloma-1 (Finn 2015 [294]) und Paloma-3 (Cristofanilli 2016 [295]).

Die von der AGO genannten Publikationen Piccart 2014 und Finn 2015 zu den Studien Bolero-2 und Paloma-1 wurden bei der Erstellung des Vorberichts gesichtet. Die Untersuchung, welche Vor- und Nachteile ein Aromatasehemmer in der Monotherapie gegenüber einer kombinierten Gabe mit einem anderen Wirkstoff aufweist, war nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung. Die Studien wurden daher nicht eingeschlossen. Darüber hinaus besteht für Palbociclib in Deutschland keine Zulassung.

In der Paloma-3-Studie (Cristofanilli 2016) wird die kombinierte Gabe bestehend aus dem Antiöstrogen Fulvestrant und dem CDK-4/6-Inhibitor Palbociclib gegenüber einer alleinigen Fulvestrant-Gabe untersucht. Die Studie erlaubt somit keine Nutzenaussage zu Aromatasehemmern.

Aus den vom Stellungnehmenden angeführten Publikationen ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung der Aromatasehemmer in der Kombinationstherapie.

6.4.8 Intermittierende systemische Therapie

Die Stellungnehmenden vom Tumorregister München des Tumorzentrums München stellen die Hypothese auf, dass eine Langzeittherapie über 2, 10 oder mehr Jahre mit Tamoxifen und / oder Aromatasehemmern als Übertherapie einzustufen ist. Ein vergleichbarer Effekt sei durch eine intermittierende systemische Therapie von 1 Jahr und einem darauf folgenden therapiefreien Intervall von 4 Jahren zu erreichen, bei gleichzeitig weniger gravierenden Nebenwirkungen. Um den potenziellen Vorteil dieses intermittierenden Therapiekonzepts darzulegen, weist der Stellungnehmende auf die Wachstumsdauer des Brustkrebses und der Metastasen sowie den Wirkmechanismus und die Wirkdauer der vorhandenen Therapien hin.

Die vom Stellungnehmenden vorgetragene Hypothese wird nicht durch relevante Daten gestützt. Zwar verweist der Stellungnehmende auf verschiedene Publikationen und Meta-Analysen, in denen unterschiedlich lange Dauern einer Therapie mit Tamoxifen oder von Hormontherapien verglichen werden [296-299]. Untersuchungen zum Vergleich einer intermittierenden Therapie mit einer Behandlung über einen längeren Zeitraum als 1 Jahr legt der Stellungnehmende jedoch nicht vor. Vielmehr fordert der Stellungnehmende selbst eine kritische Prüfung der Verlängerung der adjuvanten Therapien von 1 Jahr auf 2, 5 oder 10 Jahre.

Insgesamt sind die vom Stellungnehmenden geäußerten Hypothesen zwar wissenschaftlich interessant und könnten Anlass für die Durchführung klinischer Studien sein. Sie stellen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt die Aussagen aus den vorliegenden klinischen Studien zu Aromatasehemmern nicht infrage. Aus den vom Stellungnehmenden vorgebrachten Argumenten ergeben sich daher keine Konsequenzen für den vorliegenden Bericht.

7 Fazit

Im Folgenden wird das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung getrennt für das frühe und fortgeschrittene Mammakarzinom dargestellt.

Frühes Mammakarzinom

Therapiebeginn mit einem Aromatasehemmer nach operativem Eingriff ohne Vorbehandlung mit Antiöstrogenen (Upfronttherapie)

Für die Therapie ohne Vorbehandlung mit Antiöstrogenen (Upfronttherapie) sind nur die beiden Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol zugelassen. Zu beiden liegen hauptsächlich Studien vor, in denen eine kontinuierliche Behandlung vs. Tamoxifen über 5 Jahre verglichen wurde.

Für die Upfronttherapie ergibt sich aus den vorliegenden Studien ein Zusatznutzen für die Aromatasehemmer im Endpunkt **Gesamtüberleben** im Vergleich zu Tamoxifen. Dabei unterscheidet sich die Ergebnissicherheit zwischen den beiden für diese Therapiestrategie zugelassenen Wirkstoffen: Für Anastrozol gibt es einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, für Letrozol gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen. Aus dem direkten Vergleich zwischen den beiden Wirkstoffen (1 Studie) zeigt sich allerdings kein Vor- oder Nachteil für einen der beiden Aromatasehemmer im Endpunkt Gesamtüberleben.

Für beide Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol zeigt sich zudem ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen im Endpunkt **Rezidivfreiheit (DFS)**.

Zum Endpunkt **Symptomatik** liegen keine Daten vor, sodass sich hierfür kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen ergibt.

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegen nur zu Anastrozol Daten vor. Aus diesen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Anastrozol gegenüber Tamoxifen. Mangels Daten ergibt sich auch für Letrozol kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für den Komplex **Nebenwirkungen** zeigt sich zusammenfassend ein Vorteil für die Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen. Dieser beruht auf einem Hinweis auf einen geringeren Schaden gegenüber Tamoxifen bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) insgesamt. Für Abbrüche wegen UE gibt es nur für Anastrozol einen Hinweis auf einen geringeren Schaden gegenüber Tamoxifen, für Letrozol gibt es keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden. Bei spezifischen UE gibt es sowohl Vor- als auch Nachteile der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen: Frakturen treten häufiger auf (für beide Wirkstoffe Hinweis auf einen höheren Schaden), thromboembolische Ereignisse treten seltener auf (für Anastrozol Hinweis auf, für Letrozol Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden). Schließlich ergibt sich aus dem direkten Vergleich zwischen den beiden

Aromatasehemmern ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Letrozol gegenüber Anastrozol im Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse.

Studien zur Sequenztherapie (Therapiebeginn mit einem Aromatasehemmer mit anschließendem Wechsel auf ein Antiöstrogen)

Des Weiteren liegen Ergebnisse zu einer auf 2 bis 3 Jahre verkürzten Aromatasehemmerbehandlung mit anschließendem Wechsel auf Tamoxifen vor, und zwar aus einer Sequenzstudie zu Letrozol. Es ist davon auszugehen, dass die Therapieentscheidung für einen Wechsel von einer Aromatasehemmertherapie auf ein Antiöstrogen (hier Tamoxifen) im klinischen Alltag immer unter Hinzuziehung der Erkenntnisse aus der Vorbehandlung erfolgt (z. B. Auftreten von Nebenwirkungen oder Rezidiven). Studien zur Sequenztherapie, in denen diese Erkenntnisse nicht berücksichtigt werden, sind daher von untergeordneter praktischer Bedeutung. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Sequenzstudie zu Letrozol kann insbesondere nicht abgeleitet werden, dass eine auf 2 bis 3 Jahre verkürzte Therapiedauer mit einer 5-jährigen Therapiedauer mit Letrozol gleichwertig ist. Auf die Darstellung der Ergebnisse der Sequenzstudie wird daher an dieser Stelle verzichtet.

Therapiewechsel auf einen Aromatasehemmer nach 2- bis 3-jähriger Vorbehandlung mit einem Antiöstrogen (Switchtherapie)

Für die Switchtherapie sind nur die Wirkstoffe Anastrozol und Exemestan zugelassen. Zu beiden Wirkstoffen liegen Studien vor, in denen ein Wechsel auf eine Aromatasehemmertherapie nach Vorbehandlung mit Tamoxifen mit der Fortführung der Tamoxifenbehandlung verglichen wurde.

Im Endpunkt **Gesamtüberleben** zeigt sich für beide Wirkstoffe Anastrozol und Exemestan ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen.

Für den Endpunkt **Rezidivfreiheit (DFS)** zeigt sich für beide Wirkstoffe Anastrozol und Exemestan ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen.

Zum Endpunkt **Symptomatik** liegen keine Daten vor, sodass sich hierfür kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen ergibt.

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigen die vorliegenden Studien keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen.

Für den Komplex **Nebenwirkungen** zeigt sich zusammenfassend sowohl für Anastrozol als auch für Exemestan ein Vorteil gegenüber Tamoxifen. Dieser beruht auf einem geringeren Schaden bei SUE insgesamt (Anastrozol: Beleg, Exemestan: Hinweis). Abbrüche wegen UE treten weder unter Anastrozol noch unter Exemestan häufiger oder seltener als unter Tamoxifen auf. Für das spezifische UE Frakturen ergibt sich sowohl für Anastrozol als auch für Exemestan ein Hinweis auf einen höheren Schaden gegenüber Tamoxifen. Für andere

spezifische UE zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen.

Erweiterte Therapie mit einem Aromatasehemmer nach Abschluss einer 5-jährigen Tamoxifenbehandlung

Für die erweiterte Therapie ist nur der Wirkstoff Letrozol zugelassen.

Aus den zu Letrozol vorliegenden Daten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen im Endpunkt Gesamtüberleben. Für den Endpunkt Rezidivfreiheit (DFS) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen. Dem steht ein Hinweis auf einen Schaden im Endpunkt Abbruch wegen UE gegenüber. Im Endpunkt schwere UE zeigt sich kein Schaden für Letrozol, Daten zum Endpunkt SUE fehlen. Für den Endpunkt Frakturen zeigt sich ein Effekt zuungunsten von Letrozol. Die Daten sind jedoch hoch verzerrt, insgesamt kann ein Schaden für Letrozol nicht ausgeschlossen werden. Für weitere spezifische UE fehlen entsprechende Daten.

Neoadjuvante Therapie

Für die neoadjuvante Therapie ist nur der Wirkstoff Letrozol zugelassen.

Zur neoadjuvanten Therapie mit Letrozol wurde keine relevante Studie identifiziert. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer neoadjuvanten Therapie mit Letrozol.

Zusammenfassung

Sowohl für die Upfronttherapie als auch für die Switchtherapie beim frühen Brustkrebs lässt sich in der Gesamtschau für die Aromatasehemmer ein Zusatznutzen gegenüber einer Tamoxifenbehandlung ableiten. Dabei unterscheiden sich die Ergebnisse zwischen den verschiedenen Wirkstoffen bezüglich einzelner Endpunkte und bezüglich der Ergebnissicherheit. Aussagekräftige direkt vergleichende Studien zwischen den Aromatasehemmern liegen jedoch nicht vor.

Für die erweiterte Therapie gibt es in der Gesamtschau keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Aromatasehemmerbehandlung im Vergleich zu einer Placebobehandlung.

Mangels Daten gibt es auch für die neoadjuvante Therapie keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Aromatasehemmerbehandlung.

Fortgeschrittenes Mammakarzinom

Erstlinientherapie

Für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms sind die Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol zugelassen. Für beide Wirkstoffe zeigen die vorliegenden Daten keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber einer Tamoxifenbehandlung.

Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen sind alle 3 Wirkstoffe Anastrozol, Exemestan und Letrozol zugelassen.

Für keinen der 3 Wirkstoffe liegen relevante Studien zum Nutzen einer solchen Therapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit Aromatasehemmern.

Da der Nutzen einer Zweitlinientherapie nicht nachgewiesen ist, sind die Ergebnisse direkt vergleichender Studien zwischen den Aromatasehemmern nur von untergeordneter Relevanz. Aus den vorliegenden Daten zeigt sich allerdings auch kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden eines Aromatasehemmers den anderen gegenüber.

Drittlinientherapie

Für die Drittlinientherapie wurde keine relevante Studie identifiziert. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Drittlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms mit einem Aromatasehemmer.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Anastrozol

ATAC (1033IL/0029)

AstraZeneca. A randomised, double-blind trial comparing ARIMIDEX alone with NOLVADEX alone with ARIMIDEX and NOLVADEX in combination, as adjuvant treatment in postmenopausal women with breast cancer: study 1033IL/0029; clinical study report [unveröffentlicht]. 2004.

AstraZeneca. A randomised, double-blind, parallel group trial to assess quality of life with ARIMIDEX alone, NOLVADEX alone, or ARIMIDEX and NOLVADEX in combination, when used as adjuvant treatment for breast cancer in postmenopausal women; ATAC trial quality of life sub-protocol; 5 year treatment completion analysis; study 1033IE/0029 (D539C08389); clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

AstraZeneca. A randomised, double-blind trial comparing ARIMIDEX alone with NOLVADEX alone with ARIMIDEX and NOLVADEX in combination, as adjuvant treatment in postmenopausal women with breast cancer: 2009 analysis; study D5392C00029 (1033IL/0029); clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Afentakis M, Dowsett M, Sestak I, Salter J, Howell T, Buzdar A et al. Immunohistochemical BAG1 expression improves the estimation of residual risk by IHC4 in postmenopausal patients treated with anastrazole or tamoxifen: a TransATAC study. Breast Cancer Res Treat 2013; 140(2): 253-262.

Allawi Z, Cuzick J, Baum M. Does trauma or an intercurrent surgical intervention lead to a short-term increase in breast cancer recurrence rates? Ann Oncol 2012; 23(4): 866-869.

Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008; 9(1): 45-53.

Baum M. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal patients: factors influencing the success of patient recruitment. Eur J Cancer 2002; 38(15): 1984-1986.

Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JGM 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(9324): 2131-2139.

Baum M, Buzdar 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(9): 1802-1810.

Buzdar A, Howell A, Cuzick J, Wale C, Distler W, Hoctin-Boes G et al. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2006; 7(8): 633-643.

Buzdar AU. 'Arimidex' (anastrozole) versus tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with early breast cancer: efficacy overview. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 86(3-5): 399-403.

Buzdar AU, Guastalla JP, Nabholtz JM, Cuzick J. Impact of chemotherapy regimens prior to endocrine therapy: results from the ATAC (Anastrozole and Tamoxifen, Alone or in Combination) trial. Cancer 2006; 107(3): 472-480.

Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006; 100(3): 273-284.

Cuzick J, Buzdar A, Baum M, Bianco R, Coleman R, Constenla M et al. Adjuvant use of anastrozole in breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22(8): 1524-1526.

Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29(32): 4273-4278.

Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2010; 11(12): 1135-1141.

Cuzick J, Sestak I, Cella D, Fallowfield L. Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008; 9(12): 1143-1148.

Dowsett M. Biomarker investigations from the ATAC trial: the role of TA01. Breast Cancer Res Treat 2004; 87(Suppl 1): S11-S18.

Dowsett M, Allred C, Knox J, Quinn E, Salter J, Wale C et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. J Clin Oncol 2008; 26(7): 1059-1065.

Dowsett M, Cuzick J, Howell A, Jackson I. Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women: a sub-protocol of the 'Arimidex and tamoxifen alone or in combination' (ATAC) trial. Br J Cancer 2001; 85(3): 317-324.

Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. J Clin Oncol 2010; 28(11): 1829-1834.

Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Howell T, Houghton J, Baum M. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis-generating study. J Clin Oncol 2005; 23(30): 7512-7517.

Dowsett M, Salter J, Zabaglo L, Mallon E, Howell A, Buzdar AU et al. Predictive algorithms for adjuvant therapy: TransATAC. Steroids 2011; 76(8): 777-780.

Dowsett M, Sestak I, Buus R, Lopez-Knowles E, Mallon E, Howell A et al. Estrogen receptor expression in 21-gene recurrence score predicts increased late recurrence for estrogen-positive/her2-negative breast cancer. Clin Cancer Res 2015; 21(12): 2763-2770.

Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Clin Oncol 2013; 31(22): 2783-2790.

Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Clack G et al. The ATAC adjuvant breast-cancer trial: six-year results of the endometrial subprotocol. J Obstet Gynaecol 2010; 30(6): 596-604.

Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Pollard S et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: baseline endometrial sub-protocol data on the effectiveness of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy. Hum Reprod 2005; 20(1): 294-301.

Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Pollard S et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. Hum Reprod 2006; 21(2): 545-553.

Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Pollard S et al. The ATAC adjuvant breast cancer trial in postmenopausal women: baseline endometrial subprotocol data. BJOG 2003; 110(12): 1099-1106.

Duffy SR, Distler W, Howell A, Cuzick J, Baum M. A lower incidence of gynecologic adverse events and interventions with anastrozole than with tamoxifen in the ATAC trial. Am J Obstet Gynecol 2009; 200(1): 80.e1-7.

Duffy SRG, Taylor L. Molecular markers in the endometrium at baseline of postmenopausal patients with early breast cancer in the ATAC (Arimidex, tamoxifen, alone, or in combination) trial. Am J Obstet Gynecol 2004; 191(6): 1921-1927.

Eastell R, Adams J, Clack G, Howell A, Cuzick J, Mackey J et al. Long-term effects of anastrozole on bone mineral density: 7-year results from the ATAC trial. Ann Oncol 2011; 22(4): 857-862.

Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Howell A, Hannon RA, Cuzick J et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. J Clin Oncol 2008; 26(7): 1051-1057.

Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE. Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). J Bone Miner Res 2006; 21(8): 1215-1223.

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(21): 4261-4271.

Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar 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(9453): 60-62.

Locker GY, Sainsbury JR, Cuzick J. Breast surgery in the 'Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination' (ATAC) trial: American women are more likely than women from the United Kingdom to undergo mastectomy. Cancer 2004; 101(4): 735-740.

Lundgren K, Brown M, Pineda S, Cuzick J, Salter J, Zabaglo L et al. Effects of cyclin D1 gene amplification and protein expression on time to recurrence in postmenopausal breast cancer patients treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. Breast Cancer Res 2012; 14(2): R57.

Mote PA, Gompel A, Howe C, Hilton HN, Sestak I, Cuzick J et al. Progesterone receptor A predominance is a discriminator of benefit from endocrine therapy in the ATAC trial. Breast Cancer Res Treat 2015; 151(2): 309-318.

Rae JM, Drury S, Hayes DF, Stearns V, Thibert JN, Haynes BP et al. CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 2012; 104(6): 452-460.

Ring A, Sestak I, Baum M, Howell A, Buzdar A, Dowsett M et al. Influence of comorbidities and age on risk of death without recurrence: a retrospective analysis of the Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination trial. J Clin Oncol 2011; 29(32): 4266-4272.

Sestak I, Cuzick J, Sapunar F, Eastell R, Forbes JF, Bianco AR et al. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol 2008; 9(9): 866-872.

Sestak I, Distler W, Forbes JF, Dowsett M, Howell A, Cuzick J. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. J Clin Oncol 2010; 28(21): 3411-3415.

Sestak I, Harvie M, Howell A, Forbes JF, Dowsett M, Cuzick J. Weight change associated with anastrozole and tamoxifen treatment in postmenopausal women with or at high risk of developing breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 134(2): 727-734.

Sestak I, Sapunar F, Cuzick J. Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome: results from the ATAC trial. J Clin Oncol 2009; 27(30): 4961-4965.

AstraZeneca. ATAC: Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.06.2012 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00849030.

AstraZeneca. ATAC: endometrial sub-protocol; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.04.2009 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00814125.

AstraZeneca. ATAC: bone density sub-protocol; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.04.2009. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00784940.

AstraZeneca. ATAC: pharmacokinetics (PK) sub-protocol; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.05.2009 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00784862.

AstraZeneca. ATAC: quality of life sub-protocol; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.04.2009 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00784680.

AstraZeneca. A randomised, double-blind trial comparing Arimidex alone with Nolvadex alone with Arimidex and Nolvadex in combination, as adjuvant treatment in post-menopausal women with breast cancer [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. [Zugriff: 26.04.2012]. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000527561.aspx.

AstraZeneca Clinical Research Group. A randomised double-blind trial comparing Arimidex alone with Nolvadex alone with Arimidex and Nolvadex in combination, as adjuvant treatment in post-menopausal women with breast cancer [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 07.05.2013 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: http://isrctn.org/ISRCTN18233230.

AstraZeneca Pharmaceuticals. ATAC: endometrial sub-protocol; protocol registration [online]. In: AstraZeneca Clinical Trials. 11.2013 [Zugriff: 03.06.2014]. URL: http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=781.

HEART (D5392L00023)

AstraZeneca. A prospective, randomized, multicentre, comparative and open-label study on hepatotoxicity of Arimidex compared with tamoxifen in adjuvant therapy in postmenopausal women with hormone receptor+ early breast cancer: study D5392L00023; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

Lin Y, Liu J, Zhang X, Li L, Hu R, Liu J et al. A prospective, randomized study on hepatotoxicity of anastrozole compared with tamoxifen in women with breast cancer. Cancer Sci 2014; 105(9): 1182-1188.

AstraZeneca. Liver safety under upfront Arimidex vs tamoxifen (HEART): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.12.2012. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00537771.

AstraZeneca. Liver safety under upfront Arimidex vs tamoxifen (HEART): full view [online]. In: AstraZeneca Clinical Trials. 12.2012 [Zugriff: 27.05.2014]. URL: http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=1493.

ABCSG-08 (1033AU/0002)

AstraZeneca. Adjuvant endocrine treatment in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer with good and moderate differentiation: study 1033AU0002; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

Bago-Horvath Z, Rudas M, Dubsky P, Jakesz R, Singer CF, Kemmerling R et al. Adjuvant sequencing of tamoxifen and anastrozole is superior to tamoxifen alone in postmenopausal women with low proliferating breast cancer. Clin Cancer Res 2011; 17(24): 7828-7834.

Dubsky PC, Jakesz R, Fitzal F, Singer CF, Rudas M, Bartsch R et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol 2012; 30(7): 722-728.

Dubsky P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. Br J Cancer 2013; 109(12): 2959-2964.

Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. Clin Cancer Res 2014; 20(5): 1298-1305.

Fitzal F, Filipits M, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H et al. The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. Br J Cancer 2015; 112(8): 1405-1410.

Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. Ann Oncol 2014; 25(2): 339-345.

Goetz MP, Suman VJ, Hoskin TL, Gnant M, Filipits M, Safgren SL et al. CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSG) 8. Clin Cancer Res 2013; 19(2): 500-507.

Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsky P et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. J Clin Oncol 2015; 33(8): 916-922.

AstraZeneca. ABCSG 8: adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive breast cancer with good to moderate differentiation; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.01.2013 [Zugriff: 07.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00291759.

ARNO95 (1033GR/0001)

AstraZeneca. A prospective, multi-centre, randomised, open parallel group study to compare the effectiveness and compatibility of ARIMIDEX (ZD 1033) with NOLVADEX after a prior 2 years' treatment with tamoxifen in adjuvant therapy of breast carcinoma in postmenopausal women: study 1033GR0001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, Zuna I et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. J Clin Oncol 2007; 25(19): 2664-2670.

AstraZeneca. Effectiveness of combination of Arimidex and Nolvadex in adjuvant therapy of breast carcinoma in postmenopausal women: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.06.2009. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00287534.

ITA

AstraZeneca. An open randomised clinical study comparing Arimidex with Nolvadex as adjuvant therapies in post-menopausal women with breast cancer already being treated with Nolvadex for at least two years: study 1033IT0002; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

Boccardo F, Guglielmini P, Bordonaro R, Fini A, Massidda B, Porpiglia M et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: long term results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. Eur J Cancer 2013; 49(7): 1546-1554.

Boccardo F, Rubagotti A, Aldrighetti D, Buzzi F, Cruciani G, Farris A et al. Switching to an aromatase inhibitor provides mortality benefit in early breast carcinoma: pooled analysis of 2 consecutive trials. Cancer 2007; 109(6): 1060-1067.

Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, Fini A, Paladini G, Mesiti M et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: updated results of the Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) trial. Ann Oncol 2006; 17(Suppl 7): vii10-vii14.

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(22): 5138-5147.

AstraZeneca. ITA: clinical study comparing ARIMIDEX with NOLVADEX in women with breast cancer treated with NOLVADEX for at least 2 years; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.04.2009. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00286117.

AstraZeneca Pharmaceuticals. ITA: clinical study comparing ARIMIDEX with NOLVADEX in women with breast cancer treated with NOLVADEX for at least 2 years [online]. In: AstraZeneca Clinical Trials. [Zugriff: 27.05.2014]. URL: http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=73.

N-SAS BC03

Aihara T, Takatsuka Y, Ohsumi S, Aogi K, Hozumi Y, Imoto S et al. Phase III randomized adjuvant study of tamoxifen alone versus sequential tamoxifen and anastrozole in Japanese postmenopausal women with hormone-responsive breast cancer: N-SAS BC03 study. Breast Cancer Res Treat 2010; 121(2): 379-387.

Aihara T, Yokota I, Hozumi Y, Aogi K, Iwata H, Tamura M et al. Anastrozole versus tamoxifen as adjuvant therapy for Japanese postmenopausal patients with hormone-responsive breast cancer: efficacy results of long-term follow-up data from the N-SAS BC 03 trial. Breast Cancer Res Treat 2014; 148(2): 337-343.

Ohsumi S, Shimozuma K, Ohashi Y, Shinji M, Hozumi Y, Mukai H et al. Health-related quality of life and psychological distress of breast cancer patients after surgery during a phase III randomized trial comparing continuation of tamoxifen with switching to anastrozole after adjuvant tamoxifen for 1-4 years: N-SAS BC 03. Breast Cancer Res Treat 2011; 127(1): 143-152.

N-SAS BC 03 Executive Committee. Phase III randomized adjuvant study of tamoxifen alone versus sequential tamoxifen and anastrozole in hormone-responsive postmenopausal breast cancer patients [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. [Zugriff: 27.05.2014]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000000046&language=E.

Van Calster 2011

Van Calster B, Van Ginderachter J, Vlasselaer J, Van de Putte G, Berteloot P, Timmerman D et al. Uterine and quality of life changes in postmenopausal women with an asymptomatic tamoxifen-thickened endometrium randomized to continuation of tamoxifen or switching to anastrozole. Menopause 2011; 18(2): 224-229.

1033IL/0030

Zeneca Pharmaceuticals. A randomized, double-blind trial to compare the efficacy and safety of anastrozole (ARIMIDEX 1 mg daily) with tamoxifen citrate (20 mg daily) as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: study 1033IL/0030; clinical study report [unveröffentlicht]. 1999.

Bonneterre J, Buzdar A, Nabholtz JM, Robertson JF, Thurlimann B, Von Euler M et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Cancer 2001; 92(9): 2247-2258.

Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. J Clin Oncol 2000; 18(22): 3758-3767.

Nabholtz JM. Advanced breast cancer updates on anastrozole versus tamoxifen. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 86(3-5): 321-325.

Nabholtz JM, Bonneterre J, Buzdar A, Robertson JFR, Thurlimann B. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. Eur J Cancer 2003; 39(12): 1684-1689.

Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. J Clin Oncol 2002; 20(16): 3386-3395.

Thurlimann B, Robertson JFR, Nabholtz JM, Buzdar A, Bonneterre J. 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): 2310-2317.

AstraZeneca. A randomonized, doulble-blind trial to complare the efficacy and safety of anastrozole (Arimidex 1 mg daily) wtih tomaxifen citrate (20 mg daily) as first-line therapy for advanced breast cancer in post menopausal women: protocol registration [online]. In: AstraZeneca Clinical Trials. 11.2013 [Zugriff: 27.05.2014]. URL: http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=786.

Milla-Santos 2003

Milla-Santos A, Milla L, Portella J, Rallo L, Pons M, Rodes E et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. Am J Clin Oncol 2003; 26(3): 317-322.

TARGET (1033IL/0027)

Zeneca Pharmaceuticals. A randomised, double-blind, double-dummy trial to compare the efficacy and safety of ZD1033 (1 mg daily) with tamoxifen (20 mg daily) as first-line therapy for advanced breast cancer in post-menopausal women: studies 1033JP/0027 (A-15-23) and 1033IL/0027; clinical study report [unveröffentlicht]. 1999.

Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. J Clin Oncol 2000; 18(22): 3748-3757.

Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P et al. Erratum: "Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or Arimidex randomized group efficacy and tolerability study" (J Clin Oncol 2000; 18(22): 3748-3757). J Clin Oncol 2012; 30(3): 343.

Bonneterre J, Buzdar A, Nabholtz JM, Robertson JF, Thurlimann B, Von Euler M et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Cancer 2001; 92(9): 2247-2258.

Nabholtz JM. Advanced breast cancer updates on anastrozole versus tamoxifen. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 86(3-5): 321-325.

Nabholtz JM, Bonneterre J, Buzdar A, Robertson JFR, Thurlimann B. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. Eur J Cancer 2003; 39(12): 1684-1689.

Thurlimann B, Robertson JFR, Nabholtz JM, Buzdar A, Bonneterre J. 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): 2310-2317.

Thurlimann B, Hess D, Koberle D, Senn I, Ballabeni P, Pagani O et al. Anastrozole ('Arimidex') versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of the double-blind cross-over SAKK trial 21/95: a sub-study of the TARGET (Tamoxifen or 'Arimidex' Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial. Breast Cancer Res Treat 2004; 85(3): 247-254.

Vergote I, Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson J, Krzakowski M, Mauriac L et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. Eur J Cancer 2000; 36(Suppl 4): S84-S85.

AstraZeneca. A randomised, double-blind, double dummy trial to compare the efficacy and safety of ARIMIDEX (ZD1033 1MG Daily) with TAMOXIFEN (20MG Daily) as first line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: protocol registration [online]. In: AstraZeneca Clinical Trials. 11.2013 [Zugriff: 03.06.2014]. URL: http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=783.

AstraZeneca Clinical Research Group. A randomised double-blind, double dummy trial to compare the efficacy and safety of Arimidex with tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in post-menopausal women [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 06.11.2012 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: http://isrctn.org/ISRCTN74551156.

TARGET-Japan (1033JP/0027)

Zeneca Pharmaceuticals. A randomised, double-blind, double-dummy trial to compare the efficacy and safety of ZD1033 (1 mg daily) with tamoxifen (20 mg daily) as first-line therapy for advanced breast cancer in post-menopausal women: studies 1033JP/0027 (A-15-23) and 1033IL/0027; clinical study report [unveröffentlicht]. 1999.

FIRST (D6995C00006)

AstraZeneca. A randomised, open-label, parallel-group, multi-centre, phase II study to compare the efficacy and tolerability of fulvestrant (Faslodex) 500 mg with anastrozole (Arimidex) 1 mg as first line hormonal treatment for postmenopausal women with hormone receptor positive advanced breast cancer: study D6995C00006; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Robertson JFR, Lindemann JPO, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. Breast Cancer Res Treat 2012; 136(2): 503-511.

Robertson JFR, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Macpherson E et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. J Clin Oncol 2009; 27(27): 4530-4535.

AstraZeneca. A clinical trial to compare efficacy and tolerability of Faslodex with Arimidex in patients with advanced breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.05.2014 [Zugriff: 09.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274469.

AstraZeneca AB. A randomised, open-label, parallel-group, multi-centre, phase II study to compare the efficacy and tolerability of fulvestrant (Faslodex) 500 mg with anastrozole (Arimidex) 1 mg as first line hormonal treatment for postmenopausal women with hormone receptor positive advanced breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 27.05.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002868-28.

Exemestan

TEAM-Japan (N-SAS BC 04)

Pfizer. Randomized phase III study of exemestane for 5 years versus tamoxifen for 2.5-3 years followed by exemestane for a total of 5 years as adjuvant therapy for postmenopausal, receptor positive, node negative or node positive breast cancer patients: study N-SAS BC 04; final core clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Aihara T, Suemasu K, Takei H, Hozumi Y, Takehara M, Saito T et al. Effects of exemestane, anastrozole and tamoxifen on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal early breast cancer patients: results of N-SAS BC 04, the TEAM Japan substudy. Oncology 2010; 79(5-6): 376-381.

Hozumi Y, Suemasu K, Takei H, Aihara T, Takehara M, Saito T et al. The effect of exemestane, anastrozole, and tamoxifen on lipid profiles in Japanese postmenopausal early breast cancer patients: final results of National Surgical Adjuvant Study BC 04, the TEAM Japan sub-study. Ann Oncol 2011; 22(8): 1777-1782.

Takei H, Ohsumi S, Shimozuma K, Takehara M, Suemasu K, Ohashi Y et al. Health-related quality of life, psychological distress, and adverse events in postmenopausal women with breast cancer who receive tamoxifen, exemestane, or anastrozole as adjuvant endocrine therapy: National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 04 (N-SAS BC 04). Breast Cancer Res Treat 2012; 133(1): 227-236.

Francini 2006

Francini G, Petrioli R, Montagnani A, Cadirni A, Campagna S, Francini E et al. Exemestane after tamoxifen as adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer: effects on body composition and lipids. Br J Cancer 2006; 95(2): 153-158.

IES

Pfizer. Randomised double-blind trial in postmenopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2-3 years, comparing subsequent adjuvant exemestane treatment with further tamoxifen: study 96-OEXE-31; QoL (24 month follow up); interim full clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

Pfizer. Randomized double-blind trial in postmenopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2-3 years, comparing subsequent adjuvant exemestane treatment with further tamoxifen; study 96-OEXE-031; interim full clinical study report (52-month median follow-up) [unveröffentlicht]. 2006.

Pfizer. Randomized double-blind trial in postmenopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2-3 years, comparing subsequent adjuvant exemestane treatment with further tamoxifen: study 96-OEXE-031; synopsis clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Pfizer, Pharmacia. Randomized double-blind trial in postmenopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2-3 years, comparing subsequent adjuvant exemestane treatment with further tamoxifen; study 96-OEXE-031; clinical study report [unveröffentlicht]. 2004.

Bertelli G, Hall E, Ireland E, Snowdon CF, Jassem J, Drosik K et al. Long-term endometrial effects in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2-3 years tamoxifen. Ann Oncol 2010; 21(3): 498-505.

Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, Forbes JF, Coates AS, Jones SE et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. J Clin Oncol 2012; 30(7): 709-717.

Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. Lancet Oncol 2007; 8(2): 119-127.

Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Vrdoljak E, Fox J, Cawthorn SJ et al. Reversal of skeletal effects of endocrine treatments in the Intergroup Exemestane Study. Breast Cancer Res Treat 2010; 124(1): 153-161.

Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T et al. Erratum: "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(11): 1081-1092). N Engl J Med 2004; 351(23): 2461.

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(11): 1081-1092.

Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T et al. Erratum: "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(11): 1081-1092). N Engl J Med 2006; 355(16): 1746.

Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369(9561): 559-570.

Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, Price MH, Snowdon CF, Jones SE et al. Quality of life in the Intergroup Exemestane Study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(6): 910-917.

Fallowfield LJ, Kilburn LS, Langridge C, Snowdon CF, Bliss JM, Coombes RC. Long-term assessment of quality of life in the Intergroup Exemestane Study: 5 years post-randomisation. Br J Cancer 2012; 106(6): 1062-1067.

Jassem J. Intergroup Exemestane Study mature analysis: overall survival data. Anticancer Drugs 2008; 19(Suppl 1): S3-S7.

International Collaborative Cancer Group. Exemestane compared with tamoxifen in treating postmenopausal women with primary breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.12.2013 [Zugriff: 09.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003418.

Pfizer. Randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.04.2014 [Zugriff: 09.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00038467.

Pharmacia & Upjohn. A randomised double-blind trial in post-menopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2-3 years, comparing subsequent adjuvant exemestane treatment with further tamoxifen [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 26.06.2012 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: http://isrctn.org/ISRCTN11883920.

Pharmacia & Upjohn. Randomised double-blind trial in postmenopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2-3 years, comparing subsequent adjuvant exemestane treatment with further tamoxifen [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. [Zugriff: 26.04.2012]. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000033448.aspx.

EORTC-10951

Pfizer, Pharmacia. Randomized phase II-III study in first line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients; study 971-ONC-0028-084; clinical study report [unveröffentlicht]. 2004.

Pharmacia & Upjohn. Randomised phase II study in first line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients: study CTN 94-OEXE-021; clinical study report [unveröffentlicht]. 2000.

Atalay G, Dirix L, Biganzoli L, Beex L, Nooij M, Cameron D et al. The effect of exemestane on serum lipid profile in postmenopausal women with metastatic breast cancer: a companion study to EORTC Trial 10951, 'Randomized phase II study in first line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients'. Ann Oncol 2004; 15(2): 211-217.

Paridaens R, Dirix L, Beex L, Nooij M, Cufer T, Lohrisch C et al. Promising results with exemestane in the first-line treatment of metastatic breast cancer: a randomized phase II EORTC trial with a tamoxifen control. Clin Breast Cancer 2000; 1(Suppl 1): S19-S21.

Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D 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): 1391-1398.

Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 2008; 26(30): 4883-4890.

Letrozol

BIG 1-98 (FEM345D019)

Novartis. A phase III study to evaluate letrozole as adjuvant endocrine therapy for post-menopausal women with receptor positive (ER and/or PgR) tumors: study BIG 1-98 (CFEM345D 019); clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Chirgwin J, Sun Z, Smith I, Price KN, Thurlimann B, Ejlertsen B et al. The advantage of letrozole over tamoxifen in the BIG 1-98 trial is consistent in younger postmenopausal women and in those with chemotherapy-induced menopause. Breast Cancer Res Treat 2012; 131(1): 295-306.

Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann 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.

Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L et al. Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1-98 study. J Clin Oncol 2011; 29(9): 1117-1124.

Crivellari D, Sun Z, Coates AS, Price KN, Thurlimann B, Mouridsen H et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. J Clin Oncol 2008; 26(12): 1972-1979.

Decensi A, Sun Z, Guerrieri-Gonzaga A, Thürlimann B, McIntosh C, Tondini C et al. Bone mineral density and circulating biomarkers in the BIG 1-98 trial comparing adjuvant letrozole, tamoxifen and their sequences. Breast Cancer Res Treat 2014; 144(2): 321-329.

Desmedt C, Giobbie-Hurder A, Neven P, Paridaens R, Christiaens MR, Smeets A et al. The Gene expression Grade Index: a potential predictor of relapse for endocrine-treated breast cancer patients in the BIG 1-98 trial. BMC Med Genomics 2009; 2: 40.

Ejlertsen B, Aldridge J, Nielsen KV, Regan MM, Henriksen KL, Lykkesfeldt AE et al. Prognostic and predictive role of ESR1 status forpostmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer in the Danish cohort of the BIG 1-98 trial. Ann Oncol 2012; 23(5): 1138-1144.

Ewertz M, Gray KP, Regan MM, Ejlertsen B, Price KN, Thurlimann B et al. Obesity and risk of recurrence or death after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the breast international group 1-98 trial. J Clin Oncol 2012; 30(32): 3967-3975.

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.

Huober J, Cole BF, Rabaglio M, Giobbie-Hurder A, Wu J, Ejlertsen B et al. Symptoms of endocrine treatment and outcome in the BIG 1-98 study. Breast Cancer Res Treat 2014; 143(1): 159-169.

Joerger M, Thurlimann B. Update of the BIG 1-98 Trial: where do we stand? Breast 2009; 18(Suppl 3): S78-S82.

Koeberle D, Thuerlimann B. Letrozole as upfront endocrine therapy for postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer: BIG 1-98. Breast Cancer Res Treat 2007; 105(Suppl 1): 55-66.

Larsen MS, Bjerre K, Giobbie-Hurder A, Laenkholm A-V, Henriksen KL, Ejlertsen B et al. Prognostic value of Bcl-2 in two independent populations of estrogen receptor positive breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy. Acta Oncol 2012; 51(6): 781-789.

Lazar AA, Cole BF, Bonetti M, Gelber RD. Evaluation of treatment-effect heterogeneity using biomarkers measured on a continuous scale: subpopulation treatment effect pattern plot. J Clin Oncol 2010; 28(29): 4539-4544.

Leyland-Jones B, Gray KP, Abramovitz M, Bouzyk M, Young B, Long B et al. CYP19A1 polymorphisms and clinical outcomes in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. Breast Cancer Res Treat 2015; 151(2): 373-384.

Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, Mouridsen H, Forbes JF, Thurlimann B et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. Ann Oncol 2007; 18(5): 859-867.

Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thurlimann 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.

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.

Phillips KA, Aldridge J, Ribi K, Sun Z, Thompson A, Harvey V et al. Cognitive function in postmenopausal breast cancer patients one year after completing adjuvant endocrine therapy with letrozole and/or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. Breast Cancer Res Treat 2011; 126(1): 221-226.

Phillips KA, Ribi K, Sun Z, Stephens A, Thompson A, Harvey V et al. Cognitive function in postmenopausal women receiving adjuvant letrozole or tamoxifen for breast cancer in the BIG 1-98 randomized trial. Breast 2010; 19(5): 388-395.

Rabaglio M, Sun Z, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Hawle H, Thurlimann 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.

Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE, Dell'Orto P, Del Curto B, Henriksen KL et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. Lancet Oncol 2008; 9(1): 23-28.

Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, Pagani O, Tang W, Kammler R et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 Trial. J Natl Cancer Inst 2012; 104(6): 441-451.

Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. Lancet Oncol 2011; 12(12): 1101-1108.

Ribi K, Aldridge J, Phillips KA, Thompson A, Harvey V, Thurlimann B et al. Subjective cognitive complaints one year after ceasing adjuvant endocrine treatment for early-stage breast cancer. Br J Cancer 2012; 106(10): 1618-1625.

Sun Z, Goldhirsch A, Price KN, Colleoni M, Ravaioli A, Simoncini E et al. Bone Quality Test (BQT) scores of fingernails in postmenopausal patients treated with adjuvant letrozole or tamoxifen for early breast cancer. Breast 2009; 18(2): 84-88.

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(26): 2747-2757.

Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. J Clin Oncol 2008; 26(34): 5569-5575.

Viale G, Regan MM, Dell'Orto P, Mastropasqua MG, Maiorano E, Rasmussen BB et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1-98 randomized trial. Ann Oncol 2011; 22(10): 2201-2207.

Viale G, Regan MM, Maiorano E, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Rasmussen BB et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. J Clin Oncol 2007; 25(25): 3846-3852.

Zaman K, Thurlimann B, Huober J, Schonenberger A, Pagani O, Luthi J et al. Bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant letrozole, tamoxifen, or sequences of letrozole and tamoxifen in the BIG 1-98 study (SAKK 21/07). Ann Oncol 2012; 23(6): 1474-1481.

International Breast Cancer Study Group. Letrozole or tamoxifen in treating postmenopausal women with breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.11.2013 [Zugriff: 09.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004205.

Novartis Pharma. A phase III study to evaluate letrozole as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor (ER and/or PgR) positive tumours [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. [Zugriff: 26.04.2012]. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000012471.aspx.

MA 17 (CFEM345G)

Novartis. A phase III randomized, double-blind study of letrozole versus placebo in women with primary breast cancer completing five or more years of adjuvant tamoxifen: study MA-17 (CFEM345G MA17, NCIC-CTG MA.17); clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Abair T, Garcia K, Quill T. The 2009 San Antonio Breast Cancer Symposium. Clin Breast Cancer 2010; 10(1): 19-26.

Chapman JAW, Meng D, Shepherd L, Parulekar W, Ingle JN, Muss HB et al. Competing causes of death from a randomized trial of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100(4): 252-260.

Goss PE, Ingle JA, 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. Med Channel 2004; 10(3): 24-30.

Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Livingston RB et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. Ann Oncol 2013; 24(2): 355-361.

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.

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.

Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. J Clin Oncol 2007; 25(15): 2006-2011.

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.

Ingle JN, Tu D, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB et al. Duration of letrozole treatment and outcomes in the placebo-controlled NCIC CTG MA.17 extended adjuvant therapy trial. Breast Cancer Res Treat 2006; 99(3): 295-300.

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(5): 877-882.

Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. J Clin Oncol 2012; 30(7): 718-721.

Mann BS, Johnson JR, Kelly R, Sridhara R, Williams G, Pazdur R. Letrozole in the extended adjuvant treatment of postmenopausal women with history of early-stage breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen. Clin Cancer Res 2005; 11(16): 5671-5677.

Moy B, Tu D, Pater JL, Ingle JN, Shepherd LE, Whelan TJ et al. Clinical outcomes of ethnic minority women in MA.17: a trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer. Ann Oncol 2006; 17(11): 1637-1643.

Muss HB, Tu D, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Pater JL et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG Intergroup trial MA.17. J Clin Oncol 2008; 26(12): 1956-1964.

Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN, Martino S, Findlay BP et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. J Clin Oncol 2006; 24(22): 3629-3635.

Sgroi DC, Carney E, Zarrella E, Steffel L, Binns SN, Finkelstein DM et al. Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. J Natl Cancer Inst 2013; 105(14): 1036-1042.

Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH, Shepherd L, Palmer MJ, Liu S et al. The influence of letrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17L). Ann Oncol 2005; 16(5): 707-715.

Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH, Shepherd L, Tu D, Ingle JN. Lipid concentrations in postmenopausal women on letrozole after 5 years of tamoxifen: an NCIC CTG MA.17 sub-study. Breast Cancer Res Treat 2012; 136(3): 769-776.

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.

Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Tu D, Shepherd L, Pater JL. Quality of life in a randomized control trial? Comments concerning MA 17: in reply. J Clin Oncol 2006; 24(24): 4038-4039.

NCIC Clinical Trials Group. Letrozole after tamoxifen in treating women with breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.09.2012 [Zugriff: 09.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003140.

FEM345C P012

Novartis. Double-blind, randomized, multi-center calibration trial comparing daily oral doses of 0,5 mg letrozole and 2,5 mg letrozole with 30 mg tamoxifen as first line therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer: study 2026701012; abbreviated clinical study report [unveröffentlicht]. 2000.

P025

Novartis. Double-blind, double dummy, randomized, multicenter, 2-arm, phase III trial comparing letrozole 2.5 mg versus tamoxifen 20 mg as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: study 2026701025; clinical study report [unveröffentlicht]. 2000.

Novartis. Double-blind, double dummy, randomized, multicenter, 2-arm, phase III trial comparing letrozole 2.5 mg versus tamoxifen 20 mg as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: study 2026701025; clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

Henriksen KL, Rasmussen BB, Lykkesfeldt AE, Moller S, Ejlertsen B, Mouridsen HT. An ER activity profile including ER, PR, Bcl-2 and IGF-IR may have potential as selection criterion for letrozole or tamoxifen treatment of patients with advanced breast cancer. Acta Oncol 2009; 48(4): 522-531.

Irish W, Sherrill B, Cole B, Gard C, Glendenning GA, Mouridsen H. Quality-adjusted survival in a crossover trial of letrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Ann Oncol 2005; 16(9): 1458-1462.

Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Demers L, Harvey HA, Chaudri-Ross HA et al. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. J Clin Oncol 2003; 21(10): 1967-1972

Lipton A, Leitzel K, Chaudri-Ross HA, Evans DB, Ali SM, Demers L et al. Serum TIMP-1 and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26(16): 2653-2658.

Lykkesfeldt AE, Henriksen KL, Rasmussen BB, Sasano H, Evans DB, Moller S et al. In situ aromatase expression in primary tumor is associated with estrogen receptor expression but is not predictive of response to endocrine therapy in advanced breast cancer. BMC Cancer 2009; 9: 185.

Mouridsen H, Chaudri-Ross HA. Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. Oncologist 2004; 9(5): 497-506.

Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2001; 19(10): 2596-2606.

Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A 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): 2101-2109.

Mouridsen H, Sun Y, Gershanovich M, Perez-Carrion R, Becquart D, Chaudri-Ross HA et al. Superiority of letrozole to tamoxifen in the first-line treatment of advanced breast cancer: evidence from metastatic subgroups and a test of functional ability. Oncologist 2004; 9(5): 489-496.

Souder C, Leitzel K, Ali SM, Demers L, Evans DB, Chaudri-Ross HA et al. Serum epidermal growth factor receptor/HER-2 predicts poor survival in patients with metastatic breast cancer. Cancer 2006; 107(10): 2337-2345.

Exemestan vs. Anastrozol

A5991021

Pfizer. A pilot, open-label, randomized, comparative study of exemestane versus anastrozole in postmenopausal breast cancer subjects with visceral disease: study 971-ONC-0028-057; final core study report [unveröffentlicht]. 2006.

Campos SM, Guastalla JP, Subar M, Abreu P, Winer EP, Cameron DA. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. Clin Breast Cancer 2009; 9(1): 39-44.

Letrozol vs. Anastrozol

FACE

Novartis Pharmaceuticals. Comparison trial of letrozole to anastrozole in the adjuvant treatment of postmenopausal women with hormone receptor and node positive breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.05.2014 [Zugriff: 09.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00248170.

Rose 2003

Novartis. An open, randomized, multicenter, phase IIIb trial comparing 2.5 mg Femara versus 1 mg Arimidex as second-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer previously treated with anti-estrogens: study 2026701029 (FEM-INT-01); clinical study report (synoptic) [unveröffentlicht]. 2002

Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. Eur J Cancer 2003; 39(16): 2318-2327.

9 Literatur

1. Von Minckwitz G, Kaufmann M. Das Mammakarzinom: Verlauf, Rezidiv und Rezidivtherapie. Gynakologe 2001; 34(11): 1065-1078.

2. Kommission Mamma der AGO. Rezidivierte und metastasierte Mammakarzinome. In: Kaufmann M, Beckmann MW, Emons GW, Dall P, Ebert AD, Hantschmann P et al (Ed). Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: State of the Art 2006. München: Zuckschwerdt; 2006. S. 48-78.

3. Sobin LH, Wittekind C (Ed). TNM classification of malignant tumours. New York: Wiley-Liss; 2002.

4. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F (Ed). TNM Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010.

5. Kuehn T, Bembenek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bihl ML, Untch M et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. Cancer 2005; 103(3): 451-461.

6. Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch H, Beckmann MW, Berg D et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Germering: Zuckschwerdt; 2008.

7. Kreienberg R, Albert U, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 3.0 [online]. 07.2012 [Zugriff: 26.08.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_l_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf.

8. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. Br J Cancer 1957; 11(3): 359-377.

9. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer; I: the value of histological grade in breast cancer; experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991; 19(5): 403-410.

10. Statistisches Bundesamt Deutschland. Todesursachen: Sterbefälle weiblich 2010 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) [online]. [Zugriff: 14.02.2012]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleWeiblich.html?nn=50808.

11. Bauernfeind I (Ed). Manual Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt; 2011.

12. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003; 72(5): 1117-1130.

13. Goldberg JI, Borgen PI. Breast cancer susceptibility testing: past, present and future. Expert Rev Anticancer Ther 2006; 6(8): 1205-1214.

14. Wolfgang J (Ed). Manual Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt; 2007.

15. National Collaborating Centre for Cancer. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment; full guideline. Cardiff: NCCC; 2009. URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG80FullGuideline.pdf.

16. National Collaborating Centre for Cancer. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment; full guideline. Cardiff: NCCC; 2009. URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11778/43414/43414.pdf.

17. Bundesministerium für Gesundheit. Dreizehnte Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (13. RSA-ÄndV). Bundesgesetzblatt 2006; Teil I(5): 228-244.

18. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs [online]. 17.03.2011 [Zugriff: 11.12.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1309/2011-03-17-DMP-Brustkrebs-Empfehlungen%20zur%20Aktualisierung.pdf.

20. Altundag K, Ibrahim NK. Aromatase inhibitors in breast cancer: an overview. Oncologist 2006; 11(6): 553-562.

21. Pfizer. Aromasin: Fachinformation [online]. 06.2013 [Zugriff: 28.02.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.

22. Novartis Pharma. Femara 2,5 mg: Fachinformation [online]. 05.2012 [Zugriff: 28.02.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.

23. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Ann Oncol 2014; 25(10): 1871-1888.

24. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45(2): 228-247.

25. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.

28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

29. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.

30. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.

31. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-188.

32. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

33. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.

34. Castelazo Rico G, Molotla Xolalpa D, Basavilvazo Rodriguez MA, Angeles Victoria L, Zarate A, Hernandez Valencia M. Survival of breast cancer patients treated with inhibitors of the aromatase vs tamoxifen [Spanisch]. Ginecol Obstet Mex 2004; 72(10): 493-499.

35. Wang HQ, Ren CC, Feng WJ, Lin MB, Xiong YQ, Huang P et al. Treatment of advanced metastatic breast cancer with exemestane, a multicenter randomized controlled study of 195 cases [Chinesisch]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2003; 83(3): 188-190.

36. AstraZeneca. A randomised, double-blind trial comparing Arimidex alone with Nolvadex alone with Arimidex and Nolvadex in combination, as adjuvant treatment in post-menopausal women with breast cancer [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. [Zugriff: 26.04.2012]. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000527561.aspx.

37. AstraZeneca. ATAC: Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.06.2012 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00849030.

38. AstraZeneca Clinical Research Group. A randomised double-blind trial comparing Arimidex alone with Nolvadex alone with Arimidex and Nolvadex in combination, as adjuvant treatment in post-menopausal women with breast cancer [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 07.05.2013 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: http://isrctn.org/ISRCTN18233230.

39. AstraZeneca. ATAC: quality of life sub-protocol; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.04.2009 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00784680.

40. AstraZeneca. ATAC: pharmacokinetics (PK) sub-protocol; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.05.2009 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00784862.

41. AstraZeneca. ATAC: bone density sub-protocol; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.04.2009. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00784940.

42. AstraZeneca Pharmaceuticals. ATAC: endometrial sub-protocol; protocol registration [online]. In: AstraZeneca Clinical Trials. 11.2013 [Zugriff: 03.06.2014]. URL: http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=781.

43. AstraZeneca. ATAC: endometrial sub-protocol; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.04.2009 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00814125.

44. AstraZeneca. Liver safety under upfront Arimidex vs tamoxifen (HEART): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.12.2012. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00537771.

45. AstraZeneca. Liver safety under upfront Arimidex vs tamoxifen (HEART): full view [online]. In: AstraZeneca Clinical Trials. 12.2012 [Zugriff: 27.05.2014]. URL: http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=1493.

46. N-SAS BC 04 Executive Committee. Phase III randomized adjuvant study of exemestane versus anastrozole versus tamoxifen in hormone-responsive postmenopausal breast cancer patients [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 03.03.2014 [Zugriff: 27.05.2014]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000000053&language=E.

47. AstraZeneca. ABCSG 8: adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive breast cancer with good to moderate differentiation; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.01.2013 [Zugriff: 07.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00291759.

48. AstraZeneca. Effectiveness of combination of Arimidex and Nolvadex in adjuvant therapy of breast carcinoma in postmenopausal women: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.06.2009. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00287534.

49. AstraZeneca. ITA: clinical study comparing ARIMIDEX with NOLVADEX in women with breast cancer treated with NOLVADEX for at least 2 years; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.04.2009. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00286117.

50. AstraZeneca Pharmaceuticals. ITA: clinical study comparing ARIMIDEX with NOLVADEX in women with breast cancer treated with NOLVADEX for at least 2 years [online]. In: AstraZeneca Clinical Trials. [Zugriff: 27.05.2014]. URL: http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=73.

51. N-SAS BC 03 Executive Committee. Phase III randomized adjuvant study of tamoxifen alone versus sequential tamoxifen and anastrozole in hormone-responsive postmenopausal breast cancer patients [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. [Zugriff: 27.05.2014]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000000046&language=E.

52. AstraZeneca. A randomonized, double-blind trial to complare the efficacy and safety of anastrozole (Arimidex 1 mg daily) wtih tamoxifen citrate (20 mg daily) as first-line therapy for advanced breast cancer in post menopausal women: protocol registration [online]. In: AstraZeneca Clinical Trials. 11.2013 [Zugriff: 27.05.2014]. URL: http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=786.

53. AstraZeneca Clinical Research Group. A randomised double-blind, double dummy trial to compare the efficacy and safety of Arimidex with tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in post-menopausal women [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 06.11.2012 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: http://isrctn.org/ISRCTN74551156.

54. AstraZeneca. A randomised, double-blind, double dummy trial to compare the efficacy and safety of ARIMIDEX (ZD1033 1MG Daily) with TAMOXIFEN (20MG Daily) as first line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: protocol registration [online]. In: AstraZeneca Clinical Trials. 11.2013 [Zugriff: 03.06.2014]. URL: http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/Submission/View?id=783.

55. AstraZeneca AB. A randomised, open-label, parallel-group, multi-centre, phase II study to compare the efficacy and tolerability of fulvestrant (Faslodex) 500 mg with anastrozole (Arimidex) 1 mg as first line hormonal treatment for postmenopausal women with hormone receptor positive advanced breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 27.05.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002868-28.

56. AstraZeneca. A clinical trial to compare efficacy and tolerability of Faslodex with Arimidex in patients with advanced breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.05.2014 [Zugriff: 09.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274469.

57. International Collaborative Cancer Group. A randomised trial of sequential aromatase inhibitors (AI) in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer; the SAINT Trial [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 30.05.2012 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: http://isrctn.org/ISRCTN99515843.

58. Pharmacia & Upjohn. Randomised double-blind trial in postmenopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2-3 years, comparing subsequent adjuvant exemestane treatment with further tamoxifen [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. [Zugriff: 26.04.2012]. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000033448.aspx.

59. Pharmacia & Upjohn. A randomised double-blind trial in post-menopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2-3 years, comparing subsequent adjuvant exemestane treatment with further tamoxifen [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 26.06.2012 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: http://isrctn.org/ISRCTN11883920.

60. International Collaborative Cancer Group. Exemestane compared with tamoxifen in treating postmenopausal women with primary breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.12.2013 [Zugriff: 09.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003418.

61. Pfizer. Randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.04.2014 [Zugriff: 09.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00038467.

62. Centre Oscar Lambret. Etude prospective randomisée ouverte et multicentrique évaluant les effets sur les fonctions cognitives de l'hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein de la femme ménopausée [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 27.05.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003620-32.

63. Novartis Pharma. A phase III study to evaluate letrozole as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor (ER and/or PgR) positive tumours [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. [Zugriff: 26.04.2012]. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12607000012471.aspx.

64. International Breast Cancer Study Group. Letrozole or tamoxifen in treating postmenopausal women with breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.11.2013 [Zugriff: 09.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004205.

65. Novartis Pharmaceuticals. Comparison trial of letrozole to anastrozole in the adjuvant treatment of postmenopausal women with hormone receptor and node positive breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.05.2014 [Zugriff: 09.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00248170.

66. NCIC Clinical Trials Group. Letrozole after tamoxifen in treating women with breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.09.2012 [Zugriff: 09.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003140.

67. NCIC Clinical Trials Group. Letrozole in treating women with primary breast cancer who have received 5 years of aromatase inhibitor therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.02.2014 [Zugriff: 09.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00754845.

68. Novartis. An open, randomized, multicenter, phase IIIb trial comparing 2.5 mg letrozole versus 1 mg anastrozole as second-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer previously treated with anti-estrogens [online]. In: Novartis Clinical Trial Results Database. 24.10.2005 [Zugriff: 09.07.2014]. URL: http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=1641.

69. Dana-Farber Cancer Institute. Letrozole in preventing breast cancer in postmenopausal women: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.04.2009 [Zugriff: 07.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00090857.

70. Food and Drug Administration. Arimidex: application number 20-541/S006; medical reviews [online]. 01.09.2000 [Zugriff: 24.04.2013]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/20-541S006_Arimidex.cfm.

71. Food and Drug Administration. Arimidex: application number 20-541/S006; statistical reviews [online]. 01.09.2000 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/20-541S006_Arimidex_statr.pdf.

72. Food and Drug Administration. Arimidex: application number 20-541/S10; medical review(s) [online]. 05.09.2002 [Zugriff: 23.04.2013]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/20-541s010_Arimidex.cfm.

73. Food and Drug Administration. Arimidex: application number 20-541/S10; statistical review(s) [online]. 05.09.2002 [Zugriff: 08.07.2014]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/20-541S010_Arimidex_statr.pdf.

74. Food and Drug Administration. Aromasin: application number 20-753; medical review(s) [online]. 21.10.1999 [Zugriff: 23.04.2013]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/20-753_Aromasin.cfm.

75. Food and Drug Administration. Femara: application number 020726; medical review(s) [online]. 25.07.1997 [Zugriff: 23.04.2013]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/020726_femara_toc.cfm.

76. Food and Drug Administration. Femara: application number 020726; statistical review(s) [online]. 25.07.1997 [Zugriff: 23.04.2013]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/020726_femara_toc.cfm.

77. Food and Drug Administration. Femara: application number 20-726/S006; medical review(s) [online]. 10.01.2001 [Zugriff: 23.04.2013]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/20-726S006_Femara.cfm.

78. Food and Drug Administration. Femara: application number 20-726/S006; statistical review(s) [online]. 10.01.2001 [Zugriff: 23.04.2013]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/20-726S006_Femara.cfm.

79. AstraZeneca. A randomised, double-blind trial comparing ARIMIDEX alone with NOLVADEX alone with ARIMIDEX and NOLVADEX in combination, as adjuvant treatment in postmenopausal women with breast cancer: study 1033IL/0029; clinical study report [unveröffentlicht]. 2004.

80. AstraZeneca. A randomised, double-blind trial comparing ARIMIDEX alone with NOLVADEX alone with ARIMIDEX and NOLVADEX in combination, as adjuvant treatment in postmenopausal women with breast cancer: 2009 analysis; study D5392C00029 (1033IL/0029); clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

81. AstraZeneca. A randomised, double-blind, parallel group trial to assess quality of life with ARIMIDEX alone, NOLVADEX alone, or ARIMIDEX and NOLVADEX in combination, when used as adjuvant treatment for breast cancer in postmenopausal women; ATAC trial quality of life sub-protocol; 5 year treatment completion analysis; study 1033IE/0029 (D539C08389); clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

82. AstraZeneca. A prospective, randomized, multicentre, comparative and open-label study on hepatotoxicity of Arimidex compared with tamoxifen in adjuvant therapy in postmenopausal women with hormone receptor+ early breast cancer: study D5392L00023; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

83. AstraZeneca. Adjuvant endocrine treatment in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer with good and moderate differentiation: study 1033AU0002; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

84. AstraZeneca. A prospective, multi-centre, randomised, open parallel group study to compare the effectiveness and compatibility of ARIMIDEX (ZD 1033) with NOLVADEX after a prior 2 years' treatment with tamoxifen in adjuvant therapy of breast carcinoma in postmenopausal women: study 1033GR0001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

85. AstraZeneca. An open randomised clinical study comparing Arimidex with Nolvadex as adjuvant therapies in post-menopausal women with breast cancer already being treated with Nolvadex for at least two years: study 1033IT0002; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

86. Zeneca Pharmaceuticals. A randomized, double-blind trial to compare the efficacy and safety of anastrozole (ARIMIDEX 1 mg daily) with tamoxifen citrate (20 mg daily) as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: study 1033IL/0030; clinical study report [unveröffentlicht]. 1999.

87. Zeneca Pharmaceuticals. A randomised, double-blind, double-dummy trial to compare the efficacy and safety of ARIMIDEX (ZD1033 1 mg daily) with tamoxifen (20 mg daily) as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women; study 1033IL/0027; clinical study report [unveröffentlicht]. 1999.

88. Zeneca Pharmaceuticals. A randomised, double-blind, double-dummy trial to compare the efficacy and safety of ZD1033 (1 mg daily) with tamoxifen (20 mg daily) as first-line therapy for advanced breast cancer in post-menopausal women: studies 1033JP/0027 (A-15-23) and 1033IL/0027; clinical study report [unveröffentlicht]. 1999.

89. AstraZeneca. A randomised, open-label, parallel-group, multi-centre, phase II study to compare the efficacy and tolerability of fulvestrant (Faslodex) 500 mg with anastrozole (Arimidex) 1 mg as first line hormonal treatment for postmenopausal women with hormone receptor positive advanced breast cancer: study D6995C00006; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

90. Novartis. A phase III study to evaluate letrozole as adjuvant endocrine therapy for post-menopausal women with receptor positive (ER and/or PgR) tumors: study BIG 1-98 (CFEM345D 019); clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

91. Novartis. A randomized, multi-center phase IIIb, open label, study of letrozole vs anastrozole in the adjuvant treatment of postmenopausal women with hormone receptor and node positive breast cancer: study CFEM345D2411; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

92. Novartis. A phase III randomized, double-blind study of letrozole versus placebo in women with primary breast cancer completing five or more years of adjuvant tamoxifen: study MA-17 (CFEM345G MA17, NCIC-CTG MA.17); clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

93. Novartis. Double-blind, randomized, multi-center calibration trial comparing daily oral doses of 0,5 mg letrozole and 2,5 mg letrozole with 30 mg tamoxifen as first line therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer: study 2026701012; abbreviated clinical study report [unveröffentlicht]. 2000.

94. Novartis. Double-blind, double dummy, randomized, multicenter, 2-arm, phase III trial comparing letrozole 2.5 mg versus tamoxifen 20 mg as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: study 2026701025; clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

95. Novartis. Double-blind, double dummy, randomized, multicenter, 2-arm, phase III trial comparing letrozole 2.5 mg versus tamoxifen 20 mg as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: study 2026701025; clinical study report [unveröffentlicht]. 2000.

96. Novartis. An open, randomized, multicenter, phase IIIb trial comparing 2.5 mg Femara versus 1 mg Arimidex as second-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer previously treated with anti-estrogens: study 2026701029 (FEM-INT-01); clinical study report (synoptic) [unveröffentlicht]. 2002.

97. Pfizer. Randomized phase III study of exemestane for 5 years versus tamoxifen for 2.5-3 years followed by exemestane for a total of 5 years as adjuvant therapy for postmenopausal, receptor positive, node negative or node positive breast cancer patients: study N-SAS BC 04; final core clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

98. Pfizer, Pharmacia. Randomized double-blind trial in postmenopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2-3 years, comparing subsequent adjuvant exemestane treatment with further tamoxifen; study 96-OEXE-031; clinical study report [unveröffentlicht]. 2004.

99. Pfizer. Randomized double-blind trial in postmenopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2-3 years, comparing subsequent adjuvant exemestane treatment with further tamoxifen; study 96-OEXE-031; interim full clinical study report (52-month median follow-up) [unveröffentlicht]. 2006.

100. Pfizer. Randomized double-blind trial in postmenopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2-3 years, comparing subsequent adjuvant exemestane treatment with further tamoxifen: study 96-OEXE-031; synopsis clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

101. Pharmacia & Upjohn. Randomised phase II study in first line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients: study CTN 94-OEXE-021; clinical study report [unveröffentlicht]. 2000.

102. Pfizer, Pharmacia. Randomized phase II-III study in first line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients; study 971-ONC-0028-084; clinical study report [unveröffentlicht]. 2004.

103. Pfizer. A pilot, open-label, randomized, comparative study of exemestane versus anastrozole in postmenopausal breast cancer subjects with visceral disease: study 971-ONC-0028-057; final core study report [unveröffentlicht]. 2006.

104. Pharmacia. Analysis of extradiol and estrone in plasma samples collected during the study "a double-blind study on the effect of exemestane on intratumoral aromatase activity and estrogen concentrations in postmenopausal breast cancer patients: study 97-OEXE-036" [unveröffentlicht]. 2002.

105. Sestak I, Sapunar F, Cuzick J. Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome: results from the ATAC trial. J Clin Oncol 2009; 27(30): 4961-4965.

106. Sestak I, Harvie M, Howell A, Forbes JF, Dowsett M, Cuzick J. Weight change associated with anastrozole and tamoxifen treatment in postmenopausal women with or at high risk of developing breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 134(2): 727-734.

107. Sestak I, Distler W, Forbes JF, Dowsett M, Howell A, Cuzick J. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. J Clin Oncol 2010; 28(21): 3411-3415.

108. Sestak I, Cuzick J, Sapunar F, Eastell R, Forbes JF, Bianco AR et al. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol 2008; 9(9): 866-872.

109. Ring A, Sestak I, Baum M, Howell A, Buzdar A, Dowsett M et al. Influence of comorbidities and age on risk of death without recurrence: a retrospective analysis of the Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination trial. J Clin Oncol 2011; 29(32): 4266-4272.

110. Rae JM, Drury S, Hayes DF, Stearns V, Thibert JN, Haynes BP et al. CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 2012; 104(6): 452-460.

111. Lundgren K, Brown M, Pineda S, Cuzick J, Salter J, Zabaglo L et al. Effects of cyclin D1 gene amplification and protein expression on time to recurrence in postmenopausal breast cancer patients treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. Breast Cancer Res 2012; 14(2): R57.

112. Locker GY, Sainsbury JR, Cuzick J. Breast surgery in the 'Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination' (ATAC) trial: American women are more likely than women from the United Kingdom to undergo mastectomy. Cancer 2004; 101(4): 735-740.

113. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar 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(9453): 60-62.

114. 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(21): 4261-4271.

115. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE. Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). J Bone Miner Res 2006; 21(8): 1215-1223.

116. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Howell A, Hannon RA, Cuzick J et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. J Clin Oncol 2008; 26(7): 1051-1057.

117. Eastell R, Adams J, Clack G, Howell A, Cuzick J, Mackey J et al. Long-term effects of anastrozole on bone mineral density: 7-year results from the ATAC trial. Ann Oncol 2011; 22(4): 857-862.

118. Duffy SRG, Taylor L. Molecular markers in the endometrium at baseline of postmenopausal patients with early breast cancer in the ATAC (Arimidex, tamoxifen, alone, or in combination) trial. Am J Obstet Gynecol 2004; 191(6): 1921-1927.

119. Duffy SR, Distler W, Howell A, Cuzick J, Baum M. A lower incidence of gynecologic adverse events and interventions with anastrozole than with tamoxifen in the ATAC trial. Am J Obstet Gynecol 2009; 200(1): 80.e1-7.

120. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Pollard S et al. The ATAC adjuvant breast cancer trial in postmenopausal women: baseline endometrial subprotocol data. BJOG 2003; 110(12): 1099-1106.

121. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Pollard S et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: baseline endometrial sub-protocol data on the effectiveness of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy. Hum Reprod 2005; 20(1): 294-301.

122. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Pollard S et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. Hum Reprod 2006; 21(2): 545-553.

123. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Clack G et al. The ATAC adjuvant breast-cancer trial: six-year results of the endometrial subprotocol. J Obstet Gynaecol 2010; 30(6): 596-604.

124. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Clin Oncol 2013; 31(22): 2783-2790.

125. Dowsett M, Salter J, Zabaglo L, Mallon E, Howell A, Buzdar AU et al. Predictive algorithms for adjuvant therapy: TransATAC. Steroids 2011; 76(8): 777-780.

126. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Howell T, Houghton J, Baum M. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis-generating study. J Clin Oncol 2005; 23(30): 7512-7517.

127. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. J Clin Oncol 2010; 28(11): 1829-1834.

128. Dowsett M, Cuzick J, Howell A, Jackson I. Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women: a sub-protocol of the 'Arimidex and tamoxifen alone or in combination' (ATAC) trial. Br J Cancer 2001; 85(3): 317-324.

129. Dowsett M, Allred C, Knox J, Quinn E, Salter J, Wale C et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. J Clin Oncol 2008; 26(7): 1059-1065.

130. Dowsett M. Biomarker investigations from the ATAC trial: the role of TA01. Breast Cancer Res Treat 2004; 87(Suppl 1): S11-S18.

131. Cuzick J, Sestak I, Cella D, Fallowfield L. Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008; 9(12): 1143-1148.

132. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2010; 11(12): 1135-1141.

133. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29(32): 4273-4278.

134. Cuzick J, Buzdar A, Baum M, Bianco R, Coleman R, Constenla M et al. Adjuvant use of anastrozole in breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22(8): 1524-1526.

135. Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006; 100(3): 273-284.

136. Buzdar AU. 'Arimidex' (anastrozole) versus tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with early breast cancer: efficacy overview. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 86(3-5): 399-403.

137. Buzdar AU, Guastalla JP, Nabholtz JM, Cuzick J. Impact of chemotherapy regimens prior to endocrine therapy: results from the ATAC (Anastrozole and Tamoxifen, Alone or in Combination) trial. Cancer 2006; 107(3): 472-480.

138. Baum M, Buzdar 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(9): 1802-1810.

139. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JGM 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(9324): 2131-2139.

140. Baum M. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal patients: factors influencing the success of patient recruitment. Eur J Cancer 2002; 38(15): 1984-1986.

141. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008; 9(1): 45-53.

142. Buzdar A, Howell A, Cuzick J, Wale C, Distler W, Hoctin-Boes G et al. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2006; 7(8): 633-643.

143. Allawi Z, Cuzick J, Baum M. Does trauma or an intercurrent surgical intervention lead to a short-term increase in breast cancer recurrence rates? Ann Oncol 2012; 23(4): 866-869.

144. Afentakis M, Dowsett M, Sestak I, Salter J, Howell T, Buzdar A et al. Immunohistochemical BAG1 expression improves the estimation of residual risk by IHC4 in postmenopausal patients treated with anastrazole or tamoxifen: a TransATAC study. Breast Cancer Res Treat 2013; 140(2): 253-262.

145. Dowsett M, Sestak I, Buus R, Lopez-Knowles E, Mallon E, Howell A et al. Estrogen receptor expression in 21-gene recurrence score predicts increased late recurrence for estrogen-positive/her2-negative breast cancer. Clin Cancer Res 2015; 21(12): 2763-2770.

146. Mote PA, Gompel A, Howe C, Hilton HN, Sestak I, Cuzick J et al. Progesterone receptor A predominance is a discriminator of benefit from endocrine therapy in the ATAC trial. Breast Cancer Res Treat 2015; 151(2): 309-318.

147. Lin Y, Liu J, Zhang X, Li L, Hu R, Liu J et al. A prospective, randomized study on hepatotoxicity of anastrozole compared with tamoxifen in women with breast cancer. Cancer Sci 2014; 105(9): 1182-1188.

148. 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(26): 2747-2757.

149. Chirgwin J, Sun Z, Smith I, Price KN, Thurlimann B, Ejlertsen B et al. The advantage of letrozole over tamoxifen in the BIG 1-98 trial is consistent in younger postmenopausal women and in those with chemotherapy-induced menopause. Breast Cancer Res Treat 2012; 131(1): 295-306.

150. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann 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.

151. Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L et al. Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1-98 study. J Clin Oncol 2011; 29(9): 1117-1124.

152. Crivellari D, Sun Z, Coates AS, Price KN, Thurlimann B, Mouridsen H et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial. J Clin Oncol 2008; 26(12): 1972-1979.

153. Desmedt C, Giobbie-Hurder A, Neven P, Paridaens R, Christiaens MR, Smeets A et al. The Gene expression Grade Index: a potential predictor of relapse for endocrine-treated breast cancer patients in the BIG 1-98 trial. BMC Med Genomics 2009; 2: 40.

154. Ejlertsen B, Aldridge J, Nielsen KV, Regan MM, Henriksen KL, Lykkesfeldt AE et al. Prognostic and predictive role of ESR1 status forpostmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer in the Danish cohort of the BIG 1-98 trial. Ann Oncol 2012; 23(5): 1138-1144.

155. Ewertz M, Gray KP, Regan MM, Ejlertsen B, Price KN, Thurlimann B et al. Obesity and risk of recurrence or death after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the breast international group 1-98 trial. J Clin Oncol 2012; 30(32): 3967-3975.

156. 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.

157. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thurlimann 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.

158. Huober J, Cole BF, Rabaglio M, Giobbie-Hurder A, Wu J, Ejlertsen B et al. Symptoms of endocrine treatment and outcome in the BIG 1-98 study. Breast Cancer Res Treat 2014; 143(1): 159-169.

159. Joerger M, Thurlimann B. Update of the BIG 1-98 Trial: where do we stand? Breast 2009; 18(Suppl 3): S78-S82.

160. Koeberle D, Thuerlimann B. Letrozole as upfront endocrine therapy for postmenopausal women with hormone-sensitive breast cancer: BIG 1-98. Breast Cancer Res Treat 2007; 105(Suppl 1): 55-66.

161. Larsen MS, Bjerre K, Giobbie-Hurder A, Laenkholm A-V, Henriksen KL, Ejlertsen B et al. Prognostic value of Bcl-2 in two independent populations of estrogen receptor positive breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy. Acta Oncol 2012; 51(6): 781-789.

162. Lazar AA, Cole BF, Bonetti M, Gelber RD. Evaluation of treatment-effect heterogeneity using biomarkers measured on a continuous scale: subpopulation treatment effect pattern plot. J Clin Oncol 2010; 28(29): 4539-4544.

163. Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, Mouridsen H, Forbes JF, Thurlimann B et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. Ann Oncol 2007; 18(5): 859-867.

164. 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.

165. Phillips KA, Aldridge J, Ribi K, Sun Z, Thompson A, Harvey V et al. Cognitive function in postmenopausal breast cancer patients one year after completing adjuvant endocrine therapy with letrozole and/or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. Breast Cancer Res Treat 2011; 126(1): 221-226.

166. Phillips KA, Ribi K, Sun Z, Stephens A, Thompson A, Harvey V et al. Cognitive function in postmenopausal women receiving adjuvant letrozole or tamoxifen for breast cancer in the BIG 1-98 randomized trial. Breast 2010; 19(5): 388-395.

167. Rabaglio M, Sun Z, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Hawle H, Thurlimann 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.

168. Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE, Dell'Orto P, Del Curto B, Henriksen KL et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. Lancet Oncol 2008; 9(1): 23-28.

169. Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, Pagani O, Tang W, Kammler R et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 Trial. J Natl Cancer Inst 2012; 104(6): 441-451.

170. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. Lancet Oncol 2011; 12(12): 1101-1108.

171. Ribi K, Aldridge J, Phillips KA, Thompson A, Harvey V, Thurlimann B et al. Subjective cognitive complaints one year after ceasing adjuvant endocrine treatment for early-stage breast cancer. Br J Cancer 2012; 106(10): 1618-1625.

172. Sun Z, Goldhirsch A, Price KN, Colleoni M, Ravaioli A, Simoncini E et al. Bone Quality Test (BQT) scores of fingernails in postmenopausal patients treated with adjuvant letrozole or tamoxifen for early breast cancer. Breast 2009; 18(2): 84-88.

173. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. J Clin Oncol 2008; 26(34): 5569-5575.

174. Viale G, Regan MM, Dell'Orto P, Mastropasqua MG, Maiorano E, Rasmussen BB et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1-98 randomized trial. Ann Oncol 2011; 22(10): 2201-2207.

175. Viale G, Regan MM, Maiorano E, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Rasmussen BB et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. J Clin Oncol 2007; 25(25): 3846-3852.

176. Zaman K, Thurlimann B, Huober J, Schonenberger A, Pagani O, Luthi J et al. Bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant letrozole, tamoxifen, or sequences of letrozole and tamoxifen in the BIG 1-98 study (SAKK 21/07). Ann Oncol 2012; 23(6): 1474-1481.

177. Decensi A, Sun Z, Guerrieri-Gonzaga A, Thürlimann B, McIntosh C, Tondini C et al. Bone mineral density and circulating biomarkers in the BIG 1-98 trial comparing adjuvant letrozole, tamoxifen and their sequences. Breast Cancer Res Treat 2014; 144(2): 321-329.

178. Leyland-Jones B, Gray KP, Abramovitz M, Bouzyk M, Young B, Long B et al. CYP19A1 polymorphisms and clinical outcomes in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. Breast Cancer Res Treat 2015; 151(2): 373-384.

179. Aihara T, Suemasu K, Takei H, Hozumi Y, Takehara M, Saito T et al. Effects of exemestane, anastrozole and tamoxifen on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal early breast cancer patients: results of N-SAS BC 04, the TEAM Japan substudy. Oncology 2010; 79(5-6): 376-381.

180. Hozumi Y, Suemasu K, Takei H, Aihara T, Takehara M, Saito T et al. The effect of exemestane, anastrozole, and tamoxifen on lipid profiles in Japanese postmenopausal early breast cancer patients: final results of National Surgical Adjuvant Study BC 04, the TEAM Japan sub-study. Ann Oncol 2011; 22(8): 1777-1782.

181. Takei H, Ohsumi S, Shimozuma K, Takehara M, Suemasu K, Ohashi Y et al. Health-related quality of life, psychological distress, and adverse events in postmenopausal women with breast cancer who receive tamoxifen, exemestane, or anastrozole as adjuvant endocrine therapy: National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 04 (N-SAS BC 04). Breast Cancer Res Treat 2012; 133(1): 227-236.

182. Bago-Horvath Z, Rudas M, Dubsky P, Jakesz R, Singer CF, Kemmerling R et al. Adjuvant sequencing of tamoxifen and anastrozole is superior to tamoxifen alone in postmenopausal women with low proliferating breast cancer. Clin Cancer Res 2011; 17(24): 7828-7834.

183. Dubsky PC, Jakesz R, Fitzal F, Singer CF, Rudas M, Bartsch R et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol 2012; 30(7): 722-728.

184. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. Ann Oncol 2014; 25(2): 339-345.

185. Goetz MP, Suman VJ, Hoskin TL, Gnant M, Filipits M, Safgren SL et al. CYP2D6 metabolism and patient outcome in the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial (ABCSG) 8. Clin Cancer Res 2013; 19(2): 500-507.

186. Dubsky P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. Br J Cancer 2013; 109(12): 2959-2964.

187. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. Clin Cancer Res 2014; 20(5): 1298-1305.

188. Fitzal F, Filipits M, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H et al. The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. Br J Cancer 2015; 112(8): 1405-1410.

189. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsky P et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. J Clin Oncol 2015; 33(8): 916-922.

190. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, Zuna I et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. J Clin Oncol 2007; 25(19): 2664-2670.

191. Boccardo F, Guglielmini P, Bordonaro R, Fini A, Massidda B, Porpiglia M et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: long term results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. Eur J Cancer 2013; 49(7): 1546-1554.

192. Boccardo F, Rubagotti A, Aldrighetti D, Buzzi F, Cruciani G, Farris A et al. Switching to an aromatase inhibitor provides mortality benefit in early breast carcinoma: pooled analysis of 2 consecutive trials. Cancer 2007; 109(6): 1060-1067.

193. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, Fini A, Paladini G, Mesiti M et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: updated results of the Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) trial. Ann Oncol 2006; 17(Suppl 7): vii10-vii14.

194. 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(22): 5138-5147.

195. Aihara T, Takatsuka Y, Ohsumi S, Aogi K, Hozumi Y, Imoto S et al. Phase III randomized adjuvant study of tamoxifen alone versus sequential tamoxifen and anastrozole in Japanese postmenopausal women with hormone-responsive breast cancer: N-SAS BC03 study. Breast Cancer Res Treat 2010; 121(2): 379-387.

196. Ohsumi S, Shimozuma K, Ohashi Y, Shinji M, Hozumi Y, Mukai H et al. Health-related quality of life and psychological distress of breast cancer patients after surgery during a phase III randomized trial comparing continuation of tamoxifen with switching to anastrozole after adjuvant tamoxifen for 1-4 years: N-SAS BC 03. Breast Cancer Res Treat 2011; 127(1): 143-152.

197. Aihara T, Yokota I, Hozumi Y, Aogi K, Iwata H, Tamura M et al. Anastrozole versus tamoxifen as adjuvant therapy for Japanese postmenopausal patients with hormone-responsive breast cancer: efficacy results of long-term follow-up data from the N-SAS BC 03 trial. Breast Cancer Res Treat 2014; 148(2): 337-343.

198. Van Calster B, Van Ginderachter J, Vlasselaer J, Van de Putte G, Berteloot P, Timmerman D et al. Uterine and quality of life changes in postmenopausal women with an asymptomatic tamoxifen-thickened endometrium randomized to continuation of tamoxifen or switching to anastrozole. Menopause 2011; 18(2): 224-229.

199. Francini G, Petrioli R, Montagnani A, Cadirni A, Campagna S, Francini E et al. Exemestane after tamoxifen as adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer: effects on body composition and lipids. Br J Cancer 2006; 95(2): 153-158.

200. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T et al. Erratum: "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(11): 1081-1092). N Engl J Med 2004; 351(23): 2461.

201. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T et al. Erratum: "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(11): 1081-1092). N Engl J Med 2006; 355(16): 1746.

202. Bertelli G, Hall E, Ireland E, Snowdon CF, Jassem J, Drosik K et al. Long-term endometrial effects in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2-3 years tamoxifen. Ann Oncol 2010; 21(3): 498-505.

203. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, Forbes JF, Coates AS, Jones SE et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. J Clin Oncol 2012; 30(7): 709-717.

204. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. Lancet Oncol 2007; 8(2): 119-127.

205. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Vrdoljak E, Fox J, Cawthorn SJ et al. Reversal of skeletal effects of endocrine treatments in the Intergroup Exemestane Study. Breast Cancer Res Treat 2010; 124(1): 153-161.

206. 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(11): 1081-1092.

207. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 369(9561): 559-570.

208. Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, Price MH, Snowdon CF, Jones SE et al. Quality of life in the Intergroup Exemestane Study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(6): 910-917.

209. Fallowfield LJ, Kilburn LS, Langridge C, Snowdon CF, Bliss JM, Coombes RC. Long-term assessment of quality of life in the Intergroup Exemestane Study: 5 years post-randomisation. Br J Cancer 2012; 106(6): 1062-1067.

210. Jassem J. Intergroup Exemestane Study mature analysis: overall survival data. Anticancer Drugs 2008; 19(Suppl 1): S3-S7.

211. Abair T, Garcia K, Quill T. The 2009 San Antonio Breast Cancer Symposium. Clin Breast Cancer 2010; 10(1): 19-26.

212. Chapman JAW, Meng D, Shepherd L, Parulekar W, Ingle JN, Muss HB et al. Competing causes of death from a randomized trial of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100(4): 252-260.

213. Goss PE, Ingle JA, 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. Med Channel 2004; 10(3): 24-30.

214. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Livingston RB et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. Ann Oncol 2013; 24(2): 355-361.

215. 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.

216. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. J Clin Oncol 2007; 25(15): 2006-2011.

217. 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.

218. 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.

219. Ingle JN, Tu D, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB et al. Duration of letrozole treatment and outcomes in the placebo-controlled NCIC CTG MA.17 extended adjuvant therapy trial. Breast Cancer Res Treat 2006; 99(3): 295-300.

220. 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(5): 877-882.

221. Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. J Clin Oncol 2012; 30(7): 718-721.

222. Mann BS, Johnson JR, Kelly R, Sridhara R, Williams G, Pazdur R. Letrozole in the extended adjuvant treatment of postmenopausal women with history of early-stage breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen. Clin Cancer Res 2005; 11(16): 5671-5677.

223. Moy B, Tu D, Pater JL, Ingle JN, Shepherd LE, Whelan TJ et al. Clinical outcomes of ethnic minority women in MA.17: a trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer. Ann Oncol 2006; 17(11): 1637-1643.

224. Muss HB, Tu D, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Pater JL et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG Intergroup trial MA.17. J Clin Oncol 2008; 26(12): 1956-1964.

225. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN, Martino S, Findlay BP et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. J Clin Oncol 2006; 24(22): 3629-3635.

226. Sgroi DC, Carney E, Zarrella E, Steffel L, Binns SN, Finkelstein DM et al. Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. J Natl Cancer Inst 2013; 105(14): 1036-1042.

227. Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH, Shepherd L, Palmer MJ, Liu S et al. The influence of letrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17L). Ann Oncol 2005; 16(5): 707-715.

228. Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH, Shepherd L, Tu D, Ingle JN. Lipid concentrations in postmenopausal women on letrozole after 5 years of tamoxifen: an NCIC CTG MA.17 sub-study. Breast Cancer Res Treat 2012; 136(3): 769-776.

229. 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.

230. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Tu D, Shepherd L, Pater JL. Quality of life in a randomized control trial? Comments concerning MA 17: in reply. J Clin Oncol 2006; 24(24): 4038-4039.

231. Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. J Clin Oncol 2000; 18(22): 3758-3767.

232. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. J Clin Oncol 2002; 20(16): 3386-3395.

233. Bonneterre J, Buzdar A, Nabholtz JM, Robertson JF, Thurlimann B, Von Euler M et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Cancer 2001; 92(9): 2247-2258.

234. Nabholtz JM. Advanced breast cancer updates on anastrozole versus tamoxifen. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 86(3-5): 321-325.

235. Nabholtz JM, Bonneterre J, Buzdar A, Robertson JFR, Thurlimann B. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. Eur J Cancer 2003; 39(12): 1684-1689.

236. Thurlimann B, Robertson JFR, Nabholtz JM, Buzdar A, Bonneterre J. 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): 2310-2317.

237. Milla-Santos A, Milla L, Portella J, Rallo L, Pons M, Rodes E et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. Am J Clin Oncol 2003; 26(3): 317-322.

238. Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P et al. Erratum: "Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or Arimidex randomized group efficacy and tolerability study" (J Clin Oncol 2000; 18(22): 3748-3757). J Clin Oncol 2012; 30(3): 343.

239. Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. J Clin Oncol 2000; 18(22): 3748-3757.

240. Thurlimann B, Hess D, Koberle D, Senn I, Ballabeni P, Pagani O et al. Anastrozole ('Arimidex') versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of the double-blind cross-over SAKK trial 21/95: a sub-study of the TARGET (Tamoxifen or 'Arimidex' Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial. Breast Cancer Res Treat 2004; 85(3): 247-254.

241. Vergote I, Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson J, Krzakowski M, Mauriac L et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. Eur J Cancer 2000; 36(Suppl 4): S84-S85.

242. Atalay G, Dirix L, Biganzoli L, Beex L, Nooij M, Cameron D et al. The effect of exemestane on serum lipid profile in postmenopausal women with metastatic breast cancer: a companion study to EORTC Trial 10951, 'Randomized phase II study in first line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients'. Ann Oncol 2004; 15(2): 211-217.

243. Paridaens R, Dirix L, Beex L, Nooij M, Cufer T, Lohrisch C et al. Promising results with exemestane in the first-line treatment of metastatic breast cancer: a randomized phase II EORTC trial with a tamoxifen control. Clin Breast Cancer 2000; 1(Suppl 1): S19-S21.

244. Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D 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): 1391-1398.

245. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 2008; 26(30): 4883-4890.

246. Robertson JFR, Lindemann JPO, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. Breast Cancer Res Treat 2012; 136(2): 503-511.

247. Robertson JFR, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Macpherson E et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. J Clin Oncol 2009; 27(27): 4530-4535.

248. Mouridsen H, Chaudri-Ross HA. Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. Oncologist 2004; 9(5): 497-506.

249. Henriksen KL, Rasmussen BB, Lykkesfeldt AE, Moller S, Ejlertsen B, Mouridsen HT. An ER activity profile including ER, PR, Bcl-2 and IGF-IR may have potential as selection criterion for letrozole or tamoxifen treatment of patients with advanced breast cancer. Acta Oncol 2009; 48(4): 522-531.

250. Lykkesfeldt AE, Henriksen KL, Rasmussen BB, Sasano H, Evans DB, Moller S et al. In situ aromatase expression in primary tumor is associated with estrogen receptor expression but is not predictive of response to endocrine therapy in advanced breast cancer. BMC Cancer 2009; 9: 185.

251. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A 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): 2101-2109.

252. Irish W, Sherrill B, Cole B, Gard C, Glendenning GA, Mouridsen H. Quality-adjusted survival in a crossover trial of letrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Ann Oncol 2005; 16(9): 1458-1462.

253. Souder C, Leitzel K, Ali SM, Demers L, Evans DB, Chaudri-Ross HA et al. Serum epidermal growth factor receptor/HER-2 predicts poor survival in patients with metastatic breast cancer. Cancer 2006; 107(10): 2337-2345.

254. Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Demers L, Harvey HA, Chaudri-Ross HA et al. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. J Clin Oncol 2003; 21(10): 1967-1972.

255. Lipton A, Leitzel K, Chaudri-Ross HA, Evans DB, Ali SM, Demers L et al. Serum TIMP-1 and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26(16): 2653-2658.

256. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2001; 19(10): 2596-2606.

257. Mouridsen H, Sun Y, Gershanovich M, Perez-Carrion R, Becquart D, Chaudri-Ross HA et al. Superiority of letrozole to tamoxifen in the first-line treatment of advanced breast cancer: evidence from metastatic subgroups and a test of functional ability. Oncologist 2004; 9(5): 489-496.

258. Campos SM, Guastalla JP, Subar M, Abreu P, Winer EP, Cameron DA. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. Clin Breast Cancer 2009; 9(1): 39-44.

259. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. Eur J Cancer 2003; 39(16): 2318-2327.

260. AstraZeneca. Arimidex 1 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 28.02.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.

261. AstraZeneca. Nolvadex 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2013 [Zugriff: 28.02.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.

262. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health Qual Life Outcomes 2003; 1: 79.

263. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised tripartite guideline: guideline for good clinical practice E6 (R1); current step 4 version [online]. 10.06.1996 [Zugriff: 23.06.2014]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1__Guideline.pdf.

264. Eton DT, Cella D, Yost KJ, Yount SE, Peterman AH, Neuberg DS et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. J Clin Epidemiol 2004; 57(9): 898-910.

265. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Brustkrebs der Frau: Leitlinie [online]. 07.2010 [Zugriff: 24.06.2014]. URL: https://www.dgho-onkopedia.de/de/mein-onkopedia/leitlinien/brustkrebs-der-frau/brustkrebs-der-frau.pdf.

266. AstraZeneca. Faslodex 250 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 01.2013 [Zugriff: 13.03.2014]. URL: http://www.fachinfo.de.

267. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. Stat Med 1998; 17(24): 2815-2834.

268. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau: Berichtsplan; Auftrag A10-03 [online]. 29.11.2012 [Zugriff: 07.07.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-03_BP_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf.pdf.

269. Martin Andres A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

270. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. Am J Clin Pathol 2005; 123(1): 21-27.

271. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. Breast Cancer Res 2007; 9(1): R6.

272. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau: Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan; Auftrag A10-03 [online]. 29.11.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-03_DWA_BP_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf.pdf.

273. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. J Natl Cancer Inst 2009; 101(23): 1642-1649.

274. Kaufmann M, Beckmann MW, Emons G, Dall P, Ebert AD, Hantschmann P et al (Ed). State of the Art 2006: aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Germering: Zuckschwerdt; 2006.

275. Aydiner A. Meta-analysis of breast cancer outcome and toxicity in adjuvant trials of aromatase inhibitors in postmenopausal women. Breast 2013; 22(2): 121-129.

276. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD003370.

277. Walker G, Xenophontos M, Chen L, Cheung K. Long-term efficacy and safety of exemestane in the treatment of breast cancer. Patient Prefer Adherence 2013; 7: 245-258.

278. Dowsett M, Forbes JF, Bradley R, Ingle J, Aihara T, Bliss J et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet 2015; 386(10001): 1341-1352.

279. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28(23): 3784-3796.

280. Wieseler B, Kerekes MF, Vervoelgyi V, McGauran N, Kaiser T. Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications. BMJ 2012; 344: d8141.

281. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocana A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2011; 103(17): 1299-1309.

282. Becker T, Lipscombe L, Narod S, Simmons C, Anderson GM, Rochon PA. Systematic review of bone health in older women treated with aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. J Am Geriatr Soc 2012; 60(9): 1761-1767.

283. Cuppone F, Bria E, Verma S, Pritchard KI, Gandhi S, Carlini P et al. Do adjuvant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer? Meta-analysis of randomized trials. Cancer 2008; 112(2): 260-267.

284. Mouridsen HT. Incidence and management of side effects associated with aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer in postmenopausal women. Curr Med Res Opin 2006; 22(8): 1609-1621.

285. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, Felici A, Papaldo P, Fabi A 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): 1789-1796.

286. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JPA. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2006; 98(18): 1285-1291.

287. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. N Engl J Med 2016; 375(3): 209-219.

288. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. Breast Cancer Res Treat 2007; 105(Suppl 1): 33-43.

289. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001; 12(11): 1527-1532.

290. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol 2005; 23(22): 5108-5116.

291. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype; ACOSOG Z1031. J Clin Oncol 2011; 29(17): 2342-2349.

292. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Cervek J et al. Exemestane improves survival compared with megoestrol 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): S86-S87.

293. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y 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. Ann Oncol 2014; 25(12): 2357-2362.

294. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO 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): 25-35.

295. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N 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): 425-439.

296. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, De Azambuja E, Procter M, Suter TM et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2013; 382(9897): 1021-1028.

297. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14(8): 741-748.

298. Zhou ZR, Zhu XD, Xia J, Zou ZY, Qu S, Zeng XT et al. Short-term versus long-term hormone therapy plus radiotherapy or prostatectomy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2013; 139(5): 783-796.

299. Hackshaw A, Roughton M, Forsyth S, Monson K, Reczko K, Sainsbury R et al. Long-term benefits of 5 years of tamoxifen: 10-year follow-up of a large randomized trial in women at least 50 years of age with early breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29(13): 1657-1663.

300. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

301. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

302. Spanish Breast Cancer Research Group. Exemestane versus anastrozole as first line hormone therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.09.2008 [Zugriff: 26.08.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00128843.

303. Mayordomo J, Llombart A, Martin M, Anton A, Barnadas A, Antolin S et al. Randomized, multicenter, crossover phase II trial to compare exemestane (E) vs. anastrozole (A) in postmenopausal paitnets (pt) with advanced breast cancer (ABC) and positive hormone receptors (HR): final efficacy analysis of GEICAM 2001-03 study. J Clin Oncol 2006; 24(18 Suppl): 37s.

304. International Breast Cancer Study Group. Study of bone mineral density in women with breast cancer treated with triptorelin and tamoxifen or exemestane on protocol IBCSG 25-02 (TEXT-Bone): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.11.2013 [Zugriff: 07.07.2014]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00963417.

305. Desta Z, Tyndale RF, Hoffmann E, Kreutz Y, Nguyen AT, Flockhart DA. Major impact of cytochrome P450 (CYP) 2A6 genetic variation on letrozole plasma concentrations in postmenopausal women with breast cancer. Clin Pharmacol Ther 2010; 87(Suppl 1): S37.

306. Dixon JM, Renshaw L, Young O, Murray J, Macaskill EJ, McHugh M et al. Letrozole suppresses plasma oestradiol (E2) levels more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(18 Suppl): Abstract 552.

307. Garrone O, Principe E, Occelli M, Favilla B, Giubergia S, Rattazzi PD et al. Endometrial effects of tamoxifen (T) and exemestane (E) in early breast cancer patients (EBCP): a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2004; 22(14 Suppl): Abstract 819.

308. Gennatas CS, Mouratidou DC, Tsavaris NV, Pscychogogios J, Poulakaki N, Andreadis CG. Randomized study of docetaxel and mitoxantrone, versus docetaxel, mitoxantrone and letrozole as first-line therapy in advanced breast cancer (Hellenic Group of Oncology, HELLGO). Ann Oncol 2002; 13(Suppl 5): 52.

309. Gennatas C, Mouratidou D, Tsavaris N, Michalaki V, Psychogios J, Poulakaki N et al. Docetaxel and mitoxantrone, versus docetaxel mitoxantrone and letrozol as first-line therapy in advanced breast cancer: a randomized study. J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): Abstract 722.

310. Henry NL, Azzouz F, Desta Z, Li L, Nguyen AT, Lemler S et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2012; 30(9): 936-942.

311. Jones SE, Cantrell J, Vukelja S, Pippen J, O'Shaughnessy J, Blum JL et al. The effect of tamoxifen (T) or exemestane (E) on bone mineral density (BMD) after 1 year of adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): Abstract 610.

312. Krause A, Janni W, Reimer T, Gerber B. Anastrozol (Ana) versus tamoxifen (Tam) treatment in postmenopausal breast cancer women with tamoxifen treatment and abnormal vaginal bleeding: Results from an open-label randomized trial. J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): Abstract 648.

313. Gerber B, Krause A, Reimer T, Mylonas I, Makovitzky J, Kundt G et al. Anastrozole versus tamoxifen treatment in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer and tamoxifen-induced endometrial pathology. Clin Cancer Res 2006; 12(4): 1245-1250.

314. Otte JL, Flockhart D, Hayes D, Storniolo AM, Stearns V, Henry NL et al. Self-reported medication and supplement use in breast cancer patients taking aromatase inhibitors. Menopause 2009; 16(6): 1251.

315. Thomas R, Godward S, Makris A, Bloomfield D, Moody AM, Williams M. Giving patients a choice improves quality of life: a multi-centre, investigator-blind, randomised, crossover study comparing letrozole with anastrozole. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2004; 16(7): 485-491.

316. Delbeuck X, Servent V, Mailliez A, Vanlemmens L, Lefeuvre-Plesse C, Kerbrat P et al. Prospective randomized and multicentric evaluation of cognition in menopausal breast cancer patients receiving adjuvant hormonotherapy: a phase III study (preliminary results). Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract P2-13-10.

317. Zeynalov R, Musayev I, Giyasbeyli S, Dadasheva N, Gasanzadeh J, Yusifov A et al. Efficiency of toremifene and letrozole in the treatment of patients with advanced breast cancer. Eur J Cancer 2005; 3(2): 122.

318. Bernandi A, Zamagni C, Di Fabio F, OPiana E, Martoni A, Vecchi F. Randomized comparative study on estrogen suppression induces by 3 different aromatase inhibitors in postmenopausal patients with advanced breast cancer. Proceedings of ASCO 2002; 21: Abstract 217.

319. Brady MJ, Cella DF, Mo F, Bonomi AE, Tulsky DS, Lloyd SR et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. J Clin Oncol 1997; 15(3): 974-986.

320. Center on Outcomes, Research and Education. F.A.C.I.T. manual: manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) scales; version 4.0. Evanston: CORE; 1997.

321. FACIT.org. FACIT administration and scoring guidelines. 2003.

322. Fallowfield LJ, Leaity SK, Howell A, Benson S, Cella D. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. Breast Cancer Res Treat 1999; 55(2): 189-199.

Anhang A – Suchstrategien

A.1 – Bibliografische Literaturrecherche

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1974 to 2015 June 22

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [300] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [300] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	**Searches**
1	exp Breast Tumor/
2	(breast cancer* or breast carcinoma*).ti,ab.
3	or/1-2
4	Aromatase Inhibitor/
5	(aromatase inhibitor* or aromatase inactivator*).ti,ab,rn.
6	or/4-5
7	(anastrozol* or letrozol* or exemestan*).mp.
8	(random* or double-blind*).tw. or placebo.mp.
9	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
10	3 and (6 or 7) and 9
11	and/3,7-8
12	or/10-11
13	12 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Daily Update June 22, 2015
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to June Week 2 2015
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations June 22, 2015

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [300] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [301] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	**Searches**
1	Breast Neoplasms/
2	(breast cancer* or breast carcinoma*).ti,ab.
3	or/1-2
4	Aromatase Inhibitors/
5	(aromatase inhibitor* or aromatase inactivator*).ti,ab,rn.
6	or/4-5
7	(anastrozol* or letrozol* or exemestan*).mp.
8	randomized controlled trial.pt.
9	controlled clinical trial.pt.
10	randomized.ab.
11	placebo.ab.
12	drug therapy.fs.
13	randomly.ab.
14	trial.ab.
15	groups.ab.
16	or/8-15
17	(animals not (humans and animals)).sh.
18	16 not 17
19	cochrane database of systematic reviews.jn.
20	meta analysis.pt.
21	(search or medline or systematic review).tw.
22	or/19-21
23	3 and 7 and 18
24	3 and (6 or 7) and 22
25	or/23-24

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search breast cancer*[tiab] or breast carcinoma*[tiab] or breast neoplasm*[tiab]
#2	Search anastrozole OR letrozole OR exemestane
#3	Search aromatase inhibitor*[tiab] or aromatase inactivator*[tiab]
#4	Search systematic review*[tiab] or meta analysis[tiab] or search[tiab] or medline[tiab]
#5	Search clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti]
#6	Search (#1 AND #2 AND #5) NOT Medline[sb]
#7	Search (#1 AND (#2 OR #3) AND #4) NOT Medline[sb]
#8	Search #6 or #7

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Cochrane Central Register of Controlled Trial
- Database of Abstracts of Reviews of Effects
- Health Technology Assessment Database

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees
#2	(breast cancer* or breast carcinoma*):ti,ab
#3	(breast cancer* or breast carcinoma*)
#4	#1 or #2
#5	#1 or #3
#6	MeSH descriptor: [Aromatase Inhibitors] explode all trees
#7	(aromatase inhibitor* or aromatase inactivator*):ti,ab
#8	(aromatase inhibitor* or aromatase inactivator*)
#9	(anastrozol* or arimidex* or letrozol* or femara* or exemestan* or aromasin*):ti,ab
#10	(anastrozol* or arimidex* or letrozol* or femara* or exemestan* or aromasin*)

A.2 – Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- Internetadresse: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(anastrozol OR anastrozole OR arimidex OR letrozol OR letrozole OR femara OR exemestan OR exemestane OR aromasin) [ALL-FIELDS] AND (NOT ("Recruiting" OR "Not yet recruiting" OR "Available")) [OVERALL-STATUS] AND breast [DISEASE] AND ("Phase 2" OR "Phase 3" OR "Phase 4") [PHASE]

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- Internetadresse: http://apps.who.int/trialsearch/
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
anastrozol OR anastrozole OR arimidex OR letrozol OR letrozole OR femara OR exemestan OR exemestane OR aromasin

3. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- Internetadresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
anastrozol OR anastrozole OR arimidex OR letrozol OR letrozole OR femara OR exemestan OR exemestane OR aromasin

4. AstraZeneca Clinical Trials Website

Anbieter: AstraZeneca

- Internetadresse: http://www.astrazenecaclinicaltrials.com/
- Eingabeoberfläche: Search by Keywords

Suchstrategie
arimidex

5. Novartis Clinical Trial Results Database

Anbieter: Novartis

- Internetadresse: http://www.novctrd.com
- Eingabeoberfläche: By disease area/ Oncology

Suchstrategie
letrozole

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen

Nicht E1 (Population)

1. Exemestane reduces breast cancer risk in high-risk postmenopausal women. J Natl Med Assoc 2012; 104(1-2): 118.

2. Bevilacqua G, Silingardi V, Marchetti P. Exemestane for the prevention of breast cancer in postmenopausal unaffected carriers of BRACA 1/2 mutations: Aromasin Prevention Study (ApreS). Breast Cancer Res Treat 2001; 69(3): 226.

3. Bonanni B, Serrano D, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A, Johansson H, Macis D et al. Randomized biomarker trial of anastrozole or low-dose tamoxifen or their combination in subjects with breast intraepithelial neoplasia. Clin Cancer Res 2009; 15(22): 7053-7060.

4. Brown P. Prevention: targeted therapy; anastrozole prevents breast cancer. Nat Rev Clin Oncol 2014; 11(3): 127-128.

5. Buzdar A, Macahilig C. How rapidly do oncologists respond to clinical trial data? Oncologist 2005; 10(1): 15-21.

6. Cossetti R, Gelmon KA. Exemestane for breast cancer risk reduction. Breast Cancer Manag 2015; 4(3): 159-164.

7. Cuzick J. Randomized prevention study of anastrozole in postmenopausal women at increased risk of breast cancer. Physician Data Query (PDQ) 2004.

8. Cuzick J. IBIS II: a breast cancer prevention trial in postmenopausal women using the aromatase inhibitor anastrozole. Expert Rev Anticancer Ther 2008; 8(9): 1377-1385.

9. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S et al. Erratum: "Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial" (Lancet 2014; 383(9922): 1041-1048). Lancet 2014; 383(9922): 1040.

10. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S et al. Breast cancer prevention using anastrozole in postmenopausal women at high risk. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract S3-01.

11. Di Lauro L, Vici P, Del Medico P, Laudadio L, Tomao S, Giannarelli D et al. Letrozole combined with gonadotropin-releasing hormone analog for metastatic male breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013; 141(1): 119-123.

12. Dixon JM, Faratian D, White S, Renshaw L, Murray J, Young O et al. DCIS and aromatase inhibitors. J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 106(1-5): 173-179.

13. Eastell R, Sestak I, Gossiel F, Patel R, Blake G, Coleman R et al. Effect of aromatase inhibition on bone density and bone turnover in healthy postmenopausal women: results of the international breast cancer intervention study II (IBIS-II). Osteoporos Int 2014; 25(2 Suppl): S281.

14. Eastell R, Sestak I, Gossiel F, Patel R, Blake G, Coleman R et al. Effect of aromatase inhibition on bone density and bone turnover in healthy postmenopausal women: results of the international breast cancer intervention study II (IBIS-II). J Bone Miner Res 2013; 28(Suppl s1): Abstract LB-MO32.

15. Garber J. Phase II randomized pilot study of letrozole in postmenopausal women at increased risk for breast cancer based on elevated estradiol levels. Physician Data Query (PDQ) 2004.

16. Jannuzzo MG, Di Salle E, Spinelli R, Pirotta N, Buchan P, Bello A. Estrogen suppression in premenopausal women following 8 weeks of treatment with exemestane and triptorelin versus triptorelin alone. Breast Cancer Res Treat 2009; 113(3): 491-499.

17. Jenkins VA, Ambroisine LM, Atkins L, Cuzick J, Howell A, Fallowfield LJ. Effects of anastrozole on cognitive performance in postmenopausal women: a randomised, double-blind chemoprevention trial (IBIS II). Lancet Oncol 2008; 9(10): 953-961.

18. Juraskova I, Butow P, Bonner C, Bell ML, Smith AB, Seccombe M et al. Improving decision making about clinical trial participation: a randomised controlled trial of a decision aid for women considering participation in the IBIS-II breast cancer prevention trial. Br J Cancer 2014; 111(1): 1-7.

19. Juraskova I, Butow P, Lopez A, Seccombe M, Coates A, Boyle F et al. Improving informed consent: pilot of a decision aid for women invited to participate in a breast cancer prevention trial (IBIS-II DCIS). Health Expect 2008; 11(3): 252-262.

20. Kiyoto S, Hara F, Osumi S, Takabatake D, Takashima S, Aogi K et al. A case of recurrent breast cancer with extensive liver metastasis successfully treated with endocrine therapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2009; 36(13): 2623-2625.

21. Lienart V, Carly B, Kang X, Guzy L, Sajovitz AM, Liebens F. Effect of preventive hormonal therapy on breast density: a systematic qualitative review. ScientificWorldJournal 2014; 2014: 942386.

22. Litzenburger BC, Brown PH. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. Breast Diseases 2014; 25(3): 214-216.

23. Loehberg CR, Jud SM, Haeberle L, Heusinger K, Dilbat G, Hein A et al. Breast cancer risk assessment in a mammography screening program and participation in the IBIS-II chemoprevention trial. Breast Cancer Res Treat 2010; 121(1): 101-110.

24. Margolese RG. Phase III randomized study of anastrozole versus tamoxifen in post menopausal women with ductal carcinoma in situ of the breast undergoing lumpectomy and radiotherapy. Physician Data Query (PDQ) 2003.

25. Maunsell E, Goss PE, Chlebowski RT, Ingle JN, Ales-Martinez JE, Sarto GE et al. Quality of life in MAP.3 (Mammary Prevention 3): a randomized, placebo-controlled trial evaluating exemestane for prevention of breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32(14): 1427-1436.

26. Scharl A. IBIS-II Studie: ein lohnenswerter Schritt in die richtige Richtung. Gynakol Prax 2006; 30(2): 210-215.

27. Sestak I, Singh S, Cuzick J, Blake GM, Patel R, Gossiel F et al. Changes in bone mineral density at 3 years in postmenopausal women receiving anastrozole and risedronate in the IBIS-II bone substudy: an international, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2014; 15(13): 1460-1468.

28. Singh S, Cuzick J, Blake GM, Mesher D, Patel R, Truscott J et al. One year effect of anastrozole and risedronate on bone mineral density: first results from the IBIS-II bone sub-study. Bone 2011; 48(1): S24.

29. Singh S, Cuzick J, Mesher D, Richmond B, Howell A. Effect of baseline serum vitamin D levels on aromatase inhibitors induced musculoskeletal symptoms: results from the IBIS-II, chemoprevention study using anastrozole. Breast Cancer Res Treat 2012; 132(2): 625-629.

30. Walker M, Richardson H, Goss P, Jabs D, Jones G, Kaufmann M et al. Vitamin D and mammographic density in postmenopausal women: a cohort study nested within the NCIC CTG MAP.3 chemoprevention trial. Cancer Prev Res (Phila) 2012; 5(11 Suppl 1): Abstract B97.

31. Wenderlein JM. Medikamentöse Brustkrebsprophylaxe mit Aromatasehemmern birgt Risiken: IBI-II Konzept bedarf zweier Ergänzungen. Gynakol Prax 2006; 30(2): 207-210.

Nicht E2 (Prüfintervention)

1. Abo-Touk NA, Sakr HA, Abd El-Lattef A. Switching to letrozole versus continued tamoxifen therapy in treatment of postmenopausal women with early breast cancer. J Egypt Natl Canc Inst 2010; 22(1): 79-85.

2. Abraham J. Exemestane for postmenopausal women at increased risk of breast cancer. Community Oncol 2011; 8(7): 301-303.

3. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba J, Chacon J, Arcusa Lanza A et al. Chemotherapy (CT) versus hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer: a multicenter, randomized phase II study (GEICAM/2006-03). J Clin Oncol 2010; 28(15 Suppl): Abstract 500.

4. Banerjee S, Pancholi S, A'Hern R, Ghazoui Z, Smith IE, Dowsett M et al. The effects of neoadjuvant anastrozole and tamoxifen on circulating vascular endothelial growth factor and soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in breast cancer. Clin Cancer Res 2008; 14(9): 2656-2663.

5. Banerjee S, Smith IE, Folkerd L, Iqbal J, Barker P, Dowsett M. Comparative effects of anastrozole, tamoxifen alone and in combination on plasma lipids and bone-derived resorption during neoadjuvant therapy in the impact trial. Ann Oncol 2005; 16(10): 1632-1638.

6. Bartlett J, Brookes C, Billingham L, Campbell F, Grant M, Hasenburg A et al. A prospectively planned pathology study within the TEAM trial confirms that progesterone receptor expression is prognostic but is not predictive for differential response to exemestane versus tamoxifen. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 81.

7. Bartlett JMS, Bloom KJ, Piper T, Lawton TJ, Van de Velde CJH, Ross DT et al. Mammostrat as an immunohistochemical multigene assay for prediction of early relapse risk in the tamoxifen versus exemestane adjuvant multicenter trial pathology study. J Clin Oncol 2012; 30(36): 4477-4484.

8. Bartlett JMS, Brookes CL, Piper T, Van de Velde CJH, Stocken D, Lyttle N et al. Do type 1 receptor tyrosine kinases inform treatment choice? A prospectively planned analysis of the TEAM trial. Br J Cancer 2013; 109(9): 2453-2461.

9. Bartlett JMS, Brookes CL, Robson T, Van de Velde CJH, Billingham LJ, Campbell FM et al. Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: a prospectively powered pathology study in the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational trial. J Clin Oncol 2011; 29(12): 1531-1538.

10. Bartlett JMS, Brookes CL, Van de Velde CJH, Billingham LJ, Hasenberg A, Markopoulos C et al. Estrogen and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: a prospectively powered pathology study in the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational. European Journal of Cancer Supplements 2009; 7(2-3): 264.

11. Bernhard J, Luo W, Ribi K, Colleoni M, Burstein HJ, Tondini C et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women withearly breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. Lancet Oncol 2015; 16(7): 848-858.

12. Berruti A, Buttigliero C, Dogliotti L. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009; 360(22): 2368.

13. Bershtein LM, Poroshina TE, Zimarina TS, Tsyrlina EV, Zhil'tsova EK, Kovalevskii AY et al. Expression of estrogen receptors-alpha and -beta in primary breast neoplasms and tumors exposed to neoadjuvant hormonal therapy. Bull Exp Biol Med 2004; 138(5): 494-496.

14. Boeddinghaus IM, Dowsett M, Smith IE, Verrill M, Hickish T, Skene T et al. Neoadjuvant Arimidex or tamoxifen, alone or combined, for breast cancer (IMPACT): PGR-related reductions in proliferation marker KI67. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: Abstract 360.

15. Bossart M, Becker M, Hadji P, Kieback DG, Hasenburg A. Compliance, analgesic use and side-effect protection within a German cohort of the TEAM trial. Anticancer Res 2012; 32(9): 3933-3938.

16. Bossart M, Hadji P, Kieback D, Hasenburg A. The German cohort of the TEAM trial: does prior chemotherapy affect the efficacy of endocrine therapy? Eur J Cancer 2012; 48(Suppl 1): S176.

17. Bossart M, Hadji P, Klar M, Kieback DG, Hasenburg A. Effect of prior chemotherapy regimens on the efficacy of endocrine therapy within a German cohort of the TEAM trial. J Cancer Res Clin Oncol 2014; 140(1): 117-126.

18. Bundred NJ, Cramer A, Morris J, Renshaw L, Cheung KL, Flint P et al. Cyclooxygenase-2 inhibition does not improve the reduction in ductal carcinoma in situ proliferation with aromatase inhibitor therapy: results of the ERISAC randomized placebo-controlled trial. Clin Cancer Res 2010; 16(5): 1605-1612.

19. Buzzoni R, Celio L, Ferrari L, Martinetti A, Zilembo N, Seregni E et al. Influence of the aromatase inhibitor letrozole on serum insulin-like growth factor-I levels in advanced breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16: Abstract 398.

20. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. Cancer 2006; 106(10): 2095-2103.

21. Chanplakorn N, Chanplakorn P, Suzuki T, Ono K, Wang L, Chan MSM et al. Increased 5alpha-reductase type 2 expression in human breast carcinoma following aromatase inhibitor therapy: the correlation with decreased tumor cell proliferation. Horm Cancer 2011; 2(1): 73-81.

22. Chapman JAW, Shepherd LE, Ingle JN, Muss HB, Pritchard KI, Gelmon KA et al. Competing risks of death in NCIC CTG MA.27 adjuvant exemestane versus anastrozole. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): Abstract 564.

23. Cheung AM, Tile L, Cardew S, Pruthi S, Robbins J, Tomlinson G et al. Bone density and structure in healthy postmenopausal women treated with exemestane for the primary prevention of breast cancer: a nested substudy of the MAP.3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012; 13(3): 275-284.

24. Chow L, Yip AYS, Toi M, Yiu CCP, Lam C. Bone metabolism and quality of life of postmenopausal women with invasive breast cancer receiving neoadjuvant hormonal therapy: sub-analyses from celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial. Ann Oncol 2009; 20(Suppl 2): ii55.

25. Chow LWC, Cheng CWL, Wong JLN, Toi M. Serum lipid profiles in patients receiving endocrine treatment for breast cancer: the results from the Celecoxib Anti-Aromatase Neoadjuvant (CAAN) Trial. Biomed Pharmacother 2005; 59(Suppl 2): S302-S305.

26. Chow LWC, Wong JLN, Toi M. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer: preliminary report. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 86(3-5): 443-447.

27. Chow LWC, Yip AYS, Chu WP, Loo WTY, Toi M. Bone metabolism and quality-of-life of postmenopausal women with invasive breast cancer receiving neoadjuvant hormonal therapy: sub-analyses from celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial. J Steroid Biochem Mol Biol 2011; 125(1-2): 112-119.

28. Chow LWC, Yip AYS, Loo WTY, Lam CK, Toi M. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2008; 111(1-2): 13-17.

29. Chow LWC, Yip AYS, Loo WTY, Yiu CCP, Toi M. Bone metabolism and quality of life of postmenopausal women with invasive breast cancer receiving neoadjuvant hormonal therapy: sub-analyses from celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial. European Journal of Cancer Supplements 2010; 8(3): 73-74.

30. De Glas NA, Fontein DB, Bastiaannet E, Pijpe A, De Craen AJ, Liefers GJ et al. Physical activity and survival of postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients: results of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter Lifestyle study. Cancer 2014; 120(18): 2847-2854.

31. De Jong PC, Van de Ven J, Nortier JW, Blankenstein MA, Van Bochove A, Slee PH et al. Inhibition of intratumoural aromatase activity and Estradiol by Exemestane in postmenopausal breast cancer patients: results of a double blind randomised study. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20(Pt 1): Abstract 130.

32. Delea TE, Taneja C, Sofrygin O, Kaura S, Gnant M. Cost-effectiveness of zoledronic acid plus endocrine therapy in premenopausal women with hormone-responsive early breast cancer. Clin Breast Cancer 2010; 10(4): 267-274.

33. Desta Z, Kreutz Y, Nguyen AT, Li L, Skaar T, Kamdem LK et al. Plasma letrozole concentrations in postmenopausal women with breast cancer are associated with CYP2A6 genetic variants, body mass index, and age. Clin Pharmacol Ther 2011; 90(5): 693-700.

34. Dezentje VO, Gelderblom H, Van Schaik RH, Vletter-Bogaartz JM, Van der Straaten T, Wessels JA et al. CYP2D6 genotype in relation to hot flashes as tamoxifen side effect in a Dutch cohort of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial. Breast Cancer Res Treat 2014; 143(1): 171-179.

35. Dezentje VO, Guchelaar HJ, Van Schaik RHN, Vletter-Bogaartz JM, Van der Straaten T, Wessels JAM et al. Common polymorphisms in the estrogen receptor-1 may determine risk of hot flashes in early breast cancer patients using tamoxifen. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): Abstract 526.

36. Dezentje VO, Van Schaik RH, Vletter-Bogaartz JM, Van der Straaten T, Wessels JA, Kranenbarg EM et al. CYP2D6 genotype in relation to tamoxifen efficacy in a Dutch cohort of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial. Breast Cancer Res Treat 2013; 140(2): 363-373.

37. Dezentje VO, Van Schaik RH, Vletter-Bogaartz JM, Wessels JA, Hille ET, Seynaeve C et al. Pharmacogenetics of tamoxifen in relation to disease-free survival in a Dutch cohort of the tamoxifen exemestane adjuvant multinational (TEAM) trial. J Clin Oncol 2010; 28(15 Suppl): Abstract 510.

38. Dezentje VO, Van Schaik RHN, Vletter-Bogaartz JM, Van der Straaten T, Wessels JAM, Kranenbarg EMK et al. CYP2D6 genotype related to tamoxifen efficacy: an analysis with exclusion of potential false CYP2D6 genotype assignment caused by loss of heterozygosity in tumor tissue. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): Abstract 597.

39. Dixon MJ, Renshaw L, Bellamy C, Cameron DA, Miller WR. 'ARIMIDEX' as neoadjuvant therapy causes large reductions in tumour volume in postmenopausal women with large operable breast cancers. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: Abstract 345.

40. Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, Boeddinghaus I et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer; a study from the IMPACT trialists. J Clin Oncol 2005; 23(11): 2477-2492.

41. Dowsett M, Haynes BP. Hormonal effects of aromatase inhibitors: focus on premenopausal effects and interaction with tamoxifen. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 86(3-5): 255-263.

42. Dowsett M, Smith IE. Molecular effects of anastrozole (A) and tamoxifen (T) alone and combined (C) in the IMPACT trial of neoadjuvant treatment of primary breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22(14 Suppl): Abstract 537.

43. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C et al. Proliferation and apoptosis as markers of benefit in neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer. Clin Cancer Res 2006; 12(3 Pt 2): 1024s-1030s.

44. Ellis M, Olson J. Randomized phase III study of neoadjuvant therapy comprising exemestane versus letrozole versus anastrozole in postmenopausal women with estrogen receptor positive stage II or III breast cancer. Physician Data Query (PDQ) 2005.

45. Ellis MJ, Babiera G, Unzeitig GW, Marcom PK, Guenther JM, Deshryver FK et al. ACOSOG Z1031: a randomized phase II trial comparing exemestane, letrozole, and anastrozole in postmenopausal women with clinical stage II/III estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28(18 Suppl): Abstract LBA513.

46. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype; ACOSOG Z1031. J Clin Oncol 2011; 29(17): 2342-2349.

47. Engels CC, Charehbili A, Van de Velde CJ, Bastiaannet E, Sajet A, Putter H et al. The prognostic and predictive value of tregs and tumor immune subtypes in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy: a Dutch TEAM study analysis. Breast Cancer Res Treat 2015; 149(3): 587-596.

48. Ezz Elarab LR, Swellam M, Abdel Wahab MM, Maher KM. Skeletal events of Anastrozole versus tamoxifen on bone mineral density and bone biomarker osteocalcin in postmenopausal women with early breast cancer. Chinese-German Journal of Clinical Oncology 2010; 9(10): 574-578.

49. Fasching PA, Jud SM, Hauschild M, Kummel S, Schutte M, Warm M et al. Anticancer activity of letrozole plus zoledronic acid as neoadjuvant therapy for postmenopausal patients with breast cancer: FEMZONE trial results. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract PD07-02.

50. Felipe Lima J, Brookes CL, Bayani J, Dion D, Smith B, Bartlett JMS. Luminal A vs luminal B: impact of different St. Gallen Ki67 and PgR cut points in the TEAM study. Breast 2015; 24(Suppl 1): S49.

51. Fontein D, Houtsma D, Hille ETM, Meershoek-Klein Kranenbarg WM, Putter H, Seynaeve C et al. Specific adverse events predict survival benefit in early breast cancer patients treated with exemestane in the Dutch/Belgian team trial. Eur J Cancer 2012; 48(Suppl 1): S101.

52. Fontein DB, Charehbili A, Nortier JW, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Kroep JR, Putter H et al. Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients: a phase II trial. Eur J Cancer 2014; 50(13): 2190-2200.

53. Fontein DB, Houtsma D, Nortier JW, Baak-Pablo RF, Kranenbarg EM, Van der Straaten TR et al. Germline variants in the CYP19A1 gene are related to specific adverse events in aromatase inhibitor users: a substudy of Dutch patients in the TEAM trial. Breast Cancer Res Treat 2014; 144(3): 599-606.

54. Fontein DBY, Houtsma D, Hille ETM, Seynaeve C, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E et al. Relationship between specific adverse events and efficacy of exemestane therapy in early postmenopausal breast cancer patients. Ann Oncol 2012; 23(12): 3091-3097.

55. Fontein DBY, Seynaeve C, Hadji P, Hille ETM, Van de Water W, Putter H et al. Specific adverse events predict survival benefit in patients treated with tamoxifen or aromatase inhibitors: an international tamoxifen exemestane adjuvant multinational trial analysis. J Clin Oncol 2013; 31(18): 2257-2264.

56. Fontein DBY, Van de Water W, Bartlett JMS, Liefers GJ, Markopoulos C, Seynaeve C et al. Efficacy of endocrine therapy regimens in major histological subtypes of breast cancer: a TEAM study analysis. Eur J Cancer 2011; 47(Suppl 1): S335.

57. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2015; 372(5): 436-446.

58. Freedman O, Amir E, Dranitsaris G, Dowsett M, Cole DEC, Hanna W et al. A randomized, phase III trial exploring the effects of neoadjuvant sequential treatment with steroidal (exemestane) and non-steroidal (anastrozole) aromatase inhibitors on biomarkers in post-menopausal women with hormone receptor positive locally advanced breast cancer (LABC). European Journal of Cancer Supplements 2009; 7(2-3): 269.

59. Freedman OC, Amir E, Hanna W, Kahn H, O'Malley F, Dranitsaris G et al. A randomized trial exploring the biomarker effects of neoadjuvant sequential treatment with exemestane and anastrozole in post-menopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; 119(1): 155-161.

60. Fujiwara Y, Takatsuka Y, Imoto S, Inaji H, Ikeda T, Akiyama F et al. Outcomes of Japanese breast cancer patients treated with pre-operative and post-operative anastrozole or tamoxifen. Cancer Sci 2012; 103(3): 491-496.

61. Garrone O, Bertelli G, Principe E, Lewis PD, Occelli M, Miraglio E et al. A prospective randomised study of transvaginal ultrasound effects of tamoxifen andexemestane in postmenopausal women with early breast cancer. Tumori 2014; 100(6): 620-624.

62. Geisler J, Lonning PE, Krag LE, Lokkevik E, Risberg T, Hagen AI et al. Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study. Eur J Cancer 2006; 42(17): 2968-2975.

63. Geisler J, Lonning PE, Krag LE, Ottestad L, Bremnes Y, Hagen AI et al. Estrogens and bone metabolism in postmenopausal women with early breast cancer at low risk treated with exemestane: a randomized placebo-controlled study. J Clin Oncol 2004; 22(14 Suppl): Abstract 531.

64. Gelber RD, Aebi S. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009; 360(22): 2367.

65. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kassmann H, Piswanger-Solkner JC et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. Lancet Oncol 2008; 9(9): 840-849.

66. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Stoeger H, Dubsky P, Jakesz R et al. Long-term follow-up in ABCSG-12: significantly improved overall survival with adjuvant zoledronic acid in premenopausal patients with endocrine-receptor-positive early breast cancer. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract S1-2.

67. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Poestlberger S, Menzel C et al. Addition of zoledronic acid (ZOL) to adjuvant endocrine therapy improves disease-free (DFS) and recurrence-free survival (RFS) in premenopausal women with hormone-responsive early breast cancer (HREBC): multivariate analyses of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 12 (ABCSG-12) trial. Ann Oncol 2009; 20(Suppl 2): ii30.

68. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Postlberger S, Menzel C et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009; 360(7): 679-691.

69. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Steger G, Bjelic-Radisic V et al. The number needed to treat (NNT) as a measure of drug efficacy: the case of zoledronic acid for early hormone-responsive breast cancer in the ABCSG-12 trial. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 2113.

70. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Steger GG, Bjelic-Radisic V et al. Zoledronic acid (ZOL) improves disease-free (DFS) and recurrence-free survival (RFS) in premenopausal women with early breast cancer (ERBC) receiving adjuvant endocrine therapy: multivariate analysis of efficacy data from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG)-12. Ann Oncol 2008; 19(Suppl 8): viii44.

71. Gnant M, Mlineritsch B, Schnippinger W, Luschin EG, Poestlberger S, Menzel C et al. Adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with hormone-responsive, stage I and II breast cancer: first efficacy results from ABCSG-12. J Clin Oncol 2008; 26(15 Suppl): Abstract LBA4.

72. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Heck D, Menzel C et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. Lancet Oncol 2011; 12(7): 631-641.

73. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Knauer M, Moik M et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. Ann Oncol 2015; 26(2): 313-320.

74. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Poestlberger S, Dubsky PC et al. Mature results from ABCSG-12: adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28(15 Suppl): Abstract 533.

75. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Poestlberger S, Steger G et al. 62-month follow-up of ABCSG-12: adjuvant endocrine therapy, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer. Bone 2011; 48(1): S17.

76. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Poestlberger S, Steger GG et al. Adjuvant endocrine therapy, alone or in combination with zoledronic acid (ZOL), in premenopausal patients (PTS) with endocrineresponsive early breast cancer (EBC): subgroup analyses of ABCSG-12. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 8): viii79.

77. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschn-Ebengreuth G, Poestlberger S, Dubsky PC et al. Overall survival with adjuvant zoledronic acid in patients with premenopausal breast cancer with complete endocrine blockade: long-term results from ABCSG-12. J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): Abstract 520.

78. Gnant MFX, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Grampp S, Kaessmann H, Schmid M et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol 2007; 25(7): 820-828.

79. Goss PE, Hershman DL, Cheung AM, Ingle JN, Khosla S, Stearns V et al. Effects of adjuvant exemestane versus anastrozole on bone mineral density for women with early breast cancer (MA.27B): a companion analysis of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014; 15(4): 474-482.

80. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. N Engl J Med 2011; 364(25): 2381-2391.

81. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Ellis MJ, Sledge GW, Budd GT et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27; a randomized controlled phase III trial. J Clin Oncol 2013; 31(11): 1398-1404.

82. Goss PE, Richardson H, Chlebowski R, Johnston D, Sarto GE, Maunsell E et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MAP.3 Trial: evaluation of exemestane to prevent breast cancer in postmenopausal women. Clin Breast Cancer 2007; 7(11): 895-900.

83. Goss PE, Winer EP, Tannock IF, Schwartz LH. Randomized phase III trial comparing the new potent and selective third- generation aromatase inhibitor vorozole with megestrol acetate in postmenopausal advanced breast cancer patients. J Clin Oncol 1999; 17(1): 52-63.

84. Hadji P, Asmar L, Van Nes J, Menschik T, Hasenburg A, Kuck J et al. Effects of exemestane or tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial: a meta-analysis. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 8): viii81-viii82.

85. Hadji P, Asmar L, Van Nes JGH, Menschik T, Hasenburg A, Kuck J et al. The effect of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial: a meta-analysis of the US, German, Netherlands, and Belgium sub-studies. J Cancer Res Clin Oncol 2011; 137(6): 1015-1025.

86. Hadji P, Kalder M, Kauka A, Bauer M, Ziller M, Hans D. Breast cancer and bone quality issues: effects of exemestane and tamoxifen treatments. J Bone Miner Res 2012; 27(Suppl 1): Abstract SU0439.

87. Hadji P, Kalder M, Kauka A, Bauer M, Ziller M, Hans D. Effects of exemestane and tamoxifen treatments on bone quantity and quality in patient with breast cancer. Osteoporos Int 2012; 23(2 Suppl): S289-S290.

88. Hadji P, Kauka A, Bauer T, Tams J, Hasenburg A, Kieback DG. Effects of exemestane and tamoxifen on hormone levels within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) Trial: results of a German substudy. Climacteric 2012; 15(5): 460-466.

89. Hadji P, Kieback DG, Tams J, Hasenburg A, Ziller M. Correlation of treatment-emergent adverse events and clinical response to endocrine therapy in early breast cancer: a retrospective analysis of the German cohort of TEAM. Ann Oncol 2012; 23(10): 2566-2572.

90. Hadji P, Ziller M, Kieback D, Dornoff W, Tessen HW, Kuck J et al. Bone effects of exemestane vs. tamoxifen within the TEAM trial: results of a prospective randomized bone sub study. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 1143.

91. Hadji P, Ziller M, Kieback DG, Dornoff W, Tessen HW, Menschik T et al. Effects of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial: results of a German, 12-month, prospective, randomised substudy. Ann Oncol 2009; 20(7): 1203-1209.

92. Hadji P, Ziller M, Kieback DG, Menschik T, Kalder M, Kuck J et al. The effect of exemestane or tamoxifen on markers of bone turnover: results of a German sub-study of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial. Breast 2009; 18(3): 159-164.

93. Hasenburg A, Van de Velde CJH, Seynaeve C, Rea DW, Vannetzel J, Paridaens R et al. Five years of exemestane as initial therapy compared to tamoxifen followed by exemestane for a total of 5 years: the TEAM trial, a prospective, randomized, phase III trial in postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer. European Journal of Cancer Supplements 2010; 8(3): 62.

94. Henry NL, Azzouz F, Desta Z, Li L, Nguyen AT, Lemler S et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2012; 30(9): 936-942.

95. Henry NL, Chan HP, Dantzer J, Goswami CP, Li L, Skaar TC et al. Aromatase inhibitor-induced modulation of breast density: clinical and genetic effects. Br J Cancer 2013; 109(9): 2331-2339.

96. Henry NL, Giles JT, Ang D, Mohan M, Dadabhoy D, Robarge J et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. Breast Cancer Res Treat 2008; 111(2): 365-372.

97. Henry NL, Skaar TC, Dantzer J, Li L, Kidwell K, Gersch C et al. Genetic associations with toxicity-related discontinuation of aromatase inhibitor therapy for breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013; 138(3): 807-816.

98. Henry NL, Skaar TC, Dantzer J, Li L, Nguyen AT, Rae JM et al. Genetic variants associated with toxicity-related discontinuation of adjuvant aromatase inhibitor (AI) therapy. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): Abstract 525.

99. Higgins MJ, Chapman JAW, Ingle JN, Sledge G, Budd GT, Ellis MJ et al. Effect of aspirin (ASP) or celecoxib (CC) use on outcomes in postmenopausal breast cancer patients randomized to adjuvant exemestane or anastrozole: NCIC CTG MA.27. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract P2-13-02.

100. Hille ETM, Van Nes JGH, Meershoek-Klein Kranenbarg WM, Hasenburg A, Vannetzel JM, Markopoulos C et al. Locoregional recurrences at median of 5-years among 9.779 postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer treated on the TEAM trial of adjuvant endocrine therapy. Eur J Surg Oncol 2010; 36(9): 837.

101. Hofmann D, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Schinkoethe T, Staib P et al. WSG ADAPT: adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer; study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. Trials 2013; 14: 261

102. Hozumi Y, Aihara T, Suemasu N, Takei H, Takehara M, Masuda N et al. The effect of exemestane and anastrozole on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal early breast cancer patients: final results of 3 years after randomization of N-SAS (National Surgical Adjuvant Study) BC04, the TEAM Japan sub-study. European Journal of Cancer Supplements 2010; 8(3): 165.

103. Iwata H, Masuda N, Ohno S, Rai Y, Sato Y, Ohsumi S et al. A randomized, double-blind, controlled study of exemestane versus anastrozole for the first-line treatment of postmenopausal Japanese women with hormone-receptor-positive advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013; 139(2): 441-451.

104. Jakesz R. Adjuvant tamoxifen in comparison to anastrozole, alone or in combination with zoledronate, in premenopausal patients presenting with hormone responsive stage 1 and 2 breast cancer. In: An overview of recent and ongoing adjuvant clinical trials for breast cancer. 1999. S. 53.

105. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. J Natl Cancer Inst 2007; 99(24): 1845-1853.

106. Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E et al. Erratum: "Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a" (J Natl Cancer Inst 2007; 99(24): 1845-1853). J Natl Cancer Inst 2008; 100(3): 226.

107. Jinno H, Shimada K, Takahashi M, Hayashida T, Hirose S, Ikeda T et al. The change of bone turnover markers during neoadjuvant anastrozole versus exemestane: a randomized single-center study. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract P3-15-02.

108. Jones S, Stokoe C, Sborov M, Braun M, Ethirajan S, Kutteh L et al. The effect of tamoxifen or exemestane on bone mineral density during the first 2 years of adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer. Clin Breast Cancer 2008; 8(6): 527-532.

109. Jones SE, Cantrell J, Vukelja S, Pippen J, O'Shaughnessy J, Blum JL et al. Comparison of menopausal symptoms during the first year of adjuvant therapy with either exemestane or tamoxifen in early breast cancer: report of a Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter trial substudy. J Clin Oncol 2007; 25(30): 4765-4771.

110. Jones SE, Seynaeve C, Hasenburg A, Rae D, Vannetzel J, Paridaens R et al. Results of the first planned analysis of the TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 15.

111. Kalder M, Hans D, Kyvernitakis I, Lamy O, Bauer M, Hadji P. Effects of exemestane and tamoxifen treatment on bone texture analysis assessed by TBS in comparison with bone mineral density assessed by DXA in women with breast cancer. J Clin Densitom 2014; 17(1): 66-71.

112. Katz A, Calabrich A, Saad ED. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009; 360(22): 2367-2368.

113. Kieback DG, Harbeck N, Bauer W, Hadji P, Weyer G, Menschik T et al. Endometrial effects of exemestane compared to tamoxifen within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter (TEAM) trial: results of a prospective gynecological ultrasound substudy. Gynecol Oncol 2010; 119(3): 500-505.

114. Kinoshita T, Masuda N, Sagara Y, Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y et al. Neoadjuant anastrozole or tamoxifen for premenopausal breast cancer: Ki67 expression data from the STAGE study. J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): Abstract 501.

115. Krag LE, Geisler J, Lonning PE, Ottestad L, Risberg T, Hagen AI et al. Lipid and coagulation profile in postmenopausal women with early breast cancer at low risk treated with exemestane: a randomized, placebo-controlled study. J Clin Oncol 2004; 22(14 Suppl): Abstract 650.

116. Kurosumi M, Takatsuka Y, Watanabe T, Imoto S, Inaji H, Tsuda H et al. Histopathological assessment of anastrozole and tamoxifen as preoperative (neoadjuvant) treatment in postmenopausal Japanese women with hormone receptor-positive breast cancer in the PROACT trial. J Cancer Res Clin Oncol 2008; 134(6): 715-722.

117. Lerebours F, Bourgier C, Alran S, Mouret-Reynier MA, Venat BL, Kerbrat P et al. A randomized phase II neoadjuvant trial evaluating anastrozole and fulvestrant efficiency for post-menopausal ER-positive, HER2-negative breast cancer patients: first results of the UNICANCER CARMINA 02 French trial. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract PD07-04.

118. Li LN, Dong PW. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009; 360(22): 2368.

119. Liu M, Goss PE, Ingle JN, Kubo M, Furukawa Y, Batzler A et al. Aromatase inhibitor-associated bone fractures: a case-cohort GWAS and functional genomics. Mol Endocrinol 2014; 28(10): 1740-1751.

120. Llombart-Cussac A, Ruiz A, Anton A, Barnadas A, Antolin S, Ales-Martinez JE et al. Exemestane versus anastrozole as front-line endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: final results from the Spanish Breast Cancer Group 2001-03 phase 2 randomized trial. Cancer 2012; 118(1): 241-247.

121. Logman JFS, Heeg BMS, Botteman MF, Kaura S, Van Hout BA. Economic evaluation of zoledronic acid for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women with early-stage breast cancer receiving aromatase inhibitors in the UK. Ann Oncol 2010; 21(7): 1529-1536.

122. Lonning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23(22): 5126-5137.

123. Lonning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein BK, Risberg T, Hagen AI et al. A randomized placebo controlled feasibility study of exemestane in postmenopausal women with early breast cancer at low risk. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: Abstract 234.

124. Lonning PE, Geisler J, Krag LE, Ottestad L, Bremnes Y, Hagen AI et al. Effect of exemestane on bone: a randomized placebo controlled study in postmenopausal women with early breast cancer at low risk. J Clin Oncol 2004; 22(14 Suppl): Abstract 518.

125. Lonning PE, Geisler J, Krag LE, Ottestad L, Risberg T, Hagen AI et al. Changes in bone metabolism after 2 years'treatment with exemestane (E) in postmenopausal women with early breast cancer (EBC) at low risk: follow-up (FU) results of a randomized placebo-controlled study. J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): Abstract 531.

126. Lux MP, Reichelt C, Wallwiener D, Kreienberg R, Jonat W, Gnant M et al. Results of the Zometa cost-utility model for the German healthcare system based on the results of the ABCSG-12 study. Onkologie 2010; 33(7): 360-368.

127. Mahoney D. ABCSG-12 trial update: survival benefit lasts in premenopausal ER+ breast cancer. Oncology Report 2012; (1): 19-20.

128. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. J Clin Oncol 2008; 26(12): 1965-1971.

129. Markopoulos C, Chrissochou M, Michailidou A, Tzoracoleftherakis E, Xepapadakis G, Papadiamantis J et al. Effect of exemestane on the lipidemic profile of post-menopausal operable breast cancer patients following 5-7 years of adjuvant tamoxifen: preliminary results of the ATENA substudy. Anticancer Drugs 2005; 16(8): 879-883.

130. Markopoulos C, Polychronis A, Dafni U, Koukouras D, Zobolas V, Tzorakoleftherakis E et al. Lipid changes in breast cancer patients on exemestane treatment: final results of the TEAM Greek substudy. Ann Oncol 2009; 20(1): 49-55.

131. Markopoulos C, Polychronis A, Zobolas V, Xepapadakis G, Papadiamantis J, Koukouras D et al. The effect of exemestane on the lipidemic profile of postmenopausal early breast cancer patients: preliminary results of the TEAM Greek sub-study. Breast Cancer Res Treat 2005; 93(1): 61-66.

132. Markopoulos C, Van de Water W, Putter H, Seynaeve C, Hasenburg A, Rea D et al. Age specific competing mortality in breast cancer patients: a TEAM study analysis. Eur J Cancer 2011; 47(Suppl 1): S334.

133. Martin M, Loibl S, Von Minckwitz G, Morales S, Martinez N, Guerrero A et al. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the letrozole/fulvestrant and avastin (LEA) study. J Clin Oncol 2015; 33(9): 1045-1052.

134. Masuda N, Iwata H, Ohno S, Rai Y, Sato Y, Ohsumi S et al. A randomized, double-blinded, controlled study of exemestane vs. anastrozole for the first-line treatment of postmenopausal Japanese women with hormone receptor positive advanced breast cancer. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract P1-16-01.

135. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13(4): 345-352.

136. Mathew A, Brufsky A. The bone substudy of MA.27: does bone make a difference? Lancet Oncol 2014; 15(4): 375-377.

137. Mayordomo J, Llombart A, Martin M, Anton A, Barnadas A, Antolin S et al. Randomized, multicenter, crossover phase II trial to compare exemestane (E) vs. anastrozole (A) in postmenopausal patients (pt) with advanced breast cancer (ABC) and positive hormone receptors (HR): final efficacy analysis of GEICAM 2001-03 study. J Clin Oncol 2006; 24(18 Suppl): Abstract 638.

138. Mieog JSD, Hille ETM, Putter H, Rea D, Hasenburg A, Jones SE et al. Five years of exemestane as initial therapy compared to 5 years of tamoxifen followed by exemestane: the TEAM trial, a prospective, randomized, phase III trial in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer; a report by the TEAM trial investigators. Eur J Surg Oncol 2010; 36(9): 829.

139. Millen EC, Mattar A, Logullo AF, Nonogaki S, Soares FA, Gebrim LH. Correlation between cyclin D1, estrogen and progesterone receptors in invasive breast cancer after short-term treatment with tamoxifen or anastrozole. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract P2-05-17.

140. Murray J, Young OE, Renshaw L, White S, Williams L, Evans DB et al. A randomised study of the effects of letrozole and anastrozole on oestrogen receptor positive breast cancers in postmenopausal women. Breast Cancer Res Treat 2009; 114(3): 495-501.

141. Nortier H, Hille E, Rea D, Seynaeve C, Hasenburg A, Vannetzel J et al. Distant recurrences at median of 5-years among 9.779 postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer treated on the team trial of adjuvant endocrine therapy. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 8): viii78.

142. Nuzzo F, Gallo C, Lastoria S, Di Maio M, Piccirillo MC, Gravina A et al. Bone effect of adjuvant tamoxifen, letrozole or letrozole plus zoledronic acid in early-stage breast cancer: the randomized phase 3 HOBOE study. Ann Oncol 2012; 23(8): 2027-2033.

143. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. J Clin Oncol 2005; 23(19): 4347-4353.

144. Oktay KH, Libertella N, Buyuk E, Lostritto K, Vickers A, Akar M. Letrozole and tamoxifen as safer ovarian stimulants in women undergoing embryo cryopreservation for fertility preservation before breast cancer chemotherapy: a prospective controlled trial. J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): Abstract 539.

145. Otte JL, Flockhart D, Hayes D, Storniolo AM, Stearns V, Schneider B et al. Comparison of subjective and objective hot flash measures over time among breast cancer survivors initiating aromatase inhibitor therapy. Menopause 2009; 16(4): 653-659.

146. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2014; 371(2): 107-118.

147. Perrone F, Gallo C, Lastoria S, Nuzzo F, Graina A, Landi G et al. Bone effects of adjuant tamoxifen (T), letrozole (L), or L plus zoledronic acid (Z) in early breast cancer (EBC): the phase III HOBOE study. J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): Abstract 517.

148. Pfeiler G, Konigsberg R, Fesl C, Mlineritsch B, Stoeger H, Singer CF et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. J Clin Oncol 2011; 29(19): 2653-2659.

149. Prichard RS, Hill ADK, Dijkstra B, McDermott EW, O'Higgins NJ. The prevention of breast cancer. Br J Surg 2003; 90(7): 772-783.

150. Quenel Tueux N, Dalenc F, Bachelot T, Pulido M, Bonnefoi H, Mauriac L et al. A randomised phase II study evaluating anastrozole and fulvestrant in postmenopausal patients treated for large operable or locally advanced hormone-receptor-positive breast cancer: preliminary results. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S98.

151. Regan MM, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Price KN, Rabaglio M et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials. Breast 2013; 22(6): 1094-1100.

152. Regan MM, Pagani O, Walley B, Torrisi R, Perez EA, Francis P et al. Premenopausal endocrine-responsive early breast cancer: who receives chemotherapy? Ann Oncol 2008; 19(7): 1231-1241.

153. Reimer T, Gerber B. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009; 360(22): 2368.

154. Richardson H, Johnston D, Pater J, Goss P. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MAP.3 trial: an international breast cancer prevention trial. Curr Oncol 2007; 14(3): 89-95.

155. Robertson JF, Dixon JM, Sibbering DM, Jahan A, Ellis IO, Channon E et al. A randomized trial to assess the biological activity of short-term (pre-surgical) fulvestrant 500 mg plus anastrozole versus fulvestrant 500 mg alone or anastrozole alone on primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013; 15(2): R18.

156. Rossi E, Morabito A, De Maio E, Di Rella F, Esposito G, Gravina A et al. Endocrine effects of adjuvant letrozole + triptorelin compared with tamoxifen + triptorelin in premenopausal patients with early breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26(2): 264-270.

157. Rossi E, Morabito A, Di Rella F, Esposito G, Gravina A, Labonia V et al. Endocrine effects of adjuvant letrozole compared with tamoxifen in hormone-responsive postmenopausal patients with early breast cancer: the HOBOE trial. J Clin Oncol 2009; 27(19): 3192-3197.

158. Sabine VS, Crozier C, Brookes CL, Drake C, Piper T, Van de Velde CJ et al. Mutational analysis of PI3K/AKT signaling pathway in tamoxifen exemestane adjuvant multinational pathology study. J Clin Oncol 2014; 32(27): 2951-2958.

159. Schilder CM, Eggens PC, Seynaeve C, Linn SC, Boogerd W, Gundy CM et al. Neuropsychological functioning in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen or exemestane after AC-chemotherapy: cross-sectional findings from the neuropsychological TEAM-side study. Acta Oncol 2009; 48(1): 76-85.

160. Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, Boogerd W, Linn SC, Gundy CM et al. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. J Clin Oncol 2010; 28(8): 1294-1300.

161. Schilder CM, Seynaeve C, Linn SC, Boogerd W, Beex LV, Gundy CM et al. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with early breast cancer: results from the TEAM trial neuropsychological side study. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 1133.

162. Schilder CM, Seynaeve C, Linn SC, Boogerd W, Beex LV, Gundy CM et al. Different effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with early breast cancer: results from the Dutch TEAM neuropsychological side study. European Journal of Cancer Supplements 2009; 7(2-3): 264.

163. Schilder CM, Seynaeve C, Linn SC, Boogerd W, Beex LV, Gundy CM et al. Self-reported cognitive functioning in postmenopausal breast cancer patients before and during endocrine treatment: findings from the neuropsychological TEAM side-study. Psychooncology 2012; 21(5): 479-487.

164. Seker-Pektas B, Kalder M, Bauer T, Hewelt A, Naumann A, Struck M et al. Effects of Exemestane and Tamoxifen treatments on bone quantity and quality in patients with breast cancer. Osteologie 2013; 22(Suppl 1): S53.

165. Semiglazov V. Hormonal versus chemotherapy & neoadjuvant treatment. Eur J Surg Oncol 2010; 36(9): 819-820.

166. Semiglazov V, Kletzel A, Semiglazov V, Zhiltzova E, Ivanov V, Dashian G et al. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0). J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): Abstract 530.

167. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashian GA, Zhil'tsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant hormone therapy in comparison with chemotherapy of patients with breast cancer [Russisch]. Vopr Onkol 2007; 53(4): 400-408.

168. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA. Primary endocrine therapy vs chemotherapy: a phase II randomized trial in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Am J Hematol Oncol 2007; 6(11): 617-624.

169. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Manikhas AG, Ziltsova EK, Malodusheva AA et al. Breast-conserving surgery after preoperative endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen-receptor-positive breast cancer. European Journal of Cancer Supplements 2010; 8(3): 60.

170. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer 2007; 110(2): 244-254.

171. Seynaeve C, Van de Velde CJH, Maartense E, Roumen RMH, Nortier JWR, Hille ETM et al. Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial: findings from the Dutch/Belgian subset. European Journal of Cancer Supplements 2009; 7(2-3): 300.

172. Shepherd LE, Chapman JAW, Ali SM, Zhu L, Leitzel K, Goss PE et al. Effect of osteoporosis in postmenopausal breast cancer patients randomized to adjuvant exemestane or anastrozole: NCIC CTG MA.27. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): Abstract 501.

173. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol 2005; 23(22): 5108-5116.

174. Smith IE, Johnson L, Dowsett M, Robertson JFR, Robison LE, Kokan JS et al. Trial of perioperative endocrine therapy: individualizing care (POETIC). J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): Abstract TPS117.

175. Smith IE, Kissin M, Robertson J, Evans A, Holcombe C, Skene A et al. Poetic and the pre-operative window for in vivo drug study. Ann Oncol 2011; 22(Suppl 2): ii25.

176. Stearns V, Chapman JA, Ma CX, Ellis MJ, Ingle JN, Pritchard KI et al. Treatment-associated musculoskeletal and vasomotor symptoms and relapse-free survival in the NCIC CTG MA.27 adjuvant breast cancer aromatase inhibitor trial. J Clin Oncol 2015; 33(3): 265-271.

177. Van de Velde C, Seynaeve C, Hasenburg A, Rea D, Vannetzel JM, Paridaens R et al. Results of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. European Journal of Cancer Supplements 2009; 7(2-3): 1.

178. Van de Velde CJH, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel JM et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011; 377(9762): 321-331.

179. Van de Water W, Bastiaannet E, Hille ETM, Meershoek WM, Putter H, Seynaeve C et al. Hormonal treatment compliance in the elderly breast cancer patient. Eur J Surg Oncol 2010; 36(9): 796.

180. Van de Water W, Bastiaannet E, Hille ETM, Meershoek-Klein Kranenbarg EM, Putter H, Seynaeve CM et al. Age-specific nonpersistence of endocrine therapy in postmenopausal patients diagnosed with hormone receptor-positive breast cancer: a TEAM study analysis. Oncologist 2012; 17(1): 55-63.

181. Van de Water W, Fontein DBY, Bartlett JMS, Putter H, Robson T, Seynaeve C et al. ER allred score predicts outcome of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer: a team study analysis. Eur J Cancer 2012; 48(Suppl 1): S169.

182. Van de Water W, Fontein DBY, Van Nes JGH, Bartlett JMS, Hille ETM, Putter H et al. Influence of semi-quantitative oestrogen receptor expression on adjuvant endocrine therapy efficacy in ductal and lobular breast cancer: a TEAM study analysis. Eur J Cancer 2013; 49(2): 297-304.

183. Van de Water W, Hille ETM, Hadji P, Markopoulos C, Seynaeve C, Hasenburg A et al. Specific adverse events and outcome in hormone receptor positive breast cancer patients on endocrine therapy: a team study analysis. Eur J Cancer 2011; 47(Suppl 1): S377.

184. Van de Water W, Kiderlen M, Bastiaannet E, Siesling S, Westendorp RG, Van de Velde CJ et al. External validity of a trial comprised of elderly patients with hormone receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 2014; 106(4): dju051.

185. Van de Water W, Kiderlen M, Bastiaannet E, Van de Velde CJH, Westendorp RGJ, Seynaeve C et al. Hormone receptor positive breast cancer in patients aged 75 years and older: limited external validity of clinical trial results. Eur J Cancer 2013; 49(Suppl 2): S339.

186. Van de Water W, Markopoulos C, Van de Velde CJH, Seynaeve C, Hasenburg A, Rea D et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. JAMA 2012; 307(6): 590-597.

187. Van de Water W, Seynaeve C, Bastiaannet E, Markopoulos C, Jones SE, Rea D et al. Elderly postmenopausal patients with breast cancer are at increased risk for distant recurrence: a tamoxifen exemestane adjuvant multinational study analysis. Oncologist 2013; 18(1): 8-13.

188. Van Hezewijk M, Bastiaannet E, Putter H, Scholten AN, Liefers GJ, Rea D et al. Effect of local therapy on locoregional recurrence in postmenopausal women with breast cancer in the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial. Radiother Oncol 2013; 108(2): 190-196.

189. Van Hezewijk M, Hille ETM, Putter H, Rea D, Hasenburg A, Markopoulos C et al. Higher risk of locoregional recurrences for women treated with mastectomy compared to breast-conserving therapy in postmenopausal women with early breast cancer treated on the team trial. Eur J Cancer 2012; 48(Suppl 1): S156.

190. Van Nes JG, Beex LV, Seynaeve C, Putter H, Sramek A, Lardenoije S et al. Minimal impact of adjuvant exemestane or tamoxifen treatment on mammographic breast density in postmenopausal breast cancer patients: a Dutch TEAM trial analysis. Acta Oncol 2015; 54(3): 349-360.

191. Van Nes JG, Papapoulos SE, Braun JJ, Dirix L, Putter H, Zwaan RE et al. Effect of exemestane on bone turnover markers and bone mineral density (BMD): 2 year results of the Dutch/Belgian Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 1154.

192. Van Nes JG, Voskuil DW, Van Leeuwen FE, Junggeburt JM, De Haes HC, Van de Velde CJ. Quality of life in relation to hormonal treatment of postmenopausal women in the Dutch Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 21.

193. Van Nes JGH, Fontein DBY, Hille ETM, Voskuil DW, Van Leeuwen FE, De Haes JCJM et al. Quality of life in relation to tamoxifen or exemestane treatment in postmenopausal breast cancer patients: a Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial side study. Breast Cancer Res Treat 2012; 134(1): 267-276.

194. Van Nes JGH, Seynaeve C, Jones S, Hasenburg A, Rea DW, Vannetzel JM et al. Patterns of care in postmenopausal early breast cancer patients participating in the TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational) study: variations in locoregional therapy between different countries. European Journal of Cancer Supplements 2009; 7(2-3): 301.

195. Van Nes JGH, Seynaeve C, Jones S, Markopoulos C, Putter H, Van de Velde CJH et al. Variations in locoregional therapy in postmenopausal patients with early breast cancer treated in different countries. Br J Surg 2010; 97(5): 671-679.

196. Van Nes JGH, Seynaeve C, Maartense E, Roumen RMH, De Jong RS, Beex LVAM et al. Patterns of care in Dutch postmenopausal patients with hormone-sensitive early breast cancer participating in the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial. Ann Oncol 2010; 21(5): 974-982.

197. Volovat C, Volovat SR, Dogaru C, Vulpoi C. Assessment of the quality of life of women with breast cancer in adjuvant treatment with tamoxifen or aromatase inhibitors: a randomized trial [Rumänisch]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2011; 115(1): 53-57.

198. Wagner LI, Zhao F, Chapman JAW, Cella D, Shepherd LE, Sledge GW et al. Patient-reported predictors of early treatment discontinuation: NCIC JMA.27/E1Z03 quality of life study of postmenopausal women with primary breast cancer randomized to exemestane or anastrozole. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract S6-2.

199. Wenz F. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009; 360(22): 2367.

200. Zhu L, Chow LWC, Loo WTY, Guan XY, Toi M. Her2/neu expression predicts the response to antiaromatase neoadjuvant therapy in primary breast cancer: subgroup analysis from celecoxib antiaromatase neoadjuvant trial. Clin Cancer Res 2004; 10(14): 4639-4644.

201. Zickl L, Francis P, Fleming G, Pagani O, Walley B, Price KN et al. Soft and text: trials of tamoxifen and exemestane with and without ovarian function suppression for premenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract OT2-2-01.

Nicht E3 (Vergleichsintervention)

1. No tangible advance in metastatic breast cancer after tamoxifen failure. Prescrire Int 2001; 10(54): 108-109.

2. Temsirolimus: CCI 779, CCI-779, cell cycle inhibitor-779. Drugs R D 2004; 5(6): 363-367.

3. A phase III randomized trial of anastrozole versus anastrozole and fulvestrant as first-line therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer: SWOG S0226. Clin Adv Hematol Oncol 2012; 10(2): 14-15.

4. Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer: updated results of the BOLERO-2 phase III trial. Clin Adv Hematol Oncol 2012; 10(2): 4-6.

5. Everolimus treat ment for hormone receptor-positive breast cancer. Cancer Discov 2012; 2(1): 12.

6. Everolimus in advanced or metastatic breast cancer. Prescrire Int 2013; 22(143): 260.

7. Entinostat plus exemestane has activity in ER+ advanced breast cancer. Cancer Discov 2013; 3(7): OF17.

8. Dasatinib-letrozole gets split verdict. Cancer Discov 2014; 4(2): 138-139.

9. Abd El-Bary NM, Hashem T. Assessment of concomitant versus sequential aromatase inhibitor with radiotherapy for postmenopausal women with early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28(15 Suppl): Abstract 667.

10. Abe R, Tominaga T, Nomizu T, Nomura Y, Takashima S, Koyama H et al. CGS20267 (Letrozole), a new aromatase inhibitor: late phase II study for postmenopausal women with advanced or recurrent breast cancer (no. 1): investigation of recommended clinical dose CGS20267 Study Group [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2002; 29(5): 729-740.

11. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. Ann Oncol 2012; 23(12): 3069-3074.

12. Ali AA, Adunlin G, Tawk R, Diaby V. Estimation of the quality adjusted progression free survival of the treatment arms of the bolero-2 trial. Value Health 2014; 17(3): A89.

13. Anderson TJ, Dixon JM, Stuart M, Sahmoud T, Miller WR. Effect of neoadjuvant treatment with anastrozole on tumour histology in postmenopausal women with large operable breast cancer. Br J Cancer 2002; 87(3): 334-338.

14. Arena FP, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Rugo HS, Gnant M et al. Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer: updated results of the BOLERO-2 phase III trial. J Clin Oncol 2012; 30(27 Suppl): Abstract 99.

15. Aristarco V, Gandini S, Joahnsson H, Macis D, Guerrieri-Gonzaga A, Lazzeroni M et al. A randomized, placebo-controlled, phase II, presurgical biomarker trial of celecoxib or exemestane in postmenopausal breast cancer patients. Cancer Res 2011; 71(8 Suppl 1): Abstract 3670.

16. AstraZeneca Pharmaceuticals. Trial comparing anastrozole-placebo to the combination anastrozole-ZD1839 in postmenopausal patients with estrogen receptor (ER) and/or progesterone receptor (PgR) metastatic breast cancer. Physician Data Query (PDQ) 2004.

17. AstraZeneca The Netherlands Medical Director. Different durations of adjuvant anastrozole therapy after 2 to 3 years tamoxifen therapy in breast cancer. Physician Data Query (PDQ) 2006.

18. Azria D, Belkacemi Y, Romieu G, Gourgou BS, Zaman K, Gutowski M et al. Concurrent or sequential adjuvant hormonoradiotherapy after conservative surgery for early stage breast cancer: first results of the CO-HO-RT phase II randomized trial. J Clin Oncol 2008; 26(15 Suppl): Abstract 556.

19. Azria D, Belkacemi Y, Romieu G, Gourgou S, Gutowski M, Zaman K et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial. Lancet Oncol 2010; 11(3): 258-265.

20. Azria D, Lemanski C, Gourgou-Bourgade S, Romieu G, Gutowski M, Jacot W et al. Outcome of patients with intrinsic hypersensitivity to ionizing radiation and included in the COHORT phase II randomized trial evaluating concurrent or sequential letrozole with adjuvant breast radiotherapy. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract P6-06-22.

21. Azria D, Lemanski C, Romieu G, Gutowski M, Gourgou S, Llacer Moscardo C et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer: long-term results of the cohort phase 2 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81(2 Suppl): S34-S35.

22. Bachelot T, Noguchi S, Deleu I, Neven P, Puttawibul P, Heng D et al. BOLERO-2: efficacy and safety of everolimus plus exemestane in patients with advanced invasive lobular carcinoma. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S180.

23. Bachelot TD, Chabaud S, Martin AL, Lemonnier J, Campone M, Andre F. UNIRAD: multicenter, double-blind, phase III study of everolimus plus ongoing adjuvant therapy in ER+, HER2-breast cancer. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): Abstract TPS653.

24. Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Cervek J, Kaufmann M et al. Survival advantage of exemestane (EXE, Aromasin) over megestrol acetate (MA) in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC) refractory to tamoxifen (TAM): results of a phase III randomized double-blind study. Eur J Cancer 1999; 35(Suppl 4): S84.

25. Bajetta E, Ferrari L, Celio L, Mariani L, Miceli R, Di Leo A et al. The aromatase inhibitor letrozole in advanced breast cancer: effects on serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 levels. J Steroid Biochem Mol Biol 1997; 63(4-6): 261-267.

26. Bajetta E, Zilembo N, Dowsett M, Guillevin L, Di Leo A, Celio L et al. Double-blind, randomised, multicentre endocrine trial comparing two letrozole doses, in postmenopausal breast cancer patients. Eur J Cancer 1999; 35(2): 208-213.

27. Bajetta E, Zilembo N, Guillevin L, Dowset M, Celio L, Martinetti A et al. Endocrine trial comparing 0.5 and 2.5 mg of letrozole in postmenopausal patients (PTS) with advanced breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: Abstract 879.

28. Bajetta E, Zilembo N, Noberasco C, Martinetti A, Mariani L, Ferrari L et al. The minimal effective exemestane dose for endocrine activity in advanced breast cancer. Eur J Cancer 1997; 33(4): 587-591.

29. Bao T, Cai L, Snyder C, Betts K, Tarpinian K, Gould J et al. Patient-reported outcomes in women with breast cancer enrolled in a dual-center, double-blind, randomized controlled trial assessing the effect of acupuncture in reducing aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms. Cancer 2014; 120(3): 381-389.

30. Bardia A, Modi S, Gregor MCM, Kittaneh M, Marino AJ, Matano A et al. Phase Ib/II study of LEE011, everolimus, and exemestane in postmenopausal women with ER+/HER2- metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract 535.

31. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012; 366(6): 520-529.

32. Baselga J, Campone M, Piccart-Gebhart MJ, Burris HA, Rugo HS, Noguchi S et al. Everolimus in combination with exemestane in the treatment of postmenopausal women with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer who are refractory to letrozole or anastrozole: preliminary results of the BOLERO-2 trial. J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): Abstract e11058.

33. Baselga J, Campone M, Sahmoud T, Piccart M, Burris H, Rugo H et al. Everolimus in combination with exemestane for postmenopausal women with advanced breast cancer who are refractory to letrozole or anastrozole: results of the BOLERO-2 phase III trial. Eur J Cancer 2011; 47(Suppl 2): 6-7.

34. Baselga J, Fumoleau P, Gil M, Colomer R, Roche H, Cortes FH et al. Phase II, 3-arm study of CCI-779 in combination with letrozole in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer: preliminary results. J Clin Oncol 2004; 22(14 Suppl): Abstract 544.

35. Baselga J, Morales SM, Awada A, Blum JL, Tan AR, Ewertz M et al. A phase 2 study of ridaforolimus (RIDA) and dalotuzumab (DALO) in estrogen receptor positive (ER+) breast cancer. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract P2-16-04.

36. Baselga J, Piccart M, Rugo H, Chen D, Burris HA, Campone M et al. Assessment of genetic alterations using next-generation sequencing in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the BOLERO-2 phase III trial. Cancer Res 2013; 73(8 Suppl 1): Abstract 4564.

37. Baselga J, Semiglazov V, Van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27(16): 2630-2637.

38. Baselga J, Van Dam PA, Greil R, Gardner H, Bandaru R, Molloy B et al. Improved clinical and cell cycle response with an mTOR inhibitor, daily oral RAD001 (everolimus) plus letrozole versus placebo plus letrozole in a randomized phase II neoadjuvant trial in ER+ breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26(15 Suppl): Abstract 530.

39. Bauml J, Xie S, Farrar J, Bruner D, Stricker C, Bowman M et al. Expectancy in real and sham acupuncture: does believing make it so? J Altern Complement Med 2014; 20(5): A9.

40. Beaver JA, Park BH. The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. Future Oncol 2012; 8(6): 651-657.

41. Beck JT, Hortobagyi GN, Campone M, Lebrun F, Deleu I, Rugo HS et al. Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR(+), HER2 (-) advanced breast cancer in BOLERO-2. Breast Cancer Res Treat 2014; 143(3): 459-467.

42. Beck JT, Rugo HS, Burris HA, Baselga J, Noguchi S, Gnant M et al. BOLERO-2: health-related quality-of-life in metastatic breast cancer patients treated with everolimus and exemestane versus exemestane. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): Abstract 539.

43. Ben-Haroush A, Farhi J, Ben-Aharon I, Sapir O, Pinkas H, Fisch B. High yield of oocytes without an increase in circulating estradiol levels in breast cancer patients treated with follicle-stimulating hormone and aromatase inhibitor in standard gonadotropin-releasing hormone analogue protocols. Isr Med Assoc J 2011; 13(12): 753-756.

44. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattstrom D et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. J Clin Oncol 2012; 30(16): 1919-1925.

45. Bottini A, Generali D, Berruti A, Brizzi MP, Allevi G, Bonardi S et al. Primary letrozole therapy versus the combination of letrozole plus oral cyclophosphamide in elderly breast cancer patients: a single institution randomized phase II trial. J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): Abstract 8108.

46. Bottini A, Generali D, Brizzi MP, Fox SB, Bersiga A, Bonardi S et al. Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients. J Clin Oncol 2006; 24(22): 3623-3628.

47. Braun S, Naume B, Mueller E, Janni W, Marth C, Gnant MF. Results of the randomized phase II trial of adjuvant anastrozole versus anastrozole plus fulvestrant in hormone-receptor-positive postmenopausal breast cancer patients with bone marrow micrometastasis (ABCSG trial 21). Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 4159

48. Brufsky A. Management of cancer-treatment-induced bone loss in postmenopausal women undergoing adjuvant breast cancer therapy: a Z-FAST update. Semin Oncol 2006; 33(2 Suppl 7): S13-S17.

49. Brufsky A, Harker G, Beck T, Carroll R, Warsi G, Jin L et al. Bone-specific alkaline phosphatase (BSAP) and serum N-telopeptide (sNTX) as predictors of bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving letrozole as adjuvant therapy: a 5-year study (Z-FAST). Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 2067.

50. Brufsky A, Harker WG, Beck JT, Carroll R, Tan Chiu E, Seidler C et al. Zoledronic acid (ZA) effectively inhibits cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in postmenopausal women (PMW) with early breast cancer (BCa) receiving adjuvant Letrozole (Let): 12 mos BMD results of the Z-FAST trial. J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): Abstract 533.

51. Brufsky A, Harker WG, Beck JT, Carroll R, Tan-Chiu E, Seidler C et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25(7): 829-836.

52. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HCF et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancerreceiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. Clin Breast Cancer 2009; 9(2): 77-85.

53. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, Bosserman L, Vogel C, Seidler C et al. Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. Cancer 2012; 118(5): 1192-1201.

54. Brunk D. BOLERO-2: everolimus plus exemestane doubles PFS. Oncology Report 2012; (1): 7.

55. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, DeBoer RH, Eidtmann H, Monnier A et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. Cancer 2008; 112(5): 1001-1010.

56. Burris H, Beck JT, Rugo H, Baselga J, Lebrun F, Taran T et al. Health-related quality of life (QOL) in metastatic breast cancer patients treated with everolimus and exemestane versus exemestane monotherapy. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 9): ix121-ix122.

57. Burris H, Gnant M, Hortobagyi G, Hart L, Yardley DA, Eakle J et al. Characterization of response to everolimus (EVE) in BOLERO-2: a phase 3 trial of EVE plus exemestane (EXE) in postmenopausal women with HR+, HER2-advanced breast cancer. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract P2-16-17.

58. Burris HA 3rd, Lebrun F, Rugo HS, Beck JT, Piccart M, Neven P et al. Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3, randomized, controlled, BOLERO-2 trial. Cancer 2013; 119(10): 1908-1915.

59. Burstein HJ, Cirrincione CT, Barry WT, Chew HK, Tolaney SM, Lake DE et al. Endocrine therapy with or without inhibition of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of fulvestrant with or without lapatinib for postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer-CALGB 40302 (Alliance). J Clin Oncol 2014; 32(35): 3959-3966.

60. Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R 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): 3357-3366.

61. Buzdar A, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist C, Vogel CL et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. J Clin Oncol 1996; 14(7): 2000-2011.

62. Buzdar A, Jonat W, Howell A, Yin H, Lee D. Significant improved survival with Arimidex (anastrozole) versus megestrol acetate in postmenopausal advanced breast cancer: updated results of two randomized trials. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16: Abstract 545.

63. Buzdar AU, Howell A, Jones S, Blomqvist C, Vogel C, Eirmann W et al. Prolonged exposure confirms a favourable tolerability profile of 'Arimidex' (anastrozole) as compared to megestrol acetate (MA) from two large randomized trials in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC). Proc Am Soc Clin Oncol 1996; 15: 109.

64. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones S, Blomqvist C, Vogel C et al. Arimidex: efficacy and tolerability of 'arimidex' (anastrozole) in two randomised comparative studies versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1996; 37(Suppl): 37.

65. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Jones SE, Blomqvist CP, Vogel CL et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Cancer 1998; 83(6): 1142-1152.

66. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, Plourde PV. ARIMIDEX: a potent and selective aromatase inhibitor for the treatment of advanced breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 1997; 61(3-6): 145-149.

67. Buzdar AU, Jones SE, Vogel CL, Wolter J, Plourde P, Webster A. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Cancer 1997; 79(4): 730-739.

68. Buzdar AU, Plourde PV, Jones SE, Voge CL, Wolters JM, Eisenberg PD. Randomized phase III study of the new selective aromatase inhibitor 'Arimidex' (A) (ZD1033) versus megestrol acetate (MA) in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer. Breast 1995; 4(3): 256-257.

69. Campone M, Bachelot T, Gnant M, Deleu I, Rugo H, Pistilli B et al. Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of everolimus in postmenopausal women with advanced breast cancer: subgroup analysis from the BOLERO-2 study. Eur J Cancer 2013; 49(12): 2621-2632.

70. Campone M, Beck JT, Gnant M, Neven P, Pritchard KI, Bachelot T et al. Health-related quality of life and disease symptoms in postmenopausal women with HR(+), HER2(-) advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus exemestane monotherapy. Curr Med Res Opin 2013; 29(11): 1463-1473.

71. Campone M, Lebrun F, Neven P, Pistilli B, Rugo H, Baselga J et al. BOLERO-2: efficacy, safety, and quality of life in patients with advanced breast cancer receiving first-line everolimus plus exemestane. Eur J Cancer 2013; 49(Suppl 2): S419-S420.

72. Campone M, Lebrun F, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Beck JT et al. Characterization of patients who received prior chemotherapy for advanced breast cancer (ABC) in BOLERO-2. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): Abstract 557.

73. Campone M, Noguchi S, Pritchard K, Rugo H, Hortobagyi GN, Baselga J et al. Efficacy and safety of everolimus in postmenopausal women with advanced breast cancer (BOLERO-2): effect of visceral metastases and prior endocrinetherapy. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 9): ix118.

74. Campone M, Piccart M, Pritchard KI, Xu C, Gnant M, Neven P et al. Bolero-2: everolimus in combination with exemestane in the treatment of postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer refractory to letrozole or anastrozole. Breast 2011; 20(Suppl 4): S30.

75. Campone M, Yang H, Faust E, Kageleiry A, Signorovitch JE, Zhang J et al. Cost of adverse events during treatment with everolimus plus exemestane or single-agent chemotherapy in patients with advanced breast cancer in Western Europe. J Med Econ 2014; 17(12): 837-845.

76. Canon JL, Bergh J, Saura C, Oliveira M, Houk B, Millham R et al. Phase IB/II study of an oral PI3K/mtor inhibitor plus letrozole compared with letrozole (l) in pre-operative setting in patients with estrogen receptor-positive, HER2-negative early breast cancer (BC): phase IB preliminary data. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract OT2-3-02.

77. Carinder J. Oral CCI-779 administered in combination with letrozole vs letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. Physician Data Query (PDQ) 2004.

78. Carlson RW, O'Neill A, Vidaurre T, Gomez HL, Badve S, Sledge G. Randomized phase II trial of gefitinib plus anastrozole or fulvestrant in postmenopausal, metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl): Abstract 1013.

79. Carlson RW, O'Neill A, Vidaurre T, Gomez HL, Badve SS, Sledge GW. A randomized trial of combination anastrozole plus gefitinib and of combination fulvestrant plus gefitinib in the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 133(3): 1049-1056.

80. Carpenter JT, Roche H, Campone M, Colomer R, Jagiello-Gruszfeld A, Moore L et al. Randomized 3-arm, phase 2 study of temsirolimus (CCI-779) in combination with letrozole in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): Abstract 564.

81. Chaudri HA, Trunet PF. Letrozole: updated duration of response. J Clin Oncol 1999; 17(12): 3856-3860.

82. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. J Clin Oncol 2008; 26(10): 1664-1670.

83. Chien TJ, Liu CY, Chang YF, Fang CJ, Hsu CH. Acupuncture for treating aromatase inhibitor-related arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. J Altern Complement Med 2015; 21(5): 251-260.

84. Chow L, Xu B, Dirix LY, Moy B, Leip E, Bary-Bouxin N et al. Bosutinib (BOS) and letrozole (LET) versus LET alone as first-line treatment in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC). J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): Abstract 614.

85. Colleoni M. The SOLE trial: international breast cancer study group (IBCSG 35-07) and breast international group (BIG 1-07) study of letrozole extension. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract OT2-02-01.

86. Conte PF, Guarneri V, Generali DG, Bottini A, Bazzola L, Piacentini F et al. Double-blind, placebo-controlled, multicentric randomized phase IIb neoadjuvant study of letrozole-lapatinib in postmenopausal HER2-negative, hormone receptor-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): Abstract 550.

87. Cope S, Zhang J, Smiechowski B, Gurunath S, Saletan S, Jansen JP et al. Comparative efficacy of everolimus in combination with exemestane and chemotherapy for advanced breast cancer in terms of progression-free survival. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract P6-10-03.

88. Correa ED. Anastrozole plus lonafarnib (SCH 66336) or plus placebo for the treatment of advanced breast cancer. Physician Data Query (PDQ) 2004.

89. Cristofanilli M, Valero V, Mangalik A, Rabinowitz I, Arena FP, Kroener JF et al. A phase II multicenter, double-blind, randomized trial to compare anastrozole plus gefinitib with anastrozole plus placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2008; 26(15 Suppl): Abstract 1012.

90. Cristofanilli M, Valero V, Mangalik A, Royce M, Rabinowitz I, Arena FP et al. Phase II, randomized trial to compare anastrozole combined with gefitinib or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 2010; 16(6): 1904-1914.

91. Davis A, Sabesan S, Gill G, Beadle G. First-line therapy with lapatinib combined with letrozole versus letrozole alone in hormone receptor positive metastatic breast cancer: an update of results from the phase III double blind EGF30008 trial. Asia Pac J Clin Oncol 2009; 5(Suppl 1): A55-A56.

92. De Boer R, Jerusalem G, Hurvitz S, Ejlertsen B, El-Hashimy M, Feng W et al. Efficacy and safety of everolimus plus exemestane combination therapy versus monotherapy with everolimus or capecitabine in HR+, HER2-breast cancer: a multi-center, open-label, phase 2 trial; BOLERO-6. Breast 2013; 22(Suppl 3): S40.

93. Del la Haba-Rodriguez JR, Von Minckwitz G, Martin M, Morales S, Crespo C, Guerrero A et al. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the LEA study. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract OT3-01-15.

94. Delea TE, Sofrygin O, Amonkar M. Patient preference-based utility weights from the functional assessment of cancer therapy-general (FACT-G) in women with hormone receptor positive metastatic breast cancer receiving letrozole plus lapatinib or letrozole alone. Value Health 2010; 13(3): A43-A44.

95. Dellapasqua S, Colleoni M, Maibach R. TREND: a randomized phase II clinical trial evaluating the endocrine activity and efficacy of neoadjuvant degarelix versus triptorelin in premenopausal patients receiving letrozole for locally advanced endocrine responsive breast cancer (IBCSG 41-13). Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract OT3-2-06.

96. Diaby V, Adunlin G, Ali AA, Tawk R. Using quality-adjusted progression-free survival as an outcome measure to assess the benefits of cancer drugs in randomized-controlled trials: case of the BOLERO-2 trial. Breast Cancer Res Treat 2014; 146(3): 669-673.

97. Diaby V, Adunlin G, Montero AJ. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. Pharmacoeconomics 2014; 32(2): 101-108.

98. Diaby V, Adunlin G, Zeichner SB, Avancha K, Lopes G, Gluck S et al. Cost-effectiveness analysis of everolimus plus exemestane versus exemestane alone for treatment of hormone receptor positive metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2014; 147(2): 433-441.

99. Dirix LY, Ignacio J, Nag S, Bapsy P, Gomez H, Raghunadharao D et al. Final results from an open-label, multicenter, controlled study of exemestane +/- celecoxib in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC) progressed on tamoxifen. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: Abstract 77.

100. Dirix LY, Ignacio J, Nag S, Bapsy P, Gomez H, Raghunadharao D et al. Treatment of advanced hormone-sensitive breast cancer in postmenopausal women with exemestane alone or in combination with celecoxib. J Clin Oncol 2008; 26(8): 1253-1259.

101. Dixon JM, Jackson J, Hills M, Renshaw L, Cameron DA, Anderson TJ et al. Anastrozole demonstrates clinical and biological effectiveness in oestrogen receptor-positive breast cancers, irrespective of the erbB2 status. Eur J Cancer 2004; 40(18): 2742-2747.

102. Dixon JM, Love CD, Bellamy CO, Cameron DA, Leonard RC, Smith H et al. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2001; 66(3): 191-199.

103. Dixon JM, Love CD, Renshaw L, Bellamy C, Cameron DA, Miller WR et al. Lessons from the use of aromatase inhibitors in the neoadjuvant setting. Endocr Relat Cancer 1999; 6(2): 227-230.

104. Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, Stuart M, Hoctin-Boes G, Miller WR. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. Clin Cancer Res 2000; 6(6): 2229-2235.

105. Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. J Clin Oncol 1998; 16(2): 453-461.

106. Dowsett M, Jones A, Johnston SR, Jacobs S, Trunet P, Smith IE. In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozole (CGS 20267) in postmenopausal patients with breast cancer. Clin Cancer Res 1995; 1(12): 1511-1515.

107. Dowsett M, King N, Lonning PE, Geisler J, Kormeset PO, Walton PL. A randomized, double-blind, multicentre crossover trial to evaluate in-vivo inhibition of aromatase by Arimidex (ZD1033) (1mg and 10 mg PO OD) in postmenopausal women with breast cancer. Eur J Cancer 1995; 31a(Suppl 5): S77.

108. Dowsett M, Koehler M, Millham R, Borzillo G, A'Hern R, Pierce K et al. Phase II randomized study of pre-operative PF-04691502 plus letrozole compared with letrozole (L) in patients with estrogen receptor-positive, HER2-negative early breast cancer (BC). Ann Oncol 2012; 23(Suppl 2): ii44.

109. Dowsett M, Lonning PE, Geisler J, King N, Ottestad L, Lundgren S et al. Aromatase inhibition and oestrogen suppression with Arimidex (anastrozole), a new treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women: comparison with other aromatase inhibitors. Eur J Surg Oncol 1996; 22(4): 401.

110. Dowsett M, Smith I, Skene A, Llombart A, Mayordomo J, Detre S et al. Biological and clinical outcomes from a phase II placebo-controlled neoadjuvant study of anastrozole alone or with gefitinib in postmenopausal women with ER/PgR+ breast cancer (Study 223). J Clin Oncol 2006; 24(18 Suppl): Abstract 515.

111. Dowsett M, Vorobiof DA, Kleeberg UR, Carrion RP, Dodwell DJ, Robertson JFR et al. A randomised blind comparison of oestrogen supression with arimidextm (anastrozole) and formestane in postmenopausal advanced breast cancer (ABC) patients. Breast Cancer Res Treat 1996; 41(3): 290-290.

112. Dowsett M, Vorobiof DA, Kleeberg UR, Carrion RP, Dodwell DJ, Robertson JFR et al. A randomised study assessing oestrogen suppression with Arimidex (anastrozole) and formestane in postmenopausal advanced breast cancer (ABC) patients. Eur J Cancer 1996; 32(Suppl 2): 49.

113. Dowsett M, Vorobiof DA, Kleeberg UR, Carrion RP, Dodwell DJ, Robertson JFR et al. A randomised study assessing oestrogen supression with 'Arimidex' (anastrozole) and formestane in postmenopausal advanced breast cancer (ABC) patients. Eur J Cancer 1996; 32(Suppl 2): 49-50.

114. Ebbinghaus S, Blum JL, Cortes J, Rugo HS, Swanton C, Eaton L et al. A phase II study of ridaforolimus (RIDA) and dalotuzumab (DALO) in estrogen receptor-positive (ER+) breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): Abstract TPS110.

115. Eidtmann H, Bundred NJ, DeBoer R, Llombart A, Davidson N, Neven P et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone los in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36 months follow-up of ZO-FAST. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 44.

116. Eidtmann H, De Boer R, Bundred N, Llombart-Cussac A, Davidson N, Neven P et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. Ann Oncol 2010; 21(11): 2188-2194.

117. Eiermann W, Miles D, Gilewski T, Trudeau M, Xu B, Barrios C et al. STRIDE: phase III study of therapeutic cancer vaccine L-BLP25 with hormonal treatment as first-line therapy for women with hormone receptor-positive, inoperable, locally advanced, recurrent, or metastatic breast cancer. European Journal of Cancer Supplements 2010; 8(3): 87-88.

118. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001; 12(11): 1527-1532.

119. Ejlertsen B, Jerusalem GHM, Hurvitz SA, De Boer RH, Taran T, Sahmoud T et al. BOLERO-6: phase II study of everolimus plus exemestane versus everolimus or capecitabine monotherapy in HR+, HER2-advanced breast cancer. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): Abstract TPS660.

120. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Fan M et al. Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: subgroup analyses of a phase 3 study. Breast Cancer Res Treat 2009; 118(1): 81-87.

121. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26(30): 4875-4882.

122. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Janicke F et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 2001; 19(18): 3808-3816.

123. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Tao Y, Llombart-Cussac A, Janicke F et al. Letrozole inhibits tumor proliferation more effectively than tamoxifen independent of HER1/2 expression status. Cancer Res 2003; 63(19): 6523-6531.

124. Ellis MJ, Jaenicke F, Llombart Cussac A, Mauriac L, Miller WR, Evans DB et al. Letrozole (Femara) is a more effective anti-proliferative agent than tamoxifen irrespective of ErbB1 and/or ErbB2 positive status: evidence from a phase III randomized trial of neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2001; 69(3): 211.

125. Ellis MJ, Jaenicke F, Llombart Cussac A, Mauriac L, Vinholes J, Coop A et al. A randomized double-blind multicenter study of pre-operative tamoxifen versus femaraTM (letrozole) for postmenopausal women with ER and/or PgR positive breast cancer ineligible for breast-conserving surgery: correlation of clinical response with tumour gene expression and proliferation. Breast Cancer Res Treat 2000; 64(1): 29.

126. Ellis MJ, Miller WR, Tao Y, Evans DB, Chaudri Ross HA, Miki Y et al. Aromatase expression and outcomes in the P024 neoadjuvant endocrine therapy trial. Breast Cancer Res Treat 2009; 116(2): 371-378.

127. Ellis MJ, Sing B, Miller WR, Llombart Cussac A, Janicke F, Evans DB et al. Letrozole (Femara) is a more effective inhibitor of estrogen activity than tamoxifen: evidence from a randomized phase III trial of 4 months preoperative endocrine therapy for postmenopausal women with primary invasive breast cancer. Eur J Cancer 2001; 37(Suppl 5): 8.

128. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. J Natl Cancer Inst 2008; 100(19): 1380-1388.

129. Ellis MJ, Tao Y, Young O, White S, Proia AD, Murray J et al. Estrogen-independent proliferation is present in estrogen-receptor HER2-positive primary breast cancer after neoadjuvant letrozole. J Clin Oncol 2006; 24(19): 3019-3025.

130. Esteva FJ. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Breast Diseases 2010; 21(4): 382-383.

131. Eugenia CY. Interaction of salicylates and the other nonsteroidal anti-inflammatory agents with breast cancer endocrine treatment: systematic review. Am J Clin Oncol 10.12.2014 [Epub ahead of print].

132. Falandry C, Debled M, Bachelot T, Delozier T, Cretin J, Romestaing P et al. Celecoxib and exemestane versus placebo and exemestane in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a double-blind phase III GINECO study. Breast Cancer Res Treat 2009; 116(3): 501-508.

133. Falkson G, Dombernowsky P, Smith I, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J. Double blind randomized phase IIb/III trial of two doses of letrozole and megestrol acetate as second line treatment for patients with breast cancer. Ann Oncol 1996; 7(Suppl 5): 19.

134. Fasching PA, Jud SM, Hauschild M, Kummel S, Schutte M, Warm M et al. FemZone trial: a randomized phase II trial comparing neoadjuvant letrozole and zoledronic acid with letrozole in primary breast cancer patients. BMC Cancer 2014; 14(1): 66.

135. Finn RS, Boer K, Lang I, Parikh RJ, Patel R, Schmidt M et al. A randomized phase II study of PD 0332991, cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole for first-line treatment of patients with postmenopausal, estrogen receptor (ER)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): Abstract TPS100.

136. Finn RS, Crown JP, Boer K, Lang I, Parikh RJ, Breazna A et al. Results of a randomized phase 2 study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2-advanced breast cancer (BC). Ann Oncol 2012; 23(Suppl 2): ii43.

137. Finn RS, Crown JP, Boer K, Lang I, Parikh RJ, Patel R et al. Preliminary results of a randomized phase 2 study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole for first-line treatment of patients (pts) with post-menopausal, ER+, HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract P1-17-05.

138. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO et al. Results of a randomized phase 2 study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2-advanced breast cancer (BC). Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract S1-6.

139. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO 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): 25-35.

140. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO et al. Final results of a randomized phase II study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK)-4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2-advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). Cancer Res 2014; 74(19 Suppl 1): Abstract CT101.

141. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Ro J et al. Phase II study of palbociclib (PD-0332991) + letrozole vs letrozole alone in first-line ER + /HER2-advanced breast cancer. Ann Oncol 2013; 24(Suppl 9): ix33.

142. Finn RS, Dieras V, Gelmon KA, Harbeck N, Jones SE, Koehler M et al. A randomized, multicenter, double-blind phase III study of palbociclib (PD-0332991), an oral CDK 4/6 inhibitor, plus letrozole versus placebo plus letrozole for the treatment of postmenopausal women with ER(+), HER2(-) breast cancer who have not received any prior systemic anticancer treatment for advanced disease. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): Abstract TPS652.

143. Finn RS, Press M, Dering J, Florance A, Platek G, Arbushites M et al. Progression-free survival (PFS) of patients with HER2-negative, estrogen-receptor (ER)-low metastatic breast cancer (MBC) with the addition of lapatinib to letrozole: biomarker results of EGF30008. J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl): Abstract 1018.

144. Finn RS, Press MF, Dering J, O'Rourke L, Florance A, Ellis C et al. Quantitative ER and PgR assessment as predictors of benefit from lapatinib in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 2014; 20(3): 736-743.

145. Fontein DBY, Charehbili A, Meershoek-Klein Kranenbarg WM, Linn SC, Liefers GJ, Kroep JR et al. Preliminary results of the TEAMIIA trial: efficacy of six months neoadjuvant exemestane therapy in postmenopausal hormone receptor-positive breast cancer patients: a Dutch Breast Cancer Trialists' Group study. Eur J Cancer 2013; 49(Suppl 2): S467.

146. Fontein DBY, Nortier JWR, Liefers GJ, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Van den Bosch J et al. High non-compliance in the use of letrozole after 2.5 years of extended adjuvant endocrine therapy: results fromthe IDEAL randomized trial. Eur J Surg Oncol 2012; 38(2): 110-117.

147. Forero-Torres A, Rugo HS, Vaklavas C, Lin NU, Carey LA, Liu MC et al. TBCRC 002: a phase II, randomized, open label trial of preoperative letrozole versus letrozole (LET) in combination with bevacizumab (BEV) in post-menopausal women with newly diagnosed stage II/III breast cancer. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): Abstract 527.

148. Foroni CM, Fox S, Berruti A, Dogliotti L, Bottini A, Harris A et al. Down-regulation of hypoxia inducible factor- 1-(HIF-1-) expression, through mTOR pathway, by letrozole in ER1VE breast cancer patients: clinical implications. Ann Oncol 2009; 20(Suppl 2): ii53.

149. Frassoldati A, Brufsky A, Bundred N, Lambert-Falls R, Hadji P, Mena R et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor (AI) associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women (PMW) with early breast cancer (EBC) receiving adjuvant letrozole: 24 months (MOS) integrated follow-up of the Z-FAST/ZO-fast trials. Ann Oncol 2008; 19(Suppl 8): viii78.

150. Frassoldati A, Guarneri V, Bottini A, Cagossi K, Cavanna L, Bisagni G et al. Preplanned first-step analysis of LET-LOB neoadjuvant study: a double-blind randomized phase IIb trial of letrozole (L) plus lapatinib (Lp) or placebo (P) in postmenopausal HER2-ve, HR+ve operable breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl): Abstract 570.

151. Frassoldati A, Guarneri V, Bottini A, Cagossi k, Cavanna L, Bisagni G et al. Lapatinib or placebo plus letrozole as preoperative treatment of hormone receptor-positive HER2-negative operable breast cancer: preliminary report of safety and activity of the double-blind randomized phase IIb LET-LOB study. J Clin Oncol 2008; 26(15 Suppl): Abstract 623.

152. Frassoldati A, Guarneri V, Piacentini F, Jovic G, Giovannelli S, Oliva C et al. Letrozole versus letrozole plus Lapatinib (GW572016) in hormone-sensitive, HER2-negative operable breast cancer: a double-blind, randomized, phase II study with biomarker evaluation (EGF109077-LAP107692/LETLOB). Clin Breast Cancer 2008; 8(1): 97-100.

153. Freedman OC, Amir E, Dranitsaris G, Dowsett M, Cole DEC, Kahn H et al. A randomized, phase III trial exploring the effects of neoadjuvant sequential treatment with steroidal (exemestane) and nonsteroidal (anastrozole) aromatase inhibitors on biomarkers in postmenopausal women with hormone receptorpositive locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res 2009; 11(Suppl 1): S20.

154. Freyer G, Debled M, Geay JF, Bachelot T, Blot E, Cretin J et al. Celecoxib (Ce) + Exemestane (Ex) versus placebo + Ex in post-menopausal (PM) metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): a double-blind phase III GINECO study. J Clin Oncol 2006; 24(18 Suppl): Abstract 565.

155. Geisler J, King N, Dowsett M, Ottestad L, Lundgren S, Walton P et al. Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. Br J Cancer 1996; 74(8): 1286-1291.

156. Generali D, Bates G, Berruti A, Brizzi MP, Campo L, Bonardi S et al. Immunomodulation of FOXP3+ regulatory T cells by the aromatase inhibitor letrozole in breast cancer patients. Clin Cancer Res 2009; 15(3): 1046-1051.

157. Generali D, Berruti A, Cappelletti MR, Zanotti L, Brugnoli G, Forti M et al. Effect of primary letrozole treatment on tumor expression of mTOR and HIF-1α and relation to clinical response. J Natl Cancer Inst Monogr 2015; 2015(51): 64-66.

158. Generali D, Buffa FM, Berruti A, Brizzi MP, Campo L, Bonardi S et al. Phosphorylated ERalpha, HIF-1alpha, and MAPK signaling as predictors of primary endocrine treatment response and resistance in patients with breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27(2): 227-234.

159. Generali D, Buffa FM, Deb S, Cummings M, Reid LE, Taylor M et al. COX-2 expression is predictive for early relapse and aromatase inhibitor resistance in patients with ductal carcinoma in situ of the breast, and is a target for treatment. Br J Cancer 2014; 111(1): 46-54.

160. Generali D, Fox SB, Brizzi MP, Allevi G, Bonardi S, Aguggini S et al. Down-regulation of phosphatidylinositol 3'-kinase/AKT/molecular target of rapamycin metabolic pathway by primary letrozole-based therapy in human breast cancer. Clin Cancer Res 2008; 14(9): 2673-2680.

161. Generali D, Venturini S, Rognoni C, Ciani O, Pusztai L, Loi S et al. A network meta-analysis of everolimus plus exemestane versus chemotherapy in the first- and second-line treatment of estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2015; 152(1): 95-117.

162. Generali DG, Fox S, Buffa FM, Berruti A, Brizzi M, Allevi G et al. Principal factor analysis of predictive markers of response and resistance to primary chemo-endocrine treatment in elderly breast cancer (BC) patients. J Clin Oncol 2006; 24(18 Suppl): Abstract 618.

163. Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D, Lurie H, Bonaventura A, Jeffrey 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. Ann Oncol 1998; 9(6): 639-645.

164. Gershanovich M, Chaudri K, Campos D, Lurie H, Bonaventura A, Jeffrey M et al. Letrozole (Femara), a new aromatase inhibitor for advanced breast cancer [Russisch]. Vopr Onkol 1999; 45(4): 361-368.

165. Glaser RL, Dimitrakakis C. Rapid response of breast cancer to neoadjuvant intramammary testosterone-anastrozole therapy: neoadjuvant hormone therapy in breast cancer. Menopause 2014; 21(6): 673-678.

166. Glaspy J. Phase II randomized study of anastrozole with or without lonafarnib in postmenopausal women with hormone receptor-positive stage IIIB, IIIC or IV breast cancer. Physician Data Query (PDQ) 2004.

167. Gnant M, Baselga J, Rugo HS, Noguchi S, Burris HA, Piccart M et al. Effect of everolimus on bone marker levels and progressive disease in bone in BOLERO-2. J Natl Cancer Inst 2013; 105(9): 654-663.

168. Gnant M, Campone M, Ito Y, Provencher L, Geberth M, Csoszi T et al. Temporal patterns of stomatitis incidence during everolimus treatment in BOLERO-2. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S186.

169. Gnant M, Hortobagyi GN, Rugo H, Burris HA, Noguchi S, Pritchard KI et al. Everolimus added to exemestane reduced bone markers in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC): the BOLERO-2 trial. Eur J Cancer 2012; 48(Suppl 1): S43.

170. Gnant M, Hortobagyi GN, Rugo H, Burris HA, Noguchi S, Pritchard KI et al. Everolimus added to exemestane reduced bone markers and disease progression in bone in postmenopausal women with advanced breast cancer: updated results from the bolero-2 trial. Eur J Cancer 2012; 48(Suppl 3): S2.

171. Gnant M, Noguchi S, Ito Y, Piccart M, Baselga J, Panneerselvam A et al. Safety of everolimus for women over 65 years of age with advanced breast cancer: 18-MO follow-up of bolero-2. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 9): ix126-ix127.

172. Gnant M, Pfeiler G, Stoger H, Mlineritsch B, Fitzal F, Balic M et al. The predictive impact of body mass index on the efficacy of extended adjuvant endocrine treatment with anastrozole in postmenopausal patients with breast cancer: an analysis of the randomised ABCSG-6a trial. Br J Cancer 2013; 109(3): 589-596.

173. Gong DD, Man CF, Xu J, Fan Y. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole 1 mg in the treatment of advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15(5): 2095-2100.

174. Goodwin PJ, Segal RJ, Vallis M, Ligibel JA, Pond GR, Robidoux A et al. Randomized trial of a telephone-based weight loss intervention in postmenopausal women with breast cancer receiving letrozole: the LISA trial. J Clin Oncol 2014; 32(21): 2231-2239.

175. Goss P, Bondarenko IN, Manikhas GN, Pendergrass KB, Miller WH Jr, Langecker P et al. Phase III, double-blind, controlled trial of atamestane plus toremifene compared with letrozole in postmenopausal women with advanced receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25(31): 4961-4966.

176. Goss PE. Phase III randomized study of exemestane with or without celecoxib in postmenopausal women at increased risk of developing breast cancer. Physician Data Query (PDQ) 2004.

177. Goss PE, Bondarenko IN, Manikhas GN, Pendergrass KB, Miller WH, Blanchett D et al. Phase 3 study of atamestane + toremifene vs. letrozole in advanced breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(18 Suppl): Abstract LBA525.

178. Gradishar W, Wroblewski S, Huang Y, Harvey C, Franklin N, Johnston S. ALTERNATIVE (EGF114299): a study of lapatinib, trastuzumab, and endocrine therapy in patients who received neo-/adjuvant trastuzumab (IV) and endocrine therapy. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract OT1-1-09.

179. Gradishar WJ, Kahan Z, Tsang J, Timcheva C, Tjulandin S, Cardoso F et al. ALTERNATIVE (EGF114299): a study of lapatinib, trastuzumab, and endocrine therapy in patients who received neo-/adjuvant trastuzumab (IV) and endocrine therapy. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): Abstract TPS661.

180. Greenberg J, Stemmer SM, Bernstein-Molho R, Pelles-Avraham S, Stephansky I, Inbar MJ et al. The protective effect of zoledronic acid on bone loss in postmenopausal women with early breast cancer treated with sequential tamoxifen and letrozole: 36-month follow-up. J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): Abstract e11111.

181. Greenspan S, Perera S, Vujevich K, Van Londen G, Brufsky A, Lembersky B et al. Prevention of bone loss in breast cancer survivors on aromatase inhibitors: results of the REBBeCA II trial. J Bone Miner Res 2013; 28(Suppl s1): Abstract 1050.

182. Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky BC, Bhattacharya R, Vujevich KT, Perera S et al. Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Clin Oncol 2008; 26(16): 2644-2652.

183. Greenspan SL, Vujevich KT, Brufsky A, Lembersky BC, Van Londen GJ, Jankowitz RC et al. Prevention of bone loss with risedronate in breast cancer survivors: a randomized, controlled clinical trial. Osteoporos Int 2015; 26(6): 1857-1864.

184. Guarneri V, Frassoldati A, Generali DG, Bottini A, Cagossi K, Bisagni G et al. Preoperative letrozole plus lapatinib/placebo for HR+/HER2 negative operable breast cancer: biomarker analyses of the randomized phase II LET-LOB study. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): Abstract 530.

185. Guarneri V, Generali DG, Frassoldati A, Artioli F, Boni C, Cavanna L et al. Double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized, phase IIb neoadjuvant study of letrozole-lapatinib in postmenopausal hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, operable breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32(10): 1050-1057.

186. Hadji P, Blettner M, Harbeck N, Jackisch C, Luck HJ, Windemuth-Kieselbach C et al. The Patient's Anastrozole Compliance to Therapy (PACT) Program: a randomized, in-practice study on the impact of a standardized information program on persistence and compliance to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early breast cancer. Ann Oncol 2013; 24(6): 1505-1512.

187. Hadji P, Harbeck N, Jackisch C, Luck HJ, Soling U, Stickeler E et al. First results from the Patient's Anastrozole Compliance to Therapy Program (PACT) evaluating the influence of a standardized information service on compliance in postmenopausal women with early breast cancer (EBC). Arch Gynecol Obstet 2010; 282(1 Suppl): S242.

188. Hadji P, Tesch H, Fasching PA, Lueftner DI, Janni W, Lux MP et al. 4EVER: Does mTOR inhibition have a major clinical impact on bone health in postmenopausal women with hormone receptor positive (HR+) locally advanced breast cancer treated with everolimus (EVE) in combination with exemestane (EXE)? Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract P6-06-32.

189. Harbeck N, Blettner M, Hadji P, Jackisch C, Luck HJ, Windemuth-Kieselbach C et al. Patient's Anastrozole Compliance to Therapy (PACT) Program: baseline data and patient characteristics from a population-based, randomized study evaluating compliance to aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. Breast Care (Basel) 2013; 8(2): 110-120.

190. Harbeck N, Hadji P, Jackisch C, Landthaler M, Heilmann V, Baier B et al. First results from the Patient's Anastrozole Compliance to Therapy (PACT) program evaluating the influence of a standardized information service on compliance in postmenopausal women with early breast cancer (EBC). J Clin Oncol 2010; 28(15 Suppl): Abstract 523.

191. Hart LL, Baselga J, Rugo HS, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA et al. Effects of everolimus (EVE) on disease progression in bone and bone markers (BMs) in patients (pts) with bone metastases (mets). J Clin Oncol 2012; 30(27 Suppl): Abstract 102.

192. Harvell DME, Richer JK, Singh M, Spoelstra N, Finlayson C, Borges VF et al. Estrogen regulated gene expression in response to neoadjuvant endocrine therapy of breast cancers: tamoxifen agonist effects dominate in the presence of an aromatase inhibitor. Breast Cancer Res Treat 2008; 112(3): 489-501.

193. Harvell DME, Spoelstra NS, Singh M, McManaman JL, Finlayson C, Phang T et al. Molecular signatures of neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer: characteristics of response or intrinsic resistance. Breast Cancer Res Treat 2008; 112(3): 475-488.

194. Hellriegel M, Mueller M, Reimer T, Baerens DT, Von Der Assen A, Hackmann J et al. The Expand study: effect of zoledronic acid on prevention of bone loss, during extended adjuvant therapy with letrozole in postmenopausal women with primary hormone receptor positive breast cancer compared to letrozole alone. Eur J Cancer 2011; 47(Suppl 1): S390.

195. Henry NL, Unger JM, Schott A, Hansen L, Lew D, Wade JL et al. A randomized placebo-controlled phase III study of duloxetine for treatment of aromatase inhibitor (AI)-associated musculoskeletal symptoms in women with early-stage breast cancer: SWOG S1202. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract TPS9662.

196. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Dakhil SR, Awad D, Greenlee H et al. Omega-3 fatty acids for aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms in women with early-stage breast cancer (SWOG S0927). J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract 9532.

197. Higgins MJ, Doyle C, Paepke S, Azaro A, Martin M, Semiglazov V et al. A randomized, double-blind phase II trial of exemestane plus MM-121 (a monoclonal antibody targeting ErbB3) or placebo in postmenopausal women with locally advanced or metastatic ER+/PR+, HER2-negative breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract 587.

198. Hilfrich J. Endocrine therapy with 'Arimidex' for patients with metastatic breast cancer [Abstract]. In: 2nd Congress of the European Society of Gynecology; 30.10.-01.11.1997; Göttingen, Deutschland. 1997. S. 11-12.

199. Hines SL, Mincey B, Dentchev T, Sloan JA, Perez EA, Johnson DB et al. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. Breast Cancer Res Treat 2009; 117(3): 603-609.

200. Hojo T, Kinoshita T, Imoto S, Shimizu C, Isaka H, Ito H et al. Use of the neo-adjuvant exemestane in post-menopausal estrogen receptor-positive breast cancer: a randomized phase II trial (PTEX46) to investigate the optimal duration of preoperative endocrine therapy. Breast 2013; 22(3): 263-267.

201. Hortobagyi GN, Noguchi S, Neven P, Puttawibul P, Heng D, Brechenmacher T et al. Everolimus plus exemestane in patients with advanced invasive lobular carcinoma: efficacy and safety results from BOLERO-2. J Clin Oncol 2014; 32(26 Suppl 1): Abstract 152.

202. Hortobagyi GN, Piccart M, Rugo H, Burris H, Campone M, Noguchi S et al. Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer: updated results of the BOLERO-2 phase III trial. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract S3-7.

203. Howell A, Buzdar AU, Jonat W, Jones S, Blomqvist C, Vogel C et al. 'Arimidex' (anastrozole): an overview of the efficacy and tolerability of 'arimidex' compared with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer. Eur J Surg Oncol 1996; 22(4): 428.

204. Howell A, Robertson J. Sensitivity to endocrine therapy is maintained in both fulvestrant- and tamoxifen-treated postmenopausal women with advanced breast cancer. Ann Oncol 2002; 13(Suppl 5): 48.

205. Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol 2002; 20(16): 3396-3403.

206. Howell A, Robertson JFR, Vergote I, Mauriac L, Kleeberg UR, Quaresma Albano J et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast cancer: survival analysis from a phase III trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: Abstract 178.

207. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, Petruzelka L, Wallwiener D, Thomssen C et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer: results of the eLEcTRA trial. Breast 2012; 21(1): 27-33.

208. Hutchins Wiese HL, Picho K, Watkins BA, Li Y, Tannenbaum S, Claffey K et al. High-dose eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation reduces bone resorption in postmenopausal breast cancer survivors on aromatase inhibitors: a pilot study. Nutr Cancer 2014; 66(1): 68-76.

209. Ibrahim NK, Yariz KO, Bondarenko I, Manikhas A, Semiglazov V, Alyasova A et al. Randomized phase II trial of letrozole plus anti-MUC1 antibody AS1402 in hormone receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 2011; 17(21): 6822-6830.

210. Ignatiadou E. Adding fulvestrant to anastrozole prolongs survival in breast cancer. Gastric and Breast Cancer 2012; 11(4): 211-215.

211. Ingle JN, Johnson PA, Suman VJ, Gerstner JB, Mailliard JA, Camoriano JK et al. A randomized phase II trial of two dosage levels of letrozole as third-line hormonal therapy for women with metastatic breast carcinoma. Cancer 1997; 80(2): 218-224.

212. Irwin M, Cartmel B, Gross C, Li F, Yao X, Fiellin M et al. Effect of exercise on weight, body fat, and serum inflammatory biomarkers in breast cancer survivors with aromatase inhibitor arthralgias: the hormones and physical exercise (HOPE) study. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract 9536.

213. Ito Y, Masuda N, Iwata H, Mukai H, Horiguchi J, Tokuda Y et al. Bolero-2: a randomized phase III study of everolimus in combination with exemestane; results of the Japanese subgroup analysis. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 11): xi18.

214. Ito Y, Masuda N, Iwata H, Mukai H, Horiguchi J, Tokuda Y et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with estrogen-receptor-positive advanced breast cancer: Japanese subgroup analysis of BOLERO -2 [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2015; 42(1): 67-75.

215. Ito Y, Noguchi S, Deleu I, Baselga J, Hortobagyi GN, Bachelot TD et al. Incidence, management, and resolution of noninfectious pneumonitis in BOLERO-2. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): Abstract 561.

216. Iwase H, Yamamoto Y, Ishikawa T, Hozumi Y, Ikeda M, Iwata H et al. Phase II randomized trial of toremifene 120 mg compared with exemestane 25 mg after prior nonsteroidal aromatase inhibitor in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2012; 30(27 Suppl): Abstract 105.

217. Iwata H. Neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer: a new concept. Breast Cancer 2011; 18(2): 92-97.

218. Iwata H, Ohtani S, Fujisawa T, Taira N, Masuda N, Kashiwaba M et al. N-SAS BC06: a phase III study of adjuvant endocrine therapy with or without chemotherapy for postmenopausal breast cancer patients who responded to neoadjuvant letrozole (LET): the New Primary Endocrine-Therapy Origination Study (NEOS). J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): Abstract TPS654.

219. Iwata H, Yamaguchi T, Masuda N, Toyama T, Kashiwaba M, Yamamoto Y et al. An interim efficacy analysis of neoadjuvant letrozole in the new primary endocrine-therapy origination study (NEOS/N-SAS BC06): a randomized study of adjuvant endocrine therapy with or without chemotherapy for postmenopausal breast cancer patients who responded to neoadjuvant letrozole. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract P3-15-01.

220. Jackisch C, Harbeck N, Blettner M, Hadji P, Luck H, Schmidt DC et al. First data from the the Patient's Anastrozole Compliance to Therapy Programme evaluating the influence of a standardized information service on compliance in postmenopausal women with early breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl): Abstract e11592.

221. Jackisch CH, Harbeck N, Blettner M, Hadji P, Luck HJ, Schmitt DC et al. The patient's anastrozole compliance to therapy programme (PACT): evaluating the influence of a standardized information service on compliance in postmenopausal women with early breast cancer. European Journal of Cancer Supplements 2009; 7(2-3): 271.

222. Jacobsen P, Muchnick S, Marcus S, Amheiser P, Reiersen P, Gonzalez B et al. Yoga for management of aromatase inhibitor-associated joint pain in women with breast cancer: a pilot study. Psycho oncology 2014; 23(Suppl 3): 234.

223. Johnston S, Arteaga C. Lapatinib (Tykerb) plus letrozole (Femara) or letrozole alone for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. P T 2009; 34(2): 102.

224. Johnston S, Kilburn LS, Ellis P, Cameron D, Dodwell D, Howell A et al. Fulvestrant alone or with concomitant anastrozole vs exemestane following progression on non-steroidal aromatase inhibitor-first results of the SoFEa Trial (CRUKE/03/021 & CRUK/09/007) (ISRCTN44195747). Eur J Cancer 2012; 48(Suppl 3): S2.

225. Johnston S, Leigh M, Florance A, Wroblewski S, Gradishar W. EGF114299: safety and efficacy of an aromatase inhibitor (AI) in combination with lapatinib (L), Trastuzumab (T) or both for the treatment of hormone receptor-positive (HR+), HER2+ metastatic breast cancer (MBC). Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract OT1-02-03.

226. Johnston S, O'Rourke L, Wang W, Pegram M, Press MF, Maltzman J. Baseline serum extracellular domain HER2 expression in hormone receptorpositive metastatic breast cancer: correlation with known tissue HER2 status. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 3147.

227. Johnston S, O'Rourke L, Wang W, Pegram M, Press MF, Maltzman J. Correlation of tumor burden, liver and bone metastasis with serum extracellular domain HER2 expression in front-line metastatic breast cancer. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 3146.

228. Johnston S, Pippen J Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27(33): 5538-5546.

229. Johnston S, Wroblewski S, Huang Y, Harvey C, Nagi F, Franklin N et al. Alternative: safety and efficacy of lapatinib (l), trastuzumab (T), or both in combination with an aromatase inhibitor (AI) for the treatment of hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 positive (HER2+) metastatic breast cancer. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract OT1-1-04.

230. Johnston SR. BOLERO-2: will this change practice in advanced breast cancer? Breast Cancer Res 2012; 14(3): 311.

231. Johnston SRD, Basik M, Hegg R, Lausoontornsiri W, Grzeda L, Clemons M et al. Phase II randomized study of the EGFR, HER2, HER3 signaling inhibitor AZD8931 in combination with anastrozole (A) in women with endocrine therapy (ET) naive advanced breast cancer (MINT). J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): Abstract 531.

232. Johnston SRD, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L et al. Correction: "Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial" (Lancet Oncol 2013; 14(10): 989-98). Lancet Oncol 2013; 14(10): e391.

233. Johnston SRD, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2013; 14(10): 989-998.

234. Johnston SRD, Semiglazov VF, Manikhas GM, Spaeth D, Romieu G, Dodwell DJ et al. A phase II, randomized, blinded study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib combined with letrozole in the treatment of advanced breast cancer after antiestrogen therapy. Breast Cancer Res Treat 2008; 110(2): 327-335.

235. Jonat W. Clinical overview of anastrozole: a new selective oral aromatase inhibitor. Oncology 1997; 54(Suppl 2): 15-18.

236. Jonat W, Buzdar A, Howell A, Jones S, Blomqvist C, Vogel C et al. Two randomized trials establishing efficacy and tolerability of 'Arimidex' (ZD1033) in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer (PABC). Eur J Cancer 1995; 31a(Suppl 5): S76.

237. Jonat W, Howell A, Blomqvist C, Eiermann W, Winblad G, Tyrrell C et al. A randomised trial comparing two doses of the new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer. Eur J Cancer 1996; 32(3): 404-412.

238. Jonat W, Howell A, Blomqvist CP, Eiermann W, Winblad G, Tyrrell CJ et al. A randomized trial of the new specific aromatase inhibitor 'Arimidex' (anastrozole) versus megestrol acetate (MA) in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC). Breast 1995; 4(3): 227-228.

239. Jonat W, Howell A, Blomqvist CP, Eirman W, Fornander T, Tyrrell CJ et al. A randomized trial of the new specific aromatase inhibitor 'Arimidex' versus megestrol acetate (MA) in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC). Proc Am Soc Clin Oncol 1995; 14: Abstract 130.

240. Jones S. Fulvestrant ('Faslodex') versus anastrozole ('Arimidex') for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women: safety update on the combined analysis of two multicenter trials. Breast Cancer Res Treat 2001; 69(3): 290.

241. Kasprowicz N, Gebert M, Salmen J, Hepp P, Muth M, Janni W. Evaluation of RAD001 (everolimus) in the setting of resistance to letrozole or anastrozole in postmenopausal ER-positive breast cancer patients: BOLERO-2 trial. Arch Gynecol Obstet 2010; 282(1 Suppl): S126.

242. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol 2009; 27(33): 5529-5537.

243. Kaufman PA. AMG 479 in combination with exemestane or fulvestrant in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. Community Oncol 2008; 5(10 Suppl C): 1-4.

244. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Cervek J et al. Exemestane improves survival compared with megoestrol 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): S86-S87.

245. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Cervek J et al. Survival advantage of exemestane (EXE, Aromasin) over megestrol acetate (MA) in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC) refractory to tamoxifen (TAM): results of a phase III randomized double-blind study. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: Abstract 412.

246. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. J Clin Oncol 2000; 18(7): 1399-1411.

247. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N et al. Exemestane improves survival in metastatic breast cancer: results of a phase III randomized study. Clin Breast Cancer 2000; 1(Suppl 1): S15-S18.

248. Khan QJ, Kimler BF, Reddy PS, Sharma P, Klemp JR, Fabian CJ. Randomized trial of vitamin D3 to prevent worsening of musculoskeletal symptoms and fatigue in women with breast cancer starting adjuvant letrozole: the VITAL trial. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): Abstract 9000.

249. Kim J, Lim W, Kim EK, Kim MK, Paik NS, Jeong SS et al. Phase II randomized trial of neoadjuvant metformin plus letrozole versus placebo plus letrozole for estrogen receptor positive postmenopausal breast cancer (METEOR). BMC Cancer 2014; 14: 170.

250. Kimijima I, Tominaga T, Nomizu T, Nomura Y, Takashima S, Koyama H et al. CGS20267 (Letrozole), a new aromatase inhibitor: late phase II study in postmenopausal women with advanced or recurrent breast cancer (no. 2); evaluation of efficacy and safety at the recommended clinical dose CGS20267 Study Group [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2002; 29(5): 741-749.

251. Kleeberg UR, Dowsett M, Carrion RP, Dodwell DJ, Vorobiof DA, Aparicio LA et al. A randomised comparison of oestrogen suppression with anastrozole and formestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer. Oncology 1997; 54(Suppl 2): 19-22.

252. Klein P, McCulloch W, Ordentlich P, Cruickshank S, Rees M, Yardley DA. Characterization of the overall survival benefit in ENCORE 301, a randomized, placebo-controlled phase II study of exemestane with and without entinostat in ER+ postmenopausal women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2012; 30(27 Suppl): Abstract 128.

253. Klein P, Ordentlich P, McCulloch W, Cruickshank S, Rees M, Yardley DA. Characterization of the overall survival benefit in ENCORE 301, a randomized placebo-controlled phase II study of exemestane with and without entinostat in ER+ postmenopausal women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): Abstract 567.

254. Kourlaba G, Rapti V, Alexopoulos A, Relakis J, Koumakis G, Chatzikou M et al. Economic evaluation of everolimus plus exemestane versus bevacizumab plus paclitaxel and bevacizumab plus capecitabine for the management of postmenopausal women with ER+ breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract e17638.

255. Langer B. Phase II/III randomized study of anastrozole with or without trastuzumab (Herceptin) in postmenopausal women with hormone-receptor positive HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Physician Data Query (PDQ) 2001.

256. Lee SA, Hwang SH, Ahn SG, Lee HM, Jeong J, Lee HD. Effects of zoledronic acid on bone mineral density during aromatase inhibitor treatment of Korean postmenopausal breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2011; 130(3): 863-870.

257. Leonard R, Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, Panasci L, Bellmut J et al. Double blind trial showing a dose-effect and superiority of 2.5 mg letrozole over megestrol acetate (MA) in postmenopausal (PMP) women with advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1996; 41(3): 220-220.

258. Lester J, Dodwell D, Purohit OP, Gutcher SA, Ellis SP, Thorpe R et al. Use of monthly oral ibandronate to prevent anastrozole-induced bone loss during adjuvant treatment for breast cancer: two-year results from the ARIBON study. J Clin Oncol 2008; 26(15 Suppl): Abstract 554.

259. Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, Gutcher SA, Ellis SP, Thorpe R et al. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. Clin Cancer Res 2008; 14(19): 6336-6342.

260. Li YQ, Sun H, Xue D, Xu YC, Li ZD, Wang W et al. Prevention and treatment of aromatase inhibitor-associated bone loss by shugan jiangu recipe in postmenopausal women with breast cancer: a clinical study [Chinesisch]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 2014; 34(9): 1064-1068.

261. Liu P, Yang DQ, Xie F, Zhou B, Liu M. Effect of calcitonin on anastrozole-induced bone pain during aromatase inhibitor therapy for breast cancer. Genet Mol Res 2014; 13(3): 5285-5291.

262. Llombart A, Frassoldati A, Paija O, Sleeboom HP, Jerusalem G, Mebis J et al. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST Trial. Clin Breast Cancer 2012; 12(1): 40-48.

263. Llombart A, Ravaioli A, Strauss L, Sy O, Abrahao F, Geese WJ et al. Randomized phase II study of dasatinib vs placebo in addition to exemestane in advanced ER/PR-positive breast cancer [BMS CA180-261 study]. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract PD01-02.

264. Loibl S, De la Haba JR, Von Minckwitz G, Morales S, Crespo C, Anton A et al. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the GEICAM/GBG LEA study; safety analysis. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 9): ix118.

265. Loibl SL, De la Haba RH, Von Minckwitz GVM, Morales S, Crespo C, Anton A et al. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: final analysis LEA study. Eur J Cancer 2013; 49(Suppl 2): S399.

266. Lonning PE, Geisler JL, King N, Lundgren S, Ottestad L, Kormeset P et al. Influence of 'arimidex' (amastrozole), a non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma estrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1996; 37(Suppl): 72-72.

267. Lu BD, Blum JL, Cortes J, Rugo HS, Swanton C, Eaton L et al. A phase 2 study of ridaforolimus (RIDA) and dalotuzumab (DALO) in estrogen receptor positive (ER+) breast cancer. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract OT3-01-16.

268. Luftner D. Endocrine therapy of HER-2/neu negative metastatic breast cancer-revising the bookshelf. Onkologie 2012; 35(Suppl 6): 38-39.

269. Lux P, Fasching P, Schulz-Wendtland R, Muth M, Beckmann MW. FEMZONE: a randomized phase II trial evaluating the efficacy of a 6 months preoperative treatment with letrozole with or without zoledronic acid in patients with hormonereceptor positive breast cancer. Onkologie 2010; 33(6): 56.

270. Malorni L, Sanna G, Pestrin M, Siclari O, Biganzoli L, Biagioni C et al. Phase 2 study of palbociclib (CDK 4/6 inhibitor) for ER positive, HER2-negative post-menopausal advanced breast cancer patients recurring after hormonal therapy (to reverse endocrine resistance-TREnd trial). Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract OT2-6-01.

271. Mao JJ, Farrar JT, Bruner D, Zee J, Bowman M, Seluzicki C et al. Electroacupuncture for fatigue, sleep, and psychological distress in breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia: a randomized trial. Cancer 2014; 120(23): 3744-3751.

272. Mariani G, Burdaeva O, Roman L, Staroslawska E, Udovitsa D, Driol P et al. A double-blind, randomized phase IIb study evaluating the efficacy and safety of sorafenib (SOR) compared to placebo (PL) when administered in combination with docetaxel and/or letrozole in patients with Metastatic Breast Cancer (MBC): FM-B07-01 trial. Eur J Cancer 2011; 47(Suppl 2): 10.

273. Markopoulos C, Dafni U, Misitzis J, Zobolas V, Tzoracoleftherakis E, Koukouras D et al. Extended adjuvant hormonal therapy with exemestane has no detrimental effect on the lipid profile of postmenopausal breast cancer patients: final results of the ATENA lipid substudy. Breast Cancer Res 2009; 11(3): R35.

274. Markopoulos C, Neven P, Tanner M, Marty M, Kreienberg R, Atkins L et al. Does patient education work in breast cancer? Final results from the global CARIATIDE study. Future Oncol 2015; 11(2): 205-217.

275. Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E, Polychronis A, Venizelos B, Dafni U, Xepapadakis G et al. Management of anastrozole-induced bone loss in breast cancer patients with oral risedronate: results from the ARBI prospective clinical trial. Breast Cancer Res 2010; 12(2): R24.

276. Markopoulos C, Tzorakoleftherakis E, Polychronis A, Venizelos V, Xepapadakis G, Kalogerakos K et al. Management of bone loss in breast cancer patients: 24-month results from the ARBI trial of anastrozole with risedronate. J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl): Abstract 552.

277. Marshall McKenna R, Morrison A, Armstrong A, Hutchison C, McCartney E, Hewitt C et al. Does a cooling 'pillow topper' reduce hot flushes and sleep disturbance in women receiving adjuvant endocrine therapy for breast cancer? Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S90.

278. Martin M, Loibl S, Von Minckwitz G, Morales S, Crespo C, Anton A et al. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: first efficacy results from the LEA study. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract S1-7.

279. Martine JPG, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Rugo HS, Gnant M et al. Everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer: updated results of the BOLERO-2 phase III trial. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): Abstract 559.

280. Martinetti A, Zilembo N, Ferrari L, Massimini G, Polli A, La Torre I et al. Bone turnover markers and insulin-like growth factor components in metastatic breast cancer: results from a randomised trial of exemestane vs megestrol acetate. Anticancer Res 2003; 23(4): 3485-3491.

281. Marty M, Gershanovich M, Campos D, Romieu G, Lurie H, Bonaventura T et al. Letrozole, a new potent, selective aromatase inhibitor superior to aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer previously treated with anti-estrogens. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16: Abstract 544.

282. Massarweh S, Tham YL, Huang J, Sexton K, Weiss H, Tsimelzon A et al. A phase II neoadjuvant trial of anastrozole, fulvestrant, and gefitinib in patients with newly diagnosed estrogen receptor positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011; 129(3): 819-827.

283. Mauriac L, Cameron D, Dirix L, Blot E, Piccart M, Marreaud S et al. Results of randomized phase II trial combining Iressa (Gefitinib) and Arimidex in women with advanced breast cancer (ABC): EORTC protocol 10021. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 6133.

284. Mauriac L, Romieu G, Bines J. Activity of fulvestrant versus exemestane in advanced breast cancer patients with or without visceral metastases: data from the EFECT trial. Breast Cancer Res Treat 2009; 117(1): 69-75.

285. Mayer IA, Abramson VG, Isakoff SJ, Forero A, Balko JM, Kuba MG et al. Stand up to cancer phase Ib study of pan-phosphoinositide-3-kinase inhibitor buparlisib with letrozole in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32(12): 1202-1209.

286. Mayer IA, Fasching PA, Gnant M, Campone M, Blumenstein L, Dutta A et al. Phase II, randomized, placebo-controlled study of BYL719 or buparlisib (BKM120) with letrozole for neoadjuvant treatment of postmenopausal women with HR+/HER2-, PIK3CA mutant or wild-type, breast cancer (BC). J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract TPS655.

287. McCormack P, Sapunar F. Pharmacokinetic profile of the fulvestrant loading dose regimen in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer. Clin Breast Cancer 2008; 8(4): 347-351.

288. Mehta R. Phase III randomized study of anastrozole with or without fulvestrant as first-line therapy in postmenopausal women with metastatic breast cancer. Physician Data Query (PDQ) 2004.

289. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg T, Dakhil SR, Tirumali NR et al. A phase III randomized trial of anastrozole versus anastrozole and fulvestrant as first-line therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer: SWOG S0226. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract S1-1.

290. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012; 367(5): 435-444.

291. Messori A, Cattel F, Trippoli S, Vaiani M. Survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of randomized studies comparing oral aromatase inhibitors versus megestrol. Anticancer Drugs 2000; 11(9): 701-706.

292. Miller WR, Stuart M, Sahmoud T, Dixon JM. Anastrozole ('Arimidex') blocks oestrogen synthesis both peripherally and within the breast in postmenopausal women with large operable breast cancer. Br J Cancer 2002; 87(9): 950-955.

293. Mincey B. Phase III randomized study of immediate versus delayed zoledronate for prevention of bone loss in postmenopausal women with stage I-IIIA breast cancer initiating letrozole after prior treatment with tamoxifen. Physician Data Query (PDQ) 2005.

294. Mincey BA, Dentchev T, Sloan JA, Hines SL, Hines SL, Perez EA et al. N03CC: a randomized, controlled, open-label trial of upfront vs. delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal (PM) women with primary breast cancer (PBC) starting letrozole after tamoxifen. J Clin Oncol 2008; 26(15 Suppl): Abstract 564.

295. Mitsuyama S, Yanagida Y, Doihara H, Komaki K, Kusama M, Ikeda T et al. A multi-center study of the effects of toremifene (TOR) and anastrozole (ANA) on serum lipids and bone metabolism in postmenopausal patients with estrogen receptor (ER) positive breast cancer: interim report. J Clin Oncol 2006; 24(18 Suppl): Abstract 645.

296. Moy B, Lebrun F, Bellet M, Chow L, Lang I, Xu B et al. Bosutinib and exemestane (EXE) versus EXE alone in postmenopausal (postm) women with hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): Abstract 631.

297. Moyo VM, Higgins MJ, Aravelo-Araujo R, Iannotti N, Charu V, Dhindsa N et al. A randomized, double-blind phase II trial of exemestane with or without MM-121 in postmenopausal women with locally advanced or metastatic estrogen receptor-positive (ER+) and/or progesterone receptor-positive (PR+), HER2-negative breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): Abstract TPS112.

298. Munster PN, Hamilton EP, Estevez LG, De Boer RH, Mayer IA, Campone M et al. Ph IB study of LEE011 and BYL719 in combination with letrozole in ER+, HER2-breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32(26 Suppl 1): Abstract 143.

299. National Horizon Scanning Centre. Everolimus (Afinitor) in combination with exemestane for oestrogen receptor-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer [online]. 04.2011 [Zugriff: 06.06.2014]. URL: http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/1552/2011.eabcb48a.EverolimusAfinitor_BreastCancer.pdf.

300. Neven P, Markopoulos C, Tanner M, Marty M, Kreienberg R, Atkins L et al. The impact of educational materials on compliance and persistence rates with adjuvant aromatase inhibitor treatment: first-year results from the compliance of aromatase inhibitors assessment in daily practice through educational approach (CARIATIDE) study. Breast 2014; 23(4): 393-399.

301. Neven P, Poppe A, Berteloot P, Wolter P, Wildiers H. Adverse events with everolimus in BOLERO-2. Ann Oncol 2014; 25(9): 1861.

302. Niravath PA, Hilsenbeck S, Wang T, Rimawi M. A randomized, controlled trial of high dose vs. standard dose vitamin D for aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors. Cancer Res 2014; 74(19 Suppl 1): Abstract CT319.

303. Noguchi S, Masuda N, Ito Y, Iwata H, Mukai H, Horiguchi J et al. BOLERO-2: everolimus with exemestane versus exemestane alone in Asian patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): Abstract 540.

304. Noguchi S, Masuda N, Iwata H, Mukai H, Horiguchi J, Puttawibul P et al. Efficacy of everolimus with exemestane versus exemestane alone in Asian patients with HER2-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. Breast Cancer 2014; 21(6): 703-714.

305. Nomura Y, Koyama H, Ohashi Y, Watanabe H. Clinical dosage determination of a new aromatase inhibitor, anastrozole, in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer. Clin Drug Investig 2000; 20(5): 357-369.

306. Nomura Y, Tominaga T, Enomoto K, Aoyama H, Nakamura Y, Abe R et al. CGS 20267 (Letrozole), a new aromatase inhibitor: early phase II study for postmenopausal women with advanced breast cancer [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2002; 29(4): 551-562.

307. Novoa Vargas A, Font Lopez KC, Amador DD. Letrozole vs. tamoxifen as neoadjuvant therapy for postmenopausal patients with hormone-dependent locally-advanced breast cancer [Spanisch]. Ginecol Obstet Mex 2011; 79(9): 553-557.

308. Ohtani S, Taira N, Kihara K, Hasegawa Y, Sakai T, Iwase T et al. Analysis of health-related quality of life during neoadjuvant endocrine therapy with letrozole in postmenopausal breast cancer patients: N-SAS BC06 trial. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): Abstract 6588.

309. O'Rourke L, Pegram M, Press M, Pippen J, Pivot X, Gomez H et al. First-line lapatinib combined with letrozole versus letrozole alone for hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC): subgroup analyses of borderline FISH+, IHC 2+, HER2 unknown (UNK), and treatment-naive (TN) populations from EGF30008. J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl): Abstract 1062.

310. Osborne CK. A double-blind randomized trial comparing the efficacy and tolerability of Faslodex (fulvestrant) with Arimidex (anastrozole) in post-menopausal (PM) women with advanced breast cancer (ABC). Breast Cancer Res Treat 2000; 64(1): 27.

311. O'Shaughnessy J, Campone M, Brain E, Neven P, Hayes DF, Bondarenko I et al. Randomized phase 2 study of abiraterone acetate (AA) with or without exemestane (E) in postmenopausal patients (pts) with estrogen receptor-positive (ER+) metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract 519.

312. O'Shaughnessy J, Yu MK, Kearney J, Larsen JS, Molina A, Johnston SRD. Randomized phase II open-label study of abiraterone acetate (AA) plus low-dose prednisone (P) with or without exemestane (E) in postmenopausal women with ER+ metastatic breast cancer (MBC) progressing after letrozole or anastrozole therapy. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): Abstract TPS666.

313. Overmoyer BA. Phase II randomized study of letrozole with or without CCI-779 in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. Physician Data Query (PDQ) 2003.

314. Park IH, Lee YS, Lee KS, Kim SY, Hong SH, Jeong J et al. Single nucleotide polymorphisms of CYP19A1 predict clinical outcomes and adverse events associated with letrozole in patients with metastatic breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2011; 68(5): 1263-1271.

315. Paul D, Vukelja SJ, Holmes FA, Blum J, McIntyre KJ, Kumar AR et al. Letrozole plus dasatinib improves progression-free survival (PFS) in hormone receptor-positive, HER2-negative postmenopausal metastatic breast cancer (MBC) patients receiving first-line aromatase inhibitor (AI) therapy. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract S3-07.

316. Peng N, Zhang Y, Ma C, Yu MW, Yang GW, Fu Q et al. Effects of the traditional Chinese medicine Yi Shen Jian Gu granules on aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms: a study protocol for a multicenter, randomized, controlled clinical trial. Trials 2014; 15: 171.

317. Perez AT. Safety of everolimus in estrogen receptor-positive advanced breast cancer. J Clin Oncol 2012; 30(27 Suppl): Abstract 103.

318. Perez AT. Incidence, management, and resolution of stomatitis and noninfectious pneumonitis in BOLERO-2. J Clin Oncol 2013; 31(26 Suppl): Abstract 159.

319. Perez AT, Rugo HS, Baselga J, Hart L, Pritchard KI, Arena FP et al. Clinical management and resolution of stomatitis in BOLERO-2. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): Abstract 558.

320. Piccart GM. Phase II randomized study of anastrozole with or without gefitinib in postmenopausal women with metastatic or locally recurrent breast cancer. Physician Data Query (PDQ) 2003.

321. Piccart M, Baselga J, Noguchi S, Burris H, Gnant M, Hortobagyi G et al. Final progression-free survival analysis of BOLERO-2: a phase III trial of everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract P6-04-02.

322. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y 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. Ann Oncol 2014; 25(12): 2357-2362.

323. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Noguchi S, Rugo H et al. Everolimus plus exemestane for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (BC): overall survival results from BOLERO-2. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 3): S1.

324. Piccart M, Rugo H, Chen D, Campone M, Burris IHA, Taran T et al. Assessment of genetic alterations in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer from the BOLERO-2 trial by next-generation sequencing. Ann Oncol 2013; 24(Suppl 3): iii25-iii26.

325. Pivot X, Maltzman J, O'Rourke L, Florance A, Johnston S. Lapatinib plus letrozole vs. letrozole alone in patients (pts) with endocrine sensitive, HER2+, previously untreated metastatic breast cancer (MBC) with multiple (>3sites) or liver metastases. European Journal of Cancer Supplements 2009; 7(2-3): 283-284.

326. Platek GT, Koehler M, Gagnon R, O'Rourke L, Maltzman JD, Press M et al. Relevance of serum HER2 extracellular domain (sECD) in EGF30008, a study of letrozole ± lapatinib in patients (pts) with hormone-receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl): Abstract 1019.

327. Platek GT, Koehler M, Gagnon R, O'Rourke L, Maltzman JD, Press M et al. Relevance of serum HER2 extracellular domain (sECD) in EGF30008, a study of letrozole +/- lapatinib in patients (pts) with hormone-receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl): Abstract 1019.

328. Polychronis A, Sinnett HD, Hadjiminas D, Singhal H, Mansi JL, Ali S et al. Anti-proliferative and molecular effects of neoadjuvant (pre-operative) gefitinib alone or in combination with anastrozole in epidermal growth factor receptor (EGFR) positive, estrogen receptor alpha (ERa) positive patients with primary breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): Abstract 552.

329. Potter R, Gnant M, Kwasny W, Tausch C, Handl-Zeller L, Pakisch B et al. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68(2): 334-340.

330. Pritchard KI, Burris HA 3rd, Ito Y, Rugo HS, Dakhil S, Hortobagyi GN et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. Clin Breast Cancer 2013; 13(6): 421-432.e8.

331. Pritchard KI, Burris HA, Rugo HS, Gnant M, Baselga J, Martine JPG et al. Safety of everolimus for women over 65 years of age with advanced breast cancer (BC): 12.5-mo follow-up of BOLERO-2. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): Abstract 551.

332. Qiao L, Liang Y, Mira RR, Lu Y, Gu J, Zheng Q. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors and combined chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Exp Med 2014; 7(10): 3333-3343.

333. Rastelli AL, Taylor ME, Gao F, Armamento-Villareal R, Jamalabadi-Majidi S, Napoli N et al. Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Breast Cancer Res Treat 2011; 129(1): 107-116.

334. Rauch ER, Stubbs R, Christos P, Costantini-Ferrando M, Schattman G. A randomized open label clinical trial of fixed vs. titrated dose letrozole for ovarian stimulation in breast cancer patients: an interim analysis. Fertil Steril 2012; 98(3 Suppl): S117.

335. Rhee Y, Song K, Lim SK, Park BW. Efficacy of a combined alendronate and calcitriol agent in Korean postmenopausal women with early breast cancer receiving aromatase inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Osteoporos Int 2010; 21(5 Suppl): S760-S761.

336. Rimawi MF, Poole CJ, Ferrero JM, De la Haba Rodriguez JR, Mitchell L, Pelizon CH et al. Pertuzumab in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in patients with hormone receptor-positive, HER2-positive metastatic breast cancer: a randomized phase II study (PERTAIN). J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): Abstract TPS654.

337. Robertson FR, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M et al. Fulvestrant versus anastrazole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. Women's Oncology Review 2004; 4(2): 137-138.

338. Robertson JF, Ferrero JM, Bourgeois H, Kennecke H, De Boer RH, Jacot W et al. Ganitumab with either exemestane or fulvestrant for postmenopausal women with advanced, hormone-receptor-positive breast cancer: a randomised, controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 2013; 14(3): 228-235.

339. Robertson JF, Howell A, Buzdar A, von Euler M, Lee D. Static disease on anastrozole provides similar benefit as objective response in patients with advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1999; 58(2): 157-162.

340. Robertson JFR, Erikstein B, Osborne KC, Pippen J, Come SE, Parker LM et al. Pharmacokinetic profile of intramuscular fulvestrant in advanced breast cancer. Clin Pharmacokinet 2004; 43(8): 529-538.

341. Robertson JFR, Lee D. Static disease (no change) is an important remission criteria in patients treated with the aromatase inhibitor anastrozole. Breast 1997; 6(4): 226.

342. Robertson JFR, Lee D. Static disease of long duration (>24 weeks) is an important remission criterion in breast cancer patients treated with the aromatase inhibitor Arimidex (anastrozole). Breast Cancer Res Treat 1997; 46(1): 54.

343. Robertson JFR, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M 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): 229-238.

344. Roder J, Roder H, Hunsucker S, Grigorieva J, Ellis C, Florance A et al. Retrospective analysis of study EGF30008 by mass-spectrometry based serum assay (VeriStrat). Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract S1-4.

345. Rosati MS, Di Seri M, Baciarello G, Lo Russo V, Grassi P, Marchetti L et al. Etoricoxib and anastrozole in adjuvant early breast cancer: ETAN trial (phase III). J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): Abstract 553.

346. Rubovszky G, Lang I. BOLERO: another remarkable step in treatment of breast cancer [Ungarisch]. Magy Onkol 2014; 58(2): 128-132.

347. Rugo H, Piccart M, Hortobagyi G, Noguchi S, Gnant M, Campone M et al. Updated results of the bolero-2 phase III trial evaluating everolimus (EVE) for postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC). Ann Oncol 2012; 23(Suppl 2): ii46.

348. Rugo H, Pritchard KI, Gnant M, Noguchi S, Piccart M, Hortobagyi GN et al. Everolimus (EVE) for postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC) refractory to letrozole or anastrozole: long-term efficacy and safety results of the BOLERO-2 trial. Eur J Cancer 2012; 48(Suppl 1): S116.

349. Rugo HS, Beck JT, Baselga J, Noguchi S, Gnant M, Lebrun F et al. BOLERO-2: health-related quality-of-life (HRQoL) in metastatic breast cancer patients treated with everolimus and exemestane versus exemestane. J Clin Oncol 2012; 30(27 Suppl): Abstract 539.

350. Rugo HS, Burris HA, Gnant M, Baselga J, Piccart-Gebhart MJ, Noguchi S et al. Safety of everolimus for women over age 65 with advanced breast cancer (BC): 12.5-month follow-up of BOLERO-2. J Clin Oncol 2012; 30(27 Suppl): Abstract 104.

351. Rugo HS, Campone M, Gnant M, Neven P, Pistilli B, Baselga J et al. BOLERO-2: efficacy and safety of first-line everolimus plus exemestane in advanced breast cancer. J Clin Oncol 2013; 31(26 Suppl): Abstract 157.

352. Rugo HS, Pritchard KI, Gnant M, Noguchi S, Piccart M, Hortobagyi G et al. Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO-2. Ann Oncol 2014; 25(4): 808-815.

353. Rugo HS, Tredan O, Ro J, Morales SM, Musolina A, Afonso N et al. A randomized phase 2 study of the triplet combination of ridaforolimus (RIDA), dalotuzumab (DALO) and exemestane (EX) compared to the ridaforolimus, exemestane doublet in high proliferation, estrogen receptor positive (ER+) advanced breast cancer. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract OT2-6-13.

354. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, Delaloge S, Van 't Veer LJ, Rubio IT et al. Baseline results of the EORTC 10041/MINDACT TRIAL (Microarray in Node 0-3 positive Disease may Avoid ChemoTherapy). Eur J Cancer 2013; 49(Suppl 2): S464-S465.

355. Ryan PD, Neven P, Blackwell KL, Dirix LY, Barrios CH, Miller WH et al. Figitumumab plus exemestane versus exemestane as first-line treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer: a randomized, open-label phase II trial. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract P1-17-01.

356. Ryan PD, Neven P, Dirix LY, Barrios CH, Miller WH, Fenton D et al. Safety of the anti-IGF-1R antibody CP-751,871 in combination with exemestane in patients with advanced breast cancer. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 2136.

357. Safra T, Bernstein Molho R, Stephansky I, Yaal-Hahoshen N, Inbar M, Ackerstein A et al. Effect of zoledronic acid on bone loss in postmenopausal women with early breast cancer treated with sequential tamoxifen and letrozole. J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl): Abstract 599.

358. Safra T, Bernstein R, Stephansky I, Yaal-Hahoshen N, Inbar M, Ackerstein A et al. Zolandronic acid protective effect on bone loss in postmenopausal women switched from tamoxifen to letrozole in the treatment of early breast cancer. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 1153.

359. Safra T, Bernstein-Molho R, Greenberg J, Pelles-Avraham S, Stephansky I, Sarid D et al. The protective effect of zoledronic acid on bone loss in postmenopausal women with early breast cancer treated with sequential tamoxifen and letrozole: a prospective, randomized, phase II trial. Oncology 2011; 81(5-6): 298-305.

360. Schmid P, Possinger K, Bohm R, Chaudri HA, Verbeek A, Grosse Y et al. Body mass index as predictive parameter for response and time to progression (TTP) in advanced breast cancer patients treated with letrozole or megestrol acetate. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: Abstract 398.

361. Schmid P, Turner P, Howlett M. Adjusted indirect comparison analysis demonstrates significant benefit in progression-free survival for fulvestrant 500mg compared to anastrozole in advanced breast cancer. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 9): ix123-ix124.

362. Schmid P, Wischnewsky MB, Possinger K. Self organizing maps and prognosis of advanced breast cancer patients with bone metastases receiving letrozole or MA. Breast Cancer Res Treat 2000; 64(1): 77.

363. Schwartzberg LS, Franco SX, Florance A, O'Rourke L, Maltzman J, Johnston S. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Oncologist 2010; 15(2): 122-129.

364. Scotti V, Meattini I, Cecchini S, De Feo ML, Saieva C, De Luca Cardillo C et al. A single-blind, randomized, placebo-controlled phase II study to evaluate the impact of oral bisphosphonate treatment on bone mineral density in osteopenic women receiving adjuvant aromatase inhibitors: interim analysis of "BONADIUV" trial. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract TPS658.

365. Shapiro AC, Kirstein MN, Robien K, Swenson KK, Nissen MJ, Menk JS et al. Vitamin D3 supplementation, musculoskeletal (MS) symptoms and aromatase inhibitor (AI) pharmacokinetics from the vitamin D3AI study. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract P5-09-18.

366. Sherif BN, Sherrill B, Amonkar M, Wu Y, Maltzman J, O'Rourke L et al. Lapatinib plus letrozole compared with letrozole alone as first-line therapy in hormone receptor positive HER2+ metastatic breast cancer (MBC): a quality-of-life (QOL) analysis. J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl): Abstract 1039.

367. Sherrill B, Amonkar M, Sherif B, Maltzman J, O'Rourke L, Johnston S. A Q-TWiST analysis of lapatinib plus letrozole compared with letrozole alone as first-line therapy in hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC). European Journal of Cancer Supplements 2009; 7(2-3): 275.

368. Sherrill B, Amonkar MM, Sherif B, Maltzman J, O'Rourke L, Johnston S. Quality of life in hormone receptor-positive HER-2+ metastatic breast cancer patients during treatment with letrozole alone or in combination with lapatinib. Oncologist 2010; 15(9): 944-953.

369. Sherrill B, Sherif B, Amonkar MM, Maltzman J, O'Rourke L, Johnston S. Quality-adjusted survival analysis of first-line treatment of hormone-receptor-positive HER2+ metastatic breast cancer with letrozole alone or in combination with lapatinib. Curr Med Res Opin 2011; 27(12): 2245-2252.

370. Silverman P. Phase II randomized study of letrozole with or without tipifarnib in women with locally advanced, locoregionally recurrent, or metastatic breast cancer that has progressed after antiestrogen therapy. Physician Data Query (PDQ) 2003.

371. Sinha D, Bahadur AK, Singh K, Rathi AK. Comparison of neoadjuvant paclitaxel and carboplatin with neoadjuvant letrozole in postmenopausal patients with receptor-positive locally advanced breast cancer (LABC). J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl): Abstract 608.

372. Smith I, Dombernowsky P, Falkson G, Leonard R, Panasci L, Bellmunt J et al. Double-blind trial in postmenopausal (PMP) women with advanced breast cancer (ABC) showing a dose-effect and superiority of 2.5 mg letrozole over megestrol acetate (MA). Eur J Cancer 1996; 32(Suppl 2): 49.

373. Smith IE, Walsh G, Skene A, Llombart A, Mayordomo JI, Detre S et al. A phase II placebo-controlled trial of neoadjuvant anastrozole alone or with gefitinib in early breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25(25): 3816-3822.

374. Stein S. Phase III randomized study of letrozole with or without GW572016 in postmenopausal women with stage IIIB or IV breast cancer. Physician Data Query (PDQ) 2004.

375. Strauss LC, O'Shaughnessy J, Jackson J, Paul D, Wright GL, Rybicki A et al. Three parallel randomized phase II trials of dasatinib plus hormone therapy (HT) in advanced ER+ breast cancer (ER+ ABC). J Clin Oncol 2010; 28(15 Suppl): Abstract TPS133.

376. Tabei T, Ogita M, Hirata K, Satomi S, Kimura M, Abe R et al. Early phase II dose-finding study of exemestane in postmenopausal patients with advanced/recurrent breast cancer [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2002; 29(7): 1199-1209.

377. Taira N, Iwata H, Hasegawa Y, Sakai T, Higaki K, Kihara K et al. Health-related quality of life and psychological distress during neoadjuvant endocrine therapy with letrozole to determine endocrine responsiveness in postmenopausal breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2014; 145(1): 155-164.

378. Taylor M, Lewis L, Vieira J, Ricci JF, Chandiwana D, Saletan S et al. Health outcome gains and costs offset associated with everolimus for the treatment of hormone-receptor-positive (HR<) HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). Value Health 2012; 15(7): A427.

379. Tominaga T. Phase II trial of letrozole (a novel oral nonsteroidal aromatase inhibitor) in postmenopausal patients with advanced or recurrent breast cancer. Eur J Cancer 1995; 31a(Suppl 5): S81.

380. Tominaga T, Adachi I, Sasaki Y, Tabei T, Ikeda T, Takatsuka Y et al. Double-blind randomised trial comparing the non-steroidal aromatase inhibitors letrozole and fadrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer. Ann Oncol 2003; 14(1): 62-70.

381. Torrisi R, Cardillo A, Cancello G, Dellapasqua S, Balduzzi A, Ghisini R et al. Phase II trial of combination of pegylated liposomal doxorubicin, cisplatin, and infusional 5-fluorouracil (CCF) plus trastuzumab as preoperative treatment for locally advanced and inflammatory breast cancer. Clin Breast Cancer 2010; 10(6): 483-488.

382. Torrisi R, Dellapasqua S, Ghisini R, Viale G, Veronesi P, Luini A et al. Preoperative concurrent chemo- and endocrine therapies for women with large operable breast cancer expressing steroid hormone receptors. Breast 2008; 17(6): 654-660.

383. Traina TA, Poggesi I, Robson M, Asnis A, Duncan BA, Heerdt A et al. Pharmacokinetics and tolerability of exemestane in combination with raloxifene in postmenopausal women with a history of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008; 111(2): 377-388.

384. Traina TA, Yardley DA, Patel MR, Schwartzberg LS, Elias A, Gucalp A et al. Phase 1 open-label study evaluating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of enzalutamide alone or combined with an aromatase inhibitor in women with advanced breast cancer. Ann Oncol 2014; 25(Suppl 1): i4.

385. Valero V, Bacus S, Mangalik A, Rabinowitz I, Arena F, Kroener J et al. Molecular marker correlates of clinical outcome in a phase II study of gefitinib or placebo in combination with anastrozole in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 3131.

386. Van Londen GJ, Perera S, Vujevich KT, Sereika SM, Bhattacharya R, Greenspan SL. The effect of risedronate on hip structural geometry in chemotherapy-induced postmenopausal women with or without use of aromatase inhibitors: a 2-year trial. Bone 2010; 46(3): 655-659.

387. Van Poznak C, Hannon R, Clack G, Campone M, Mackey JR, Apffelstaedt J et al. Managing cancer treatment-induced bone loss: 24-month results from the study of anastrozole with the bisphosphonate risedronate (SABRE). Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 1137.

388. Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, Campone M, Apffelstaedt JP, Clack G et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. J Clin Oncol 2010; 28(6): 967-975.

389. Van Poznak C, Makris A, Clack G, Barlow DH, Eastell R. Lipid profiles within the SABRE trial of anastrozole with and without risedronate. Breast Cancer Res Treat 2012; 134(3): 1141-1147.

390. Vergote I. Fulvestrant versus anastrozole as second-line treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Eur J Cancer 2002; 38(Suppl 6): S57-S58.

391. Vergote I. Survival analysis from a phase III trial of fulvestrant versus anastrozole. European Journal of Cancer Supplements 2003; 1(4): 11.

392. Von Minckwitz G, Bear H, Bonnefoi H, Colleoni M, Gelmon K, Gnant M et al. PENELOPE: phase III study evaluating palbociclib (PD-0332991), a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor in patients with hormone-receptor-positive, HER2-normal primary breast cancer with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (GBG-78/BIG1-13). Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract OT2-6-11.

393. Von Minckwitz G, Zahm MD, Eidtmann H, Tesch H, Du Bois A, Schwedler K et al. Zoledronic acid (ZOL) as add-on therapy in patients with tumour residuals after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer -first interim safety analysis of the NATAN study (GBG 36). European Journal of Cancer Supplements 2010; 8(3): 65.

394. Vorobiof DA, Kleeberg UR, Perez-Carrion R, Dodwell DJ, Robertson JF, Calvo L et al. A randomized, open, parallel-group trial to compare the endocrine effects of oral anastrozole (Arimidex) with intramuscular formestane in postmenopausal women with advanced breast cancer. Ann Oncol 1999; 10(10): 1219-1225.

395. Wagner-Johnston ND, Sloan JA, Liu H, Kearns AE, Hines SL, Puttabasavaiah S et al. 5-year follow-up of a randomized controlled trial of immediate versus delayed zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen: N03CC (Alliance) trial. Cancer 2015; 121(15): 2537-2543.

396. Wang T, Huang H, Zhang S, Bian L, Jiang Z. Randomized, controlled phase II trial of exemestane compared with medroxyprogesterone after nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): Abstract e11088.

397. Wischnewsky MB, Schmid P, Boehm R, Verbeek JA, Possinger K. Letrozole and megestrole acetate in patients with advanced breast cancer (ABC) resistant to tamoxifen (TAM). Breast Cancer Res Treat 2000; 64(1): 54.

398. Wolf C, Kumper S, Krainick U, Wallwiener D, Eiermann W. Exemestane with/without fractionated epirubicin as preoperative treatment for patients with primary breast cancer: an exploratory phase II study of the GENARI study group. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21(Pt 2): 44b.

399. Wolf CJ, Raab G, Eiermann W, Grammatikakis I. An open label, randomized phase II trial of primary systemic therapy with exemestane (EXE 25mg/d) plus epirubicin (EPI; 20 vs 30 mg/m2 q1w x 8-12) in breast cancer: an interim analysis of the German Neoadjuvant Aromasin Initiative (GENARI-3). J Clin Oncol 2004; 22(14 Suppl): Abstract 826.

400. Wolff AC, Lazar AA, Bondarenko I, Garin AM, Brincat S, Chow L et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2013; 31(2): 195-202.

401. Xu B, Jiang Z, Shao Z, Wang J, Feng J, Song S et al. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial. Cancer Chemother Pharmacol 2011; 67(1): 223-230.

402. Yamamoto Y, Ishikawa T, Hozumi Y, Ikeda M, Iwata H, Yamashita H et al. Randomized controlled trial of toremifene 120 mg compared with exemestane 25 mg after prior treatment with a non-steroidal aromatase inhibitor in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. BMC Cancer 2013; 13(1): 239.

403. Yardley DA, Awada A, Cortes J, Burris HA, Peterson A, Bhattacharya S et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial evaluating the efficacy and safety of enzalutamide in combination with exemestane in estrogen or progesterone receptor-positive and HER2 non-amplified advanced breast cancer. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract OT3-2-01.

404. Yardley DA, Awada A, Cortes J, Burris HA, Peterson AC, Tudor IC et al. A phase II randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial evaluating the efficacy and safety of enzalutamide in combination with exemestane in estrogen or progesterone receptor-positive and HER2-normal advanced breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract TPS653.

405. Yardley DA, Campone M, Lebrun F, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA et al. Characterization of patients who received prior chemotherapy for advanced breast cancer (ABC) in BOLERO-2. J Clin Oncol 2013; 31(26 Suppl): Abstract 153.

406. Yardley DA, Hortobagyi GN, Lebrun F, Beck JT, Neven P, Baselga J et al. Patient-reported physical, emotional, and social functioning in advanced breast cancer: insights from BOLERO-2. J Clin Oncol 2013; 31(26 Suppl): Abstract 173.

407. Yardley DA, Hortobagyi GN, Lebrun F, Beck JT, Neven P, Baselga J et al. Patient-reported physical, emotional, and social functioning in advanced breast cancer: insights from BOLERO-2. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): Abstract 553.

408. Yardley DA, Ismail-Khan R, Eakle JF, Miller K, Paul D, Borges VF et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study of the steroidal aromatase inhibitor exemestane with and without the isoform selective histone deacetylase inhibitor (HDACi) entinostat in metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2010; 28(15 Suppl): Abstract TPS128.

409. Yardley DA, Ismail-Khan R, Klein P. Results of ENCORE 301, a randomized, phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive (ER+) breast cancer progressing on a nonsteroidal aromatase inhibitor (AI). J Clin Oncol 2011; 29(27 Suppl): Abstract 268.

410. Yardley DA, Ismail-Khan RR, Klein PM. Entinostat, a novel histone deacetylase inhibitor, added to exemestane improves PFS in advanced breast cancer in a randomized, phase II, double-blind study. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract PD01-04.

411. Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, Lichinitser M, Munster PN, Klein PM et al. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. J Clin Oncol 2013; 31(17): 2128-2135.

412. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA 3rd, Baselga J, Gnant M et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. Adv Ther 2013; 30(10): 870-884.

413. Yiannakopoulou EC. Interaction of green tea catechins with breast cancer endocrine treatment: a systematic review. Pharmacology 2014; 94(5-6): 245-248.

414. Yonehara Y, Iwamoto I, Kosha S, Rai Y, Sagara Y, Douchi T. Aromatase inhibitor-induced bone mineral loss and its prevention by bisphosphonate administration in postmenopausal breast cancer patients. J Obstet Gynaecol Res 2007; 33(5): 696-699.

415. Zambetti M, Mansutti M, Gomez P, Lluch A, Dittrich C, Zamagni C et al. Pathological complete response rates following different neoadjuvant chemotherapy regimens for operable breast cancer according to ER status, in two parallel, randomized phase II trials with an adaptive study design (ECTO II). Breast Cancer Res Treat 2011; 132(3): 843-851.

416. Zambetti M, Mansutti M, Llunch A, Zamagni C, De Benedictis E, Gomez P et al. First report of the European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer II (ECTO II): effects of primary chemo-endocrine therapy on local-regional disease in ER-positive breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26(15 Suppl): Abstract 588.

417. Zelnak AB, Murali S, Styblo TM, Carlson GW, Gabram SGA, Rizzo M et al. Phase II trial evaluating the use of 21-gene recurrence score (RS) to select preoperative therapy in hormone receptor (HR)-positive breast cancer. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): Abstract 562.

418. Zembryki D, Gomez H, Koehler M, Johnston S, Pippen J, Florance A et al. Cardiac safety of the lapatinib/letrozole combination as first-line therapy in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl): Abstract 1095.

419. Zhang Q, Yu X, Mei X, Cao L, Guo X, Chen J. The impact of serum IL-8 level on acute radiation-induced skin toxicity in a prospective trial comparing concomitant or sequential anastrozole with postoperative radiation therapy in postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2014; 90(Suppl 1): S252-S253.

420. Zhang Q, Yu XL, Hu C, Guo XM, Zhang Z, Chen JY. Analysis of the acute radiation-induced toxicity in relation to the serum IL-8 level in postmenopausal women with receptor-positive breast cancer receiving adjuvant radiotherapy with concomitant or sequential anastrozole. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract e11558.

421. Zilembo N, Di Leo A, Bajetta E, Guillevin L, Ferrari L, Vicario G et al. Two different letrozole doses in the treatment of postmenopausal advanced breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1996; 15: Abstract 105.

422. Zujewski J. Phase II study of exemestane alone or in combination with celecoxib in postmenopausal women at high risk for invasive breast cancer. Physician Data Query (PDQ) 2004.

Nicht E4 (patientenrelevante Endpunkte)

1. Aliev DA, Azizov VA, Sadygova TA, Zeinalov RS, Musaev IN. Lipid metabolism disorders at the breast cancer patients receiving hormonotherapy [Russisch]. Georgian Med News 2009; (168): 44-47.

2. Anan K, Mitsuyama S, Yanagita Y, Kimura M, Doihara H, Komaki K et al. Effects of toremifene and anastrozole on serum lipids and bone metabolism in postmenopausal females with estrogen receptor-positive breast cancer: the results of a 2-year multicenter open randomized study. Breast Cancer Res Treat 2011; 128(3): 775-781.

3. Artigalas O, Vanni T, Hutz MH, Ashton-Prolla P, Schwartz IV. Influence of CYP19A1 polymorphisms on the treatment of breast cancer with aromatase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2015; 13: 139.

4. Cigler T, Tu D, Yaffe MJ, Findlay B, Verma S, Johnston D et al. A randomized, placebo-controlled trial (NCIC CTG MAP1) examining the effects of letrozole on mammographic breast density and other end organs in postmenopausal women. Breast Cancer Res Treat 2010; 120(2): 427-435.

5. Costa AR, Fontes F, Pereira S, Goncalves M, Azevedo A, Lunet N. Impact of breast cancer treatments on sleep disturbances: a systematic review. Breast 2014; 23(6): 697-709.

6. Garrone O, Principe E, Occelli M, Favilla B, Giubergia S, Rattazzi PD et al. Endometrial effects of tamoxifen (T) and exemestane (E) in early breast cancer patients (EBCP): a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2004; 22(14 Suppl): Abstract 819.

7. Geisler J, Anker G, Dowsett M. Letrozole suppresses plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients more completely than anastrozole. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: Abstract 394.

8. Geisler J, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lonning PE. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. J Clin Oncol 2002; 20(3): 751-757.

9. Gerber B, Janni W, Krause A, Müller H, Reimer T, Makovitzky J et al. Prevention of repeated benign endometrial pathology in postmenopausal women with breast cancer and tamoxifen-induced benign endometrial pathology: a randomized trial comparing anastrozole and tamoxifen. J Clin Oncol 2004; 22(14 Suppl): Abstract 584.

10. Gerber B, Krause A, Reimer T, Friese K, Kundt G, Mueller H. Fewer endometrial abnormalities with anastrozole in breast cancer patients with endometrial pathology due to tamoxifen. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: Abstract 200.

11. Gerber B, Krause A, Reimer T, Mylonas I, Makovitzky J, Kundt G et al. Anastrozole versus tamoxifen treatment in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer and tamoxifen-induced endometrial pathology. Clin Cancer Res 2006; 12(4): 1245-1250.

12. Gonnelli S, Cadirni A, Caffarelli C, Petrioli R, Montagnani A, Franci MB et al. Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane. Bone 2007; 40(1): 205-210.

13. Ierardi DF, Germano PBMR, Aguiar G, Raimundo LG, Mattar A, D'Almeida V et al. Correlation between homocysteine concentration in serum and response to anti-hormonal treatment in breast tumor patients. Cancer Res 2011; 71(8 Suppl 1): Abstract 115.

14. Lu Y, You M, Ghazoui Z, Liu P, Vedell PT, Wen W et al. Concordant effects of aromatase inhibitors on gene expression in ER+ Rat and human mammary cancers and modulation of the proteins coded by these genes. Cancer Prev Res (Phila) 2013; 6(11): 1151-1161.

15. 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.

16. Montagnani A, Gonnelli S, Cadirni A, Caffarelli C, Del Santo K, Pieropan C et al. The effects on lipid serum levels of a 2-year adjuvant treatment with exemestane after tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. Eur J Intern Med 2008; 19(8): 592-597.

17. O'Shaughnessy J. A decade of letrozole: FACE. Breast Cancer Res Treat 2007; 105(Suppl 1): 67-74.

18. Penrod NM, Moore JH. Influence networks based on coexpression improve drug target discovery for the development of novel cancer therapeutics. BMC Syst Biol 2014; 8: 12.

19. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, Delaloge S, Veer LVt, Rubio IT et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. Eur J Cancer 2011; 47(18): 2742-2749.

20. Thomas R, Godward S, Makris A, Bloomfield D, Moody AM, Williams M. Giving patients a choice improves quality of life: a multi-centre, investigator-blind, randomised, crossover study comparing letrozole with anastrozole. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2004; 16(7): 485-491.

21. Vachon CM, Ingle JN, Suman VJ, Scott CG, Gottardt H, Olson JE et al. Pilot study of the impact of letrozole vs. placebo on breast density in women completing 5 years of tamoxifen. Breast 2007; 16(2): 204-210.

Nicht E5 (Studientyp)

1. Abrial C, Leheurteur M, Cabrespine A, Mouret-Reynier MA, Durando X, Ferriere JP et al. Does survival increase in metastatic breast cancer with recently available anticancer drugs? Oncol Res 2006; 15(9): 431-439.

2. Akashi-Tanaka S, Omatsu M, Shimizu C, Ando M, Terada K, Shien T et al. Favorable outcome in patients with breast cancer in the presence of pathological response after neoadjuvant endocrine therapy. Breast 2007; 16(5): 482-488.

3. Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Ando M, Shibata T, Katsumata N, Kouno T et al. 21-gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. Breast 2009; 18(3): 171-174.

4. Akiyoshi T, Shimomura Y, Masuda S, Okamoto Y, Hiura S, Kato H et al. Effect of aromatase inhibitors on bone mineral density in a Japanese breast cancer population. Drug Metab Pharmacokinet 2013; 28(5): 446-450.

5. Alba E, Llombart A, Ribelles N, Ramos M, Fernandez R, Mayordomo JI et al. Serum endostatin and bFGF as predictive factors in advanced breast cancer patients treated with letrozole. Clin Transl Oncol 2006; 8(3): 193-199.

6. Allevi G, Strina C, Andreis D, Zanoni V, Bazzola L, Bonardi S et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. Br J Cancer 2013; 108(8): 1587-1592.

7. Anderssona M, Awadab A, Barrett-Leec P, Ellisd P, Hupperetse P, Jackischf C et al. European oncologists' preferences for the management of breast cancer: case presentations and expert commentary. Breast 2008; 17(Suppl 2): S1-S12.

8. Ansari TN, Mahmood A, Hussain I, Samad A. Efficacy of letrozole for advanced breast cancer in postmenopausal patients. J Coll Physicians Surg Pak 2005; 15(4): 204-206.

9. Aomatsu N, Kashiwagi S, Asano Y, Morisaki T, Nakamura M, Kawajiri H et al. A successful case of a super-elderly breast cancer patient treated with hormone therapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2012; 39(12): 2042-2044.

10. Aphinives P, Vachirodom D, Thanapaisal C, Rangsrikajee D, Somintara O. Effects of switching from anastrozole to letrozole, due to reimbursement policy, on the outcome of breast cancer therapy. Breast Cancer (Dove Med Press) 2014; 6: 145-150.

11. Aphinives P, Vachirodom D, Thanapaisal C, Rangsrikajee D, Somintara O. A comparison of letrozole and anastrozole followed by letrozole in breast cancer patients. Breast Cancer (Dove Med Press) 2015; 7: 37-41.

12. Arai T, Ooshiro C, Kamigaki S, Miwa H, Yoneda G, Harada H et al. A case of an elderly breast cancer patient achieving partial response with toremifene without efficacy of letrozole as a preoperative primary endocrine therapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2011; 38(13): 2627-2629.

13. Arnedos M, Drury S, Afentakis M, A'Hern R, Hills M, Salter J et al. Biomarker changes associated with the development of resistance to aromatase inhibitors (AIs) in estrogen receptor-positive breast cancer. Ann Oncol 2014; 25(3): 605-610.

14. Artac M, Koral L, Toy H, Guler T, Boruban MC, Altundag K. Complete response and long-term remission to anti-HER2 combined therapy in a patient with breast cancer presented with bone marrow metastases. J Oncol Pharm Pract 2014; 20(2): 141-145.

15. Arthur LM, Turnbull AK, Webber VL, Larionov AA, Renshaw L, Kay C et al. Molecular changes in lobular breast cancers in response to endocrine therapy. Cancer Res 2014; 74(19): 5371-5376.

16. Arun B, Valero V, Liu D, Brewster A, Green M, Gutierrez-Barrera A et al. Short-term biomarker modulation prevention study of anastrozole in women at increased risk for second primary breast cancer. Cancer Prev Res (Phila) 2012; 5(2): 276-282.

17. Awada A, Cardoso F, Fontaine C, Dirix L, De Greve J, Sotiriou C et al. The oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in combination with letrozole in patients with advanced breast cancer: results of a phase I study with pharmacokinetics. Eur J Cancer 2008; 44(1): 84-91.

18. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K, Oktay K. Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(6): 2197-2200.

19. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. J Clin Oncol 2008; 26(16): 2630-2635.

20. Baigent A, Lashen H. Ovarian hyperstimulation syndrome in a patient treated with tamoxifen for breast cancer. Fertil Steril 2011; 95(7): 2429.e5-2429.e7.

21. Bajetta E, Martinetti A, Zilembo N, Pozzi P, La Torre I, Ferrari L et al. Biological activity of anastrozole in postmenopausal patients with advanced breast cancer: effects on estrogens and bone metabolism. Ann Oncol 2002; 13(7): 1059-1066.

22. Balakrishnan A, Ravichandran D. Early operable breast cancer in elderly women treated with an aromatase inhibitor letrozole as sole therapy. Br J Cancer 2011; 105(12): 1825-1829.

23. Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Miller TW, Kuba MG, Meszoely IM et al. Discordant cellular response to presurgical letrozole in bilateral synchronous ER+ breast cancers with a KRAS mutation or FGFR1 gene amplification. Mol Cancer Ther 2012; 11(10): 2301-2305.

24. Bao T, Blackford AL, Stearns V. Effect of simvastatin on the pharmacokinetics of anastrozole. Breast Cancer Res Treat 2012; 131(2): 709-711.

25. Bardia A, Blackford A, Jeter S, Tarpinian K, Fetting JF, Miller R et al. Prospective clinical trial evaluating efficacy of zoledronic acid (ZA) prophylaxis for prevention of aromatase inhibitor associated musculoskeletal symptoms: ZAP-AIMSS trial. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract OT1-01-01.

26. Barnadas A, Gil M, Gonzalez S, Tusquets I, Munoz M, Arcusa A et al. Exemestane as primary treatment of oestrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: a phase II trial. Br J Cancer 2009; 100(3): 442-449.

27. Barni S, Lissoni P, Meregalli S, Ardizzoia A, Mengo S, Musco F et al. Clinical efficacy of the aromatase inhibitor anastrozole in relation to prolactin secretion in heavily pretreated metastatic breast cancer. Tumori 1998; 84(1): 45-47.

28. Bayraktar S, Garcia-Buitrago MT, Hurley E, Gluck S. Surviving metastatic breast cancer for 18 years: a case report and review of the literature. Breast J 2011; 17(5): 521-524.

29. Bazzola L, Foroni C, Andreis D, Ferrozzi F, Dogliotti L, Berruti A et al. Phase II trial of letrozole (L), cyclophosphamide (C) and sorafenib (S) as neoadjuvant therapy in breast cancer patients (BC): pharmacokinetic (PK) and pharmacodinamic (PD) analysis. Clin Cancer Res 2010; 16(7 Suppl 1): Abstract A11.

30. Bazzola L, Foroni C, Andreis D, Zanoni V, Cappelletti MR, Allevi G et al. Combination of letrozole, metronomic cyclophosphamide and sorafenib is well-tolerated and shows activity in patients with primary breast cancer. Br J Cancer 2015; 112(1): 52-60.

31. Bedard PL, Singhal SK, Ignatiadis M, Bradbury I, Haibe-Kains B, Desmedt C et al. Low residual proliferation after short-term letrozole therapy is an early predictive marker of response in high proliferative ER-positive breast cancer. Endocr Relat Cancer 2011; 18(6): 721-730.

32. Beer B, Schubert B, Oberguggenberger A, Meraner V, Hubalek M, Oberacher H. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantification of tamoxifen, anastrozole, and letrozole in human plasma and its application to a clinical study. Anal Bioanal Chem 2010; 398(4): 1791-1800.

33. Bell LN, Nguyen ATP, Li L, Desta Z, Henry NL, Hayes DF et al. Comparison of changes in the lipid profile of postmenopausal women with early stage breast cancer treated with exemestane or letrozole. J Clin Pharmacol 2012; 52(12): 1852-1860.

34. Bell R, Lewis J. Assessing the risk of bone fracture among postmenopausal women who are receiving adjuvant hormonal therapy for breast cancer. Curr Med Res Opin 2007; 23(5): 1045-1051.

35. Bender CM, Sereika SM, Brufsky AM, Ryan CM, Vogel VG, Rastogi P et al. Memory impairments with adjuvant anastrozole versus tamoxifen in women with early-stage breast cancer. Menopause 2007; 14(6): 995-998.

36. Berruti A, Saini A, Leonardo E, Cappia S, Borasio P, Dogliotti L. Management of neuroendocrine differentiated breast carcinoma. Breast 2004; 13(6): 527-529.

37. Bertelli G, Garrone O, Bertolotti L, Occelli M, Conforti S, Marzano N et al. Maintenance hormone therapy with letrozole after first-line chemotherapy for advanced breast cancer. Oncology 2005; 68(4-6): 364-370.

38. Bertelli G, Garrone O, Merlano M, Occelli M, Bertolotti L, Castiglione F et al. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. Oncology 2005; 69(6): 471-477.

39. Bertoli LF, Barton JC. Remission of porphyria cutanea tarda after anastrozole treatment of breast cancer. Clin Breast Cancer 2007; 7(9): 716-718.

40. Bertolini E, Letho-Gyselinck H, Prati C, Wendling D. Rheumatoid arthritis and aromatase inhibitors. Joint Bone Spine 2011; 78(1): 62-64.

41. Bhattacharyya T, Sharma S, Yadav B, Singh R, Singh G. Outcome of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: a tertiary care centre experience. Indian J Med Paediatr Oncol 2014; 35(3): 215-220.

42. Bhide SA, Rea DW. Metastatic breast cancer response after exemestane withdrawal: a case report. Breast 2004; 13(1): 66-68.

43. Bianchini G, Pusztai L, Karn T, Iwamoto T, Rody A, Kelly C et al. Proliferation and estrogen signaling can distinguish patients at risk for early versus late relapse among estrogen receptor positive breast cancers. Breast Cancer Res Treat 2013; 15(5): R86.

44. Bisagni G, Cocconi G, Scaglione F, Fraschini F, Pfister C, Trunet PF. Letrozole, a new oral non-steroidal aromastase inhibitor in treating postmenopausal patients with advanced breast cancer: a pilot study. Ann Oncol 1996; 7(1): 99-102.

45. Bobilev D, Shelef I, Lavrenkov K, Tokar M, Man S, Baumgarten A et al. Diabetes insipidus caused by isolated intracranial metatstases in patient with breast cancer. J Neurooncol 2005; 73(1): 39-42.

46. Bremec T, Demsar J, Luzar B, Pavlovic MD. Drug-induced pruritic micropapular eruption: anastrozole, a commonly used aromatase inhibitor. Dermatol Online J 2009; 15(7): 14.

47. Briot K, Tubiana-Hulin M, Bastit L, Kloos I, Roux C. Effect of a switch of aromatase inhibitors on musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: the ATOLL (Articular Tolerance of Letrozole) study. Breast Cancer Res Treat 2010; 120(1): 127-134.

48. Brodie AM, Lu Q, Long BJ, Fulton A, Chen T, Macpherson N et al. Aromatase and COX-2 expression in human breast cancers. J Steroid Biochem Mol Biol 2001; 79(1-5): 41-47.

49. Canney PA, Machin MA, Curto J. A feasibility study of the efficacy and tolerability of the combination of exemestane with the COX-2 inhibitor celecoxib in post-menopausal patients with advanced breast cancer. Eur J Cancer 2006; 42(16): 2751-2756.

50. Canpolat U, Sunman H, Kaya EB, Aytemir K, Oto A. Myocardial infarction due to coronary thrombus formation in a postmenopausal woman with breast cancer after initiation of letrozol therapy. Int J Cardiol 2012; 160(1): e1-e2.

51. Carlini P, Di Cosimo S, Ferretti G, Papaldo P, Fabi A, Ruggeri EM et al. Alopecia in a premenopausal breast cancer woman treated with letrozole and triptorelin. Ann Oncol 2003; 14(11): 1689-1690.

52. Carlini P, Ferretti G, Di Cosimo S, Colella E, Tonachella R, Romiti A et al. Is there a benefit by the sequence anastrozole-formestane for postmenopausal metastatic breast cancer women? J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 86(1): 107-109.

53. Carlini P, Frassoldati A, De Marco S, Casali A, Ruggeri EM, Nardi M et al. Formestane, a steroidal aromatase inhibitor after failure of non-steroidal aromatase inhibitors (anastrozole and letrozole): is a clinical benefit still achievable? Ann Oncol 2001; 12(11): 1539-1543.

54. Carlini P, Michelotti A, Ferretti G, Ricci S, Giannarelli D, Pellegrini M et al. Clinical evaluation of the use of exemestane as further hormonal therapy after nonsteroidal aromatase inhibitors in postmenopausal metastatic breast cancer patients. Cancer Invest 2007; 25(2): 102-105.

55. Carlson RW, Theriault R, Schurman CM, Rivera E, Chung CT, Phan SC et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. J Clin Oncol 2010; 28(25): 3917-3921.

56. Carpenter R, Doughty JC, Cordiner C, Moss N, Gandhi A, Wilson C et al. Optimum duration of neoadjuvant letrozole to permit breast conserving surgery. Breast Cancer Res Treat 2014; 144(3): 569-576.

57. Casali A, Sega FM, Casali M, Giuntini T, Cappellini GC, Terzoli E. Letrozole for the treatment of pretreated advanced breast cancer patients: preliminary report. J Exp Clin Cancer Res 2000; 19(1): 17-19.

58. Castel LD, Hartmann KE, Mayer IA, Saville BR, Alvarez J, Boomershine CS et al. Time course of arthralgia among women initiating aromatase inhibitor therapy and a postmenopausal comparison group in a prospective cohort. Cancer 2013; 119(13): 2375-2382.

59. Cavagna M, Dzik A, Donadio NF, Freitas GC, Cavagna F, Gebrim LH. A novel protocol of ovarian stimulation for fertility preservation in breast cancer patients. Fertil Steril 2012; 98(3 Suppl): S120-S121.

60. Cazzaniga M, Pronzato P, Leto di Priolo SL, De Matteis A, Di Costanzo F, Passalacqua R et al. Patterns of relapse and modalities of treatment of breast cancer: the 'IRIS' project, a multicenter observational study. Oncology 2004; 66(4): 260-268.

61. Chan MSM, Wang L, Chanplakorn N, Tamaki K, Ueno T, Toi M et al. Effects of estrogen depletion on angiogenesis in estrogen-receptor-positive breast carcinoma: an immunohistochemical study of vasohibin-1 and CD31 with correlation to pathobiological response of the patients in neoadjuvant aromatase inhibitor therapy. Expert Opin Ther Targets 2012; 16(Suppl 1): S69-S78.

62. Chan MSM, Wang L, Felizola SJA, Ueno T, Toi M, Loo W et al. Changes of tumor infiltrating lymphocyte subtypes before and after neoadjuvant endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients: an immunohistochemical study of Cd8+ and Foxp3+ using double immunostaining with correlation to the pathobiological response of the patients. Int J Biol Markers 2012; 27(4): e295-304.

63. Chanplakorn N, Chanplakorn P, Suzuki T, Ono K, Chan MSM, Miki Y et al. Increased estrogen sulfatase (STS) and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1(17beta-HSD1) following neoadjuvant aromatase inhibitor therapy in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2010; 120(3): 639-648.

64. Chavarri-Guerra Y, Higgins MJ, Szymonifka J, Cigler T, Liedke P, Partridge A et al. Drug withdrawal in women with progressive metastatic breast cancer while on aromatase inhibitor therapy. Br J Cancer 2014; 111(11): 2046-2050.

65. Checa Vizcaino MA, Corchado AR, Cuadri MESI, Comadran MG, Brassesco M, Carreras R. The effects of letrozole on ovarian stimulation for fertility preservation in cancer-affected women. Reprod Biomed Online 2012; 24(6): 606-610.

66. Cheng J, Lei L, Xu J, Sun Y, Zhang Y, Wang X et al. ^{18}F-fluoromisonidazole PET/CT: a potential tool for predicting primary endocrine therapy resistance in breast cancer. J Nucl Med 2013; 54(3): 333-340.

67. Chettle C, Baker MA. Remission of macroglobulinemia during anastrozole treatment for breast cancer. N Engl J Med 2005; 352(16): 1725-1726.

68. Cheung KL, Agrawal A, Folkerd E, Dowsett M, Robertson JFR, Winterbottom L. Suppression of ovarian function in combination with an aromatase inhibitor as treatment for advanced breast cancer in pre-menopausal women. Eur J Cancer 2010; 46(16): 2936-2942.

69. Chia WK, Lim YL, Greaves MW, Ang P. Toxic epidermal necrolysis in patient with breast cancer receiving letrozole. Lancet Oncol 2006; 7(2): 184-185.

70. Chin YS, Beresford MJ, Ravichandran D, Makris A. Exemestane after non-steroidal aromatase inhibitors for post-menopausal women with advanced breast cancer. Breast 2007; 16(4): 436-439.

71. Chow LWC, Yip AYS, Loo WTY, Toi M. Evaluation of neoadjuvant inhibition of aromatase activity and signal transduction in breast cancer. Cancer Lett 2008; 262(2): 232-238.

72. Chu QSC, Cianfrocca ME, Goldstein LJ, Gale M, Murray N, Loftiss J et al. A phase I and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with letrozole in patients with advanced cancer. Clin Cancer Res 2008; 14(14): 4484-4490.

73. Clarke Hillyer G, Neugut AI, Crew KD, Kalinsky K, Maurer MA, Rotsides DZ et al. Use of a urine anastrozole assay to determine treatment discontinuation among women with hormone-sensitive breast cancer: a pilot study. J Oncol Pract 2012; 8(5): e100-e104.

74. Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: a prospective study. Psychooncology 2009; 18(8): 811-821.

75. Colomer R, Llombart-Cussac A, Lloveras B, Ramos M, Mayordomo JI, Fernandez R et al. High circulating HER2 extracellular domain levels correlate with reduced efficacy of an aromatase inhibitor in hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a confirmatory prospective study. Cancer 2007; 110(10): 2178-2185.

76. Colomer R, Monzo M, Tusquets I, Rifa J, Baena JM, Barnadas A et al. A single-nucleotide polymorphism in the aromatase gene is associated with the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole in advanced breast carcinoma. Clin Cancer Res 2008; 14(3): 811-816.

77. Confavreux CB, Fontana A, Guastalla JP, Munoz F, Brun J, Delmas PD. Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole: prevention with bisphosphonates. Bone 2007; 41(3): 346-352.

78. Conti-Beltraminelli M, Pagani O, Ballerini G, Richetti A, Graffeo R, Ruggeri M et al. Henoch-Schonlein purpura (HSP) during treatment with anastrozole. Ann Oncol 2007; 18(1): 205-207.

79. Cooksley T, Banerjee M, Younis N. Metastatic breast carcinoma presenting with profound hypocalcemia. South Med J 2010; 103(5): 480-481.

80. Crockett JS, Burkemper NM. Grover disease (transient acantholytic dermatosis) induced by anastrozole. Cutis 2011; 88(4): 175-177.

81. Davis SR, Bell RJ, Wang Y, Hanna F, Davies Tuck M, Bell R et al. Aromatase inhibitors associated with knee subchondral bone expansion without cartilage loss. Climacteric 2013; 16(6): 632-638.

82. De Bock GH, Musters RF, Bos HJ, Schroder CP, Mourits MJE, De Jong-van den Berg LTW. Psychotropic medication during endocrine treatment for breast cancer. Support Care Cancer 2012; 20(7): 1533-1540.

83. De la Haba-Rodriguez J, Mancha RG, Manga GP, Aguilar EA, Baena Canada JM, Rovira PS et al. Exemestane and chemotherapy as first-line treatment of metastatic breast cancer: results of a phase II study. Clin Breast Cancer 2010; 10(4): 313-317.

84. Del Barco S, Quer N, Guerra S, Bustins A, Gonzalez Y. Possible interaction between exemestane and clopidogrel [Spanisch]. Farm Hosp 2012; 36(6): 550-551.

85. Demers LM. Effects of fadrozole (CGS 16949A) and letrozole (CGS 20267) on the inhibition of aromatase activity in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 1994; 30(1): 95-102.

86. Demers LM, Lipton A, Harvey HA, Kambic KB, Grossberg H, Brady C et al. The efficacy of CGS 20267 in suppressing estrogen biosynthesis in patients with advanced stage breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 1993; 44(4-6): 687-691.

87. Di Cosimo S, Altomare V, Ferretti G, Gravante G, Rabitti C, Rea F et al. Huge response to letrozole in inoperable T4 breast cancer: a case report. Clin Ter 2001; 152(4): 263-265.

88. Digklia A, Tzika E, Voutsadakis IA. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with letrozole. J Oncol Pharm Pract 2014; 20(2): 146-148.

89. Dixon JM, Renshaw L, Dixon J, Thomas J. Invasive lobular carcinoma: response to neoadjuvant letrozole therapy. Breast Cancer Res Treat 2011; 130(3): 871-877.

90. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, Young O, Murray J, Cameron D et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. Breast Cancer Res Treat 2009; 113(1): 145-151.

91. Dowsett M, Pfister C, Johnston SR, Miles DW, Houston SJ, Verbeek JA et al. Impact of tamoxifen on the pharmacokinetics and endocrine effects of the aromatase inhibitor letrozole in postmenopausal women with breast cancer. Clin Cancer Res 1999; 5(9): 2338-2343.

92. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 2007; 99(2): 167-170.

93. Dunbier AK, Anderson H, Ghazoui Z, Salter J, Parker JS, Perou CM et al. Association between breast cancer subtypes and response to neoadjuvant anastrozole. Steroids 2011; 76(8): 736-740.

94. Dunbier AK, Ghazoui Z, Anderson H, Salter J, Nerurkar A, Osin P et al. Molecular profiling of aromatase inhibitor-treated postmenopausal breast tumors identifies immune-related correlates of resistance. Clin Cancer Res 2013; 19(10): 2775-2786.

95. Ebert AD, Rosenow G, David M, Mechsner S, Magalov IS, Papadopoulos T. Co-occurrence of atypical endometriosis, subserous uterine leiomyomata, sactosalpinx, serous cystadenoma and bilateral hemorrhagic corpora lutea in a perimenopausal adipose patient taking tamoxifen (20 mg/day) for invasive lobular breast cancer. Gynecol Obstet Invest 2008; 66(3): 209-213.

96. Eisner A, Falardeau J, Toomey MD, Vetto JT. Retinal hemorrhages in anastrozole users. Optom Vis Sci 2008; 85(5): 301-308.

97. Eisner A, Thielman EJ, Falardeau J, Vetto JT. Vitreo-retinal traction and anastrozole use. Breast Cancer Res Treat 2009; 117(1): 9-16.

98. Eisner A, Toomey MD, Falardeau J, Samples JR, Vetto JT. Differential effects of tamoxifen and anastrozole on optic cup size in breast cancer survivors. Breast Cancer Res Treat 2007; 106(2): 161-170.

99. El Botty R, Cottu P, Assayag F, De La Grange P, Gentien D, Thuleau A et al. Establishment of luminal breast cancer patient-derived xenografts with acquired resistance to both hormonotherapy and everolimus. Mol Cancer Ther 2013; 12(11 Suppl 1): Abstract C174.

100. Elisaf MS, Bairaktari ET, Nicolaides C, Kakaidi B, Tzallas CS, Katsaraki A et al. Effect of letrozole on the lipid profile in postmenopausal women with breast cancer. Eur J Cancer 2001; 37(12): 1510-1513.

101. El-Saghir NS, El-Hajj II, Makarem JA, Otrock ZK. Combined ovarian ablation and aromatase inhibition as first-line therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer in premenopausal women: report of three cases. Anticancer Drugs 2006; 17(8): 999-1002.

102. El-Saify WM. Choroidal metastasis in a patient with disseminated breast cancer: hormonal therapy-induced regression. Breast J 2006; 12(5): 490-492.

103. Enomoto K, Sakurai K. A case of advanced breast carcinoma effectively treated postoperatively with tegafur-uracil [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2013; 40(12): 2366-2368.

104. Enomoto K, Sakurai K, Amano S. A successful case of the super elderly breast cancer patient treated with exemestane [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2010; 37(12): 2769-2771.

105. Epstein RJ. Visual impairment in myopic patients with breast cancer receiving adjuvant therapy with aromatase inhibitors. Clin Breast Cancer 2009; 9(3): 184-186.

106. Erkanli S, Kayaselcuk F, Kuscu E, Bolat F, Sakalli H, Haberal A. Lobular carcinoma of the breast metastatic to the uterus in a patient under adjuvant anastrozole therapy. Breast 2006; 15(4): 558-561.

107. Esteva FJ, Moulder SL, Gonzalez-Angulo AM, Ensor J, Murray JL, Green MC et al. Phase I trial of exemestane in combination with metformin and rosiglitazone in nondiabetic obese postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2013; 71(1): 63-72.

108. Feng F, Xu B, Jiang Z. Clinical study of anastrozole in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer [Chinesisch]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 1999; 21(5): 376-378.

109. Ferraldeschi R, Arnedos M, Hadfield KD, A'Hern R, Drury S, Wardley A et al. Polymorphisms of CYP19A1 and response to aromatase inhibitors in metastatic breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2012; 133(3): 1191-1198.

110. Ferrari L, Bajetta E, Martinetti A, Celio L, Longarini R, La Torre I et al. Could exemestane affect insulin-like growth factors, interleukin 6 and bone metabolism in postmenopausal advanced breast cancer patients after failure on aminoglutethimide, anastrozole or letrozole? Int J Oncol 2003; 22(5): 1081-1089.

111. Ferrari L, Martinetti A, Zilembo N, Pozzi P, Buzzoni R, La Torre I et al. Short-term effects of anastrozole treatment on insulin-like growth factor system in postmenopausal advanced breast cancer patients. J Steroid Biochem Mol Biol 2002; 80(4-5): 411-418.

112. Folkerd EJ, Dixon JM, Renshaw L, A'Hern RP, Dowsett M. Suppression of plasma estrogen levels by letrozole and anastrozole is related to body mass index in patients with breast cancer. J Clin Oncol 2012; 30(24): 2977-2980.

113. Fontaine C, Meulemans A, Huizing M, Collen C, Kaufman L, De Mey J et al. Tolerance of adjuvant letrozole outside of clinical trials. Breast 2008; 17(4): 376-381.

114. Forero-Torres A, Saleh MN, Galleshaw JA, Jones CF, Shah JJ, Percent IJ et al. Pilot trial of preoperative (neoadjuvant) letrozole in combination with bevacizumab in postmenopausal women with newly diagnosed estrogen receptor- or progesterone receptor-positive breast cancer. Clin Breast Cancer 2010; 10(4): 275-280.

115. Forward DP, Cheung KL, Jackson L, Robertson JFR. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. Br J Cancer 2004; 90(3): 590-594.

116. Fowler J, Mitchell K, Bukhari M. The effect of aromatase inhibitors on different sites of the human skeleton: an observational case-control study. Ann Rheum Dis 2014; 73(Suppl 2): 764.

117. Frank DH, Kimler BF, Fabian CJ, Ranger-Moore J, Yozwiak M, Bartels HG et al. Digital image analysis of breast epithelial cells collected by random periareolar fine-needle aspirates (RPFNA) from women at high risk for breast cancer taking hormone replacement and the aromatase inhibitor, letrozole, for six months. Breast Cancer Res Treat 2009; 115(3): 661-668.

118. Fujisawa M, Uomori T, Takehara K, Mitsugi Y, Yoshino K, Okumura M et al. A case of recurrent breast cancer responding to vinorelbine/trastuzumab combination therapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2009; 36(13): 2631-2635.

119. Gallicchio L, Macdonald R, Wood B, Rushovich E, Helzlsouer KJ. Androgens and musculoskeletal symptoms among breast cancer patients on aromatase inhibitor therapy. Breast Cancer Res Treat 2011; 130(2): 569-577.

120. Gao Q, Patani N, Dunbier AK, Ghazoui Z, Zvelebil M, Martin LA et al. Effect of aromatase inhibition on functional gene modules in estrogen receptor-positive breast cancer and their relationship with antiproliferative response. Clin Cancer Res 2014; 20(9): 2485-2494.

121. Garcia-Casado Z, Guerrero-Zotano A, Llombart-Cussac A, Calatrava A, Fernandez-Serra A, Ruiz-Simon A et al. A polymorphism at the 3'-UTR region of the aromatase gene defines a subgroup of postmenopausal breast cancer patients with poor response to neoadjuvant letrozole. BMC Cancer 2010; 10: 36.

122. Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Montanari G, Nalli G, Luerti M. Prospective endometrial assessment of breast cancer patients treated with third generation aromatase inhibitors. Gynecol Oncol 2006; 103(2): 599-603.

123. Geisler J. Breast cancer tissue estrogens and their manipulation with aromatase inhibitors and inactivators. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 86(3-5): 245-253.

124. Geisler J, Detre S, Berntsen H, Ottestad L, Lindtjorn B, Dowsett M et al. Influence of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on intratumoral estrogen levels and proliferation markers in patients with locally advanced breast cancer. Clin Cancer Res 2001; 7(5): 1230-1236.

125. Geisler J, Helle H, Ekse D, Duong NK, Evans DB, Nordbo Y et al. Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels. Clin Cancer Res 2008; 14(19): 6330-6335.

126. Geisler J, King N, Anker G, Ornati G, Di Salle E, Lonning PE et al. In vivo inhibition of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. Clin Cancer Res 1998; 4(9): 2089-2093.

127. Gennatas C, Michalaki V, Carvounis E, Psychogios J, Poulakaki N, Katsiamis G et al. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on letrozole or anastrozole: a phase II trial conducted by the Hellenic Group of Oncology (HELGO). Tumori 2006; 92(1): 13-17.

128. Ghimenti C, Mello-Grand M, Regolo L, Zambelli A, Chiorino G. Absence of the K303R estrogen receptor alpha mutation in breast cancer patients exhibiting different responses to aromatase inhibitor anastrozole neoadjuvant treatment. Exp Ther Med 2010; 1(6): 939-942.

129. Gibb FW, Andrew R, Dixon M, Clarke C, Walker BR. Aromatase inhibition in post-menopausal breast cancer patients is associated with increased body fat and insulin resistance: a case-control study. Endocr Rev 2012; 33(3 Meeting Abstracts): Abstract SUN-161.

130. Gibson K, O'Bryant CL. Screening and management of osteoporosis in breast cancer patients on aromatase inhibitors. J Oncol Pharm Pract 2008; 14(3): 139-145.

131. Giusti F, Ottanelli S, Masi L, Amedei A, Brandi ML, Falchetti A. Construction of a database for the evaluation and the clinical management of patients with breast cancer treated with antiestrogens and/or aromatase inhibitors. Clin Cases Miner Bone Metab 2011; 8(1): 37-50.

132. Gluck S, Castrellon A. Lapatinib plus capecitabine resolved human epidermal growth factor receptor 2-positive brain metastases. Am J Ther 2009; 16(6): 585-590.

133. Goodwin GM. Aromatase inhibitors and bipolar mood disorder: a case report. Bipolar Disord 2006; 8(5 Pt 1): 516-518.

134. Goto H, Inao T, Nakano M, Ibusuki M, Murakami K, Yamamoto Y et al. A case of estrogen receptor-positive metastatic breast cancer in a postmenopausal woman treated with ethinyl estradiol [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2013; 40(13): 2569-2571.

135. Gottwald L, Gora E, Korczynski J, Piekarski JH, Morawiec Z, Jesionek-Kupnicka D et al. Primary uterine rhabdomyosarcoma in a patient with a history of breast cancer and gastrointestinal stromal tumor. J Obstet Gynaecol Res 2008; 34(4 Pt 2): 721-725.

136. Goyal S, Puri T, Julka PK, Rath GK. Excellent response to letrozole in brain metastases from breast cancer. Acta Neurochir (Wien) 2008; 150(6): 613-614.

137. Grassadonia A, Di Nicola M, Grossi S, Noccioli P, Tavoletta S, Politi R et al. Long-term outcome of neoadjuvant endocrine therapy with aromatase inhibitors in elderly women with hormone receptor-positive breast cancer. Ann Surg Oncol 2014; 21(5): 1575-1582.

138. Guerrero A, Gavila J, Folkerd E, Ortiz B, Martinez F, Garcia A et al. Incidence and predictors of ovarian function recovery (OFR) in breast cancer (BC) patients with chemotherapy-induced amenorrhea (CIA) who switched from tamoxifen to exemestane. Ann Oncol 2013; 24(3): 674-679.

139. Hadji P, Jackisch C, Bolten W, Blettner M, Hindenburg HJ, Klein P et al. COMPliance and Arthralgia in Clinical Therapy: the COMPACT trial, assessing the incidence of arthralgia, and compliance within the first year of adjuvant anastrozole therapy. Ann Oncol 2014; 25(2): 372-377.

140. Hadji P, Kauka A, Ziller M, Birkholz K, Baier M, Muth M et al. Effect of adjuvant endocrine therapy on hormonal levels in premenopausal women with breast cancer: the ProBONE II study. Breast Cancer Res Treat 2014; 144(2): 343-351.

141. Hadji P, Ziller V, Kyvernitakis J, Bauer M, Haas G, Schmidt N et al. Persistence in patients with breast cancer treated with tamoxifen or aromatase inhibitors: a retrospective database analysis. Breast Cancer Res Treat 2013; 138(1): 185-191.

142. Harbeck N, Blettner M, Bolten WW, Hindenburg HJ, Jackisch C, Klein P et al. COMPliance and arthralgia in clinical therapy: the COMPACT trial, assessing the incidence of arthralgia, therapy costs and compliance within the first year of adjuvant anastrozole therapy. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract P6-09-08.

143. Hargis JB, Nakajima ST. Resumption of menses with initiation of letrozole after five years of amenorrhea on tamoxifen: caution needed when using tamoxifen followed by aromatase inhibitors. Cancer Invest 2006; 24(2): 174-177.

144. Harper-Wynne C, Coombes RC. Anastrozole shows evidence of activity in postmenopausal patients who have responded or stabilised on formestane therapy. Eur J Cancer 1999; 35(5): 744-746.

145. Harper-Wynne C, Ross G, Sacks N, Salter J, Nasiri N, Iqbal J et al. Effects of the aromatase inhibitor letrozole on normal breast epithelial cell proliferation and metabolic indices in postmenopausal women: a pilot study for breast cancer prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11(7): 614-621.

146. Hashimoto T, Okishiro M, Ishida T, Sato Y, Morimoto Y, Kusama H et al. A case of malignant phyllodes tumor after surgery for breast cancer [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2014; 41(12): 1927-1929.

147. Hata K, Hirai I, Tanaka T, Tanino H. A case of liver metastasis of breast cancer responding to letrozole [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2012; 39(2): 257-260.

148. Hayashi K, Enomoto T, Oshida S, Habiro T, Hatate K, Sengoku N et al. A patient with thyroid cancer evaluated according to response evaluation criteria in solid tumors during treatment for breast cancer recurrence in hepatic and cervical lymph nodes [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2013; 40(12): 2423-2426.

149. Hayashi K, Sengoku N, Kosaka Y, Kondou Y, Sugiyama N, Enomoto T et al. A successful case of advanced breast cancer of the elderly treated with the only breast-hormone therapy as PST [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2009; 36(12): 2480-2483.

150. Hayes DF. Follow-up of patients with early breast cancer. N Engl J Med 2007; 356(24): 2505-2513.

151. Helzlsouer KJ, Gallicchio L, MacDonald R, Wood B, Rushovich E. A prospective study of aromatase inhibitor therapy, vitamin D, C-reactive protein and musculoskeletal symptoms. Breast Cancer Res Treat 2012; 131(1): 277-285.

152. Henry NL, Charles P, Pshezhetskiy D, Nguyen A, Ahern R, Waxman J et al. A distinct inflammatory marker pattern in patients with aromatase inhibitor (AI)-induced musculoskeletal symptoms. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 1129.

153. Henry NL, Pchejetski D, A'Hern R, Nguyen AT, Charles P, Waxman J et al. Inflammatory cytokines and aromatase inhibitor-associated musculoskeletal syndrome: a case-control study. Br J Cancer 2010; 103(3): 291-296.

154. Henry NL, Xia R, Banerjee M, Gersch C, McConnell D, Giacherio D et al. Predictors of recovery of ovarian function during aromatase inhibitor therapy. Ann Oncol 2013; 24(8): 2011-2016.

155. Hilsenbeck SG, Osborne CK. Is there a role for adjuvant tamoxifen in progesterone receptor-positive breast cancer? An in silico clinical trial. Clin Cancer Res 2006; 12(3 Pt 2): 1049s-1055s.

156. Hines SL, Sloan JA, Atherton PJ, Perez EA, Dakhil SR, Johnson DB et al. Zoledronic acid for treatment of osteopenia and osteoporosis in women with primary breast cancer undergoing adjuvant aromatase inhibitor therapy. Breast 2010; 19(2): 92-96.

157. Hoe ML, Rivett L, Hamilton C, Shrestha D, Pittam M, Ah-See ML et al. Does short-term pre-and post-operative endocrine therapy influence surgical outcomes? POETIC randomised controlled study: a single centre experience. Eur J Surg Oncol 2014; 40(5): 629-630.

158. Hojo S, Maeura Y, Yoshioka S, Fujie Y, Fukunaga H, Okada Y et al. Two patients having recurrent breast cancer with brain metastases well controlled with a gamma knife radio-surgery [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2006; 33(12): 1910-1912.

159. Horvath Z. Quality of life analysis of postmenopausal, early breast cancer patients treated with anastrozole (RADAR-II) [Ungarisch]. Magy Onkol 2012; 56(4): 242-246.

160. Hubalek M, Oberguggenberger A, Beer B, Meraner V, Sztankay M, Oberacher H et al. Does obesity interfere with anastrozole treatment? Positive association between body mass index and anastrozole plasma levels. Clin Breast Cancer 2014; 14(4): 291-296.

161. Hutson PR, Love RR, Havighurst TC, Rogers E, Cleary JF. Effect of exemestane on tamoxifen pharmacokinetics in postmenopausal women treated for breast cancer. Clin Cancer Res 2005; 11(24 Pt 1): 8722-8727.

162. Iaffaioli RV, Formato R, Tortoriello A, Del Prete S, Caraglia M, Pappagallo G et al. Phase II study of sequential hormonal therapy with anastrozole/exemestane in advanced and metastatic breast cancer. Br J Cancer 2005; 92(9): 1621-1625.

163. Ichinose Y, Kobayashi T, Fujimoto A, Uchida S, Sasaoki T, Goto K. Advanced breast cancer in a patient achieving long-term SD after letrozole administration for liver metastasis developing during anastrozole therapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2010; 37(13): 2913-2916.

164. Ikeda M, Kurebayashi J, Sonoo H, Miyake A, Nomura T, Yamamoto Y et al. Efficacy of sequential treatment with anastrozole following exemestane compared with exemestane following anastrozole in patients with metastatic breast cancer [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2008; 35(2): 261-265.

165. Inafuku K, Inari H, Goto N, Kawamoto M, Hatori S, Tanabe H et al. A case of postmenopausal breast cancer becoming HER2 positive after neoadjuvant hormone therapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2014; 41(4): 487-489.

166. Inari H, Chiba A, Inaba M, Ino H, Fukahori M, Yoshida A. A case of metastatic breast cancer with liver metastasis effectively treated with capecitabine and vinorelbine [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2009; 36(2): 333-335.

167. Inari H, Hashimoto M, Uesugi K, Goto N, Hatori S, Tanabe H et al. Three patients with local recurrence of ER-positive breast cancer for whom anastrozole was clinically effective [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2013; 40(3): 361-363.

168. Ingle JN, Schaid DJ, Goss PE, Liu M, Mushiroda T, Chapman JAW et al. Genome-wide associations and functional genomic studies of musculoskeletal adverse events in women receiving aromatase inhibitors. J Clin Oncol 2010; 28(31): 4674-4682.

169. Ingle JN, Suman VJ, Johnson PA, Krook JE, Mailliard JA, Wheeler RH et al. Evaluation of tamoxifen plus letrozole with assessment of pharmacokinetic interaction in postmenopausal women with metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 1999; 5(7): 1642-1649.

170. Ioannidis G, Gkogkou P, Charalampous P, Diamandi M, Ioannou R. Radiation-recall dermatitis with the everolimus/exemestane combination ten years after adjuvant whole-breast radiotherapy. Radiother Oncol 2014; 112(3): 449-450.

171. Isaacs C, Herbolsheimer P, Liu MC, Wilkinson M, Ottaviano Y, Chung GG et al. Phase I/II study of sorafenib with anastrozole in patients with hormone receptor positive aromatase inhibitor resistant metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011; 125(1): 137-143.

172. Isci H, Guducu N, Basgul AY, Aydinli K, Calay Z, Dunder I. Lobular carcinoma of the breast metastasizing to leiomyoma in a patient under letrozole treatment. Eur J Gynaecol Oncol 2011; 32(5): 560-562.

173. Ishitobi M, Komoike Y, Motomura K, Koyama H, Nishiyama K, Inaji H. Retrospective analysis of concurrent vs. sequential administration of radiotherapy and hormone therapy using aromatase inhibitor for hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer. Anticancer Res 2009; 29(11): 4791-4794.

174. Ishitobi M, Suzuki O, Komoike Y, Ohsumi S, Nakahara S, Yagi T et al. Phase II study of neoadjuvant anastrozole and concurrent radiotherapy for postmenopausal breast cancer patients. Breast Cancer 2014; 21(5): 550-556.

175. Ishizuna K, Ninomiya J, Kojima M, Kawashima M, Nozaki M, Yamagishi H et al. Paclitaxel-resistant advanced recurrent breast cancer: a case of partial response due to addition of bevacizumab to paclitaxel therapy; a case report. BMC Res Notes 2013; 6: 254.

176. Ito KI, Ito T, Okada T, Watanabe T, Gomi K, Kanai T et al. A case of brain metastases from breast cancer that responded to anastrozole monotherapy. Breast J 2009; 15(4): 435-437.

177. Ivanov VG, Tsyrlina EV, Kovalenko IG, Poroshina TE, Gamaiunova VB, Malysheva SA et al. Correlation of hormone-metabolic status in breast cancer and effectiveness of adjuvant hormone therapy [Russisch]. Vopr Onkol 2006; 52(2): 150-154.

178. Iveson TJ, Smith IE, Ahern J, Smithers DA, Trunet PF, Dowsett M. Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in postmenopausal patients with advanced breast cancer. Cancer Res 1993; 53(2): 266-270.

179. Jang RW, Doherty M, Hopkins JJ, Warner E. A case of prolonged disease-free survival in a patient with choroidal metastasis from breast cancer. Nat Clin Pract Oncol 2009; 6(2): 118-121.

180. Jarhult J. Anastrozole can cause severe hypercalcaemia mimicking primary hyperparathyroidism. Breast Cancer 2014; 21(3): 379-381.

181. Jenkins V, Shilling V, Fallowfield L, Howell A, Hutton S. Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. Psychooncology 2004; 13(1): 61-66.

182. Jhaveri K, Halperin P, Shin SJ, Vahdat L. Erythema nodosum secondary to aromatase inhibitor use in breast cancer patients: case reports and review of the literature. Breast Cancer Res Treat 2007; 106(3): 315-318.

183. Johannessen DC, Engan T, Di Salle E, Zurlo MG, Paolini J, Ornati G et al. Endocrine and clinical effects of exemestane (PNU 155971), a novel steroidal aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients: a phase I study. Clin Cancer Res 1997; 3(7): 1101-1108.

184. Jones S, Vogel C, Arkhipov A, Fehrenbacher L, Eisenberg P, Cooper B et al. Multicenter, phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17(11): 3418-3425.

185. Kalder M, Ziller V, Kyvernitakis I, Knoll D, Hars O, Hadji P. Influence of compliance on bone mineral density changes in postmenopausal women with early breast cancer on anastrozole. J Cancer Res Clin Oncol 2013; 139(6): 915-923.

186. Kalender ME, Sevinc A, Camci C, Turk HM, Karakok M, Akgul B. Anastrozole-associated sclerosing glomerulonephritis in a patient with breast cancer. Oncology 2007; 73(5-6): 415-418.

187. Karagoz B, Ayata A, Bilgi O, Uzun G, Unal M, Kandemir EG et al. Hemicentral retinal artery occlusion in a breast cancer patient using anastrozole. Onkologie 2009; 32(7): 421-423.

188. Karagoz B, Bilgi O, Alacacioglu A, Ozgun A, Sayan O, Erikci AA et al. Mean platelet volume increase after tamoxifen, but not after anastrazole in adjuvant therapy of breast cancer. Med Oncol 2010; 27(2): 199-202.

189. Kelly E, Lu CY, Albertini S, Vitry A. Longitudinal trends in utilization of endocrine therapies for breast cancer: an international comparison. J Clin Pharm Ther 2015; 40(1): 76-82.

190. Kemp A, Preen DB, Saunders C, Boyle F, Bulsara M, Holman CD et al. Women commencing anastrozole, letrozole or tamoxifen for early breast cancer: the impact of comorbidity and demographics on initial choice. PLoS One 2014; 9(1): e84835.

191. Kemp A, Preen DB, Saunders C, Boyle F, Bulsara M, Malacova E et al. Early discontinuation of endocrine therapy for breast cancer: who is at risk in clinical practice? Springerplus 2014; 3: 282.

192. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, Sharma P, Baxa SE, O'Dea AP et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; 119(1): 111-118.

193. Kidwell KM, Harte SE, Hayes DF, Storniolo AM, Carpenter J, Flockhart DA et al. Patient-reported symptoms and discontinuation of adjuvant aromatase inhibitor therapy. Cancer 2014; 120(16): 2403-2411.

194. Kihara M, Miyauchi A. A case of elderly breast cancer achieving partial response by letrozole with stable disease to anastrozole as neoadjuvant endocrine therapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2008; 35(4): 687-690.

195. Kim SH, Park IH, Lee H, Lee KS, Nam BH, Ro J. Efficacy of exemestane after nonsteroidal aromatase inhibitor use in metastatic breast cancer patients. Asian Pac J Cancer Prev 2012; 13(3): 979-983.

196. King V, Goldfarb SB, Brooks JD, Sung JS, Nulsen BF, Jozefara JE et al. Effect of aromatase inhibitors on background parenchymal enhancement and amount of fibroglandular tissue at breast MR imaging. Radiology 2012; 264(3): 670-678.

197. Klein KO, Demers LM, Santner SJ, Baron J, Cutler GB Jr, Santen RJ. Use of ultrasensitive recombinant cell bioassay to measure estrogen levels in women with breast cancer receiving the aromatase inhibitor, letrozole. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80(9): 2658-2660.

198. Koeberle D. Phase II study of trastuzumab (Herceptin) monotherapy followed by trastuzumab and letrozole in postmenopausal women with progressive advanced breast cancer. Physician Data Query (PDQ) 2005.

199. Koeberle D, Ruhstaller T, Jost L, Pagani O, Zaman K, von Moos R et al. Combination of trastuzumab and letrozole after resistance to sequential trastuzumab and aromatase inhibitor monotherapies in patients with estrogen receptor-positive, HER-2-positive advanced breast cancer: a proof-of-concept trial (SAKK 23/03). Endocr Relat Cancer 2011; 18(2): 257-264.

200. Komeda S, Furukawa N, Kasai T, Washida A, Kobayashi H. Uterine metastasis of lobular breast cancer during adjuvant letrozole therapy. J Obstet Gynaecol 2013; 33(1): 99-101.

201. Konduri S, Khan Q, Stites S. Pulmonary hypertension caused by metastatic breast cancer and its response to antihormone therapy and chemotherapy. Breast J 2007; 13(5): 506-508.

202. Kotwal V, Demetria M, Attar B, Pierko K, Stroger JH. Microscopic gastrointestinal involvement due to metastatic breast cancer, 18 years after mastectomy 2011 ACG presidential poster ACG/astrazeneca clinical vignette award. Am J Gastroenterol 2011; 106(Suppl 2): S272.

203. Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D, Tulusan AH, Janicke F, Bastert G et al. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. BMC Cancer 2008; 8: 62.

204. Kristensen VN, Sorlie T, Geisler J, Yoshimura N, Linegjaerde O-C, Glad I et al. Effects of anastrozole on the intratumoral gene expression in locally advanced breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 95(1-5): 105-111.

205. Kröz M, Schad F, Matthes B, Pickartz H, Girke M. Blut- und Gewebseosinophilie, Mistellektin-Antikörper und Lebensqualität bei einer Mammakarzinom-Patientin unter intratumoraler und subkutaner Misteltherapie. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd 2002; 9(3): 160-167.

206. Kurozumi S, Takeo T, Ikeda F, Horiguchi J, Takeyoshi I, Ito H. A case of aromatase inhibitor-tolerant metastatic breast cancer revealing complete remission with high-dose toremifene therapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2011; 38(1): 93-96.

207. Kusama H, Okishiro M, Ishida T, Sato Y, Morimoto Y, Matsushita K et al. A case of hyoid bone metastasis from breast cancer [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2014; 41(12): 1915-1917.

208. Kusama M. A case of secondary inflammatory breast cancer with multiple metastases in which operation was possible through letrozole monotherapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2011; 38(3): 419-422.

209. Kusama M, Kaise H, Nakayama S, Ota D, Katsumata K, Aoki T. A case of aged advanced breast cancer with multiple lung and pleural metastases responding to exemestane monotherapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2004; 31(10): 1551-1554.

210. Kuwayama T, Sato T, Nakagawa T, Sugimoto H, Ishiba T, Kubota K et al. A case of scalp metastases from breast cancer successfully treated with letrozole [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2011; 38(12): 2183-2185.

211. Kvinnsland S, Anker G, Dirix LY, Bonneterre J, Prove AM, Wilking N et al. High activity and tolerability demonstrated for exemestane in postmenopausal women with metastatic breast cancer who had previously failed on tamoxifen treatment. Eur J Cancer 2000; 36(8): 976-982.

212. Kyvernitakis I, Albert US, Kalder M, Winarno AS, Hars O, Hadji P. Effect of anastrozole on hormone levels in postmenopausal women with early breast cancer. Climacteric 2015; 18(1): 63-68.

213. Kyvernitakis I, Knoll D, Struck M, Hars O, Bauer T, Hadji P. Impact of BMI on serum estradiol and bone turnover markers in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer treated with anastrozole. J Cancer Res Clin Oncol 2014; 140(1): 159-166.

214. Kyvernitakis I, Rachner TD, Urbschat A, Hars O, Hofbauer LC, Hadji P. Effect of aromatase inhibition on serum levels of sclerostin and dickkopf-1, bone turnover markers and bone mineral density in women with breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2014; 140(10): 1671-1680.

215. La Verde N, Bramati A, Girelli S, Piva S, Moretti A, Sburlati P et al. Safe chemotherapy and hormone therapy for treating early breast cancer in a glucose 6-phosphate dehydrogenase-deficient patient: case report. Anticancer Drugs 2012; 23(7): 758-760.

216. Lafky JM, Baron AT, Cora EM, Hillman DW, Suman VJ, Perez EA et al. Serum soluble epidermal growth factor receptor concentrations decrease in postmenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole. Cancer Res 2005; 65(8): 3059-3062.

217. Lambertini M, Pronzato P, Giraudi S, Levaggi A, Bighin C, Del Mastro L. Letrozole withdrawal response in locally advanced breast cancer. Ann Oncol 2011; 22(8): 1927-1928.

218. Langenegger T, Wahl P, Schiesser D, Thurlimann B. Plasma levels of tamoxifen, N-desmethyl tamoxifen and anastrozole in a patient with metastatic breast cancer and chronic hemodialysis. Breast Cancer Res Treat 2006; 100(2): 177-181.

219. Larionov A, Turnbull A, Sims A, Renshaw L, Kay C, Harrison D et al. Predicting response to neoadjuvant letrozole. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract P3-06-23.

220. Laroche M, Borg S, Lassoued S, De Lafontan B, Roche H. Joint pain with aromatase inhibitors: abnormal frequency of Sjogren's syndrome. J Rheumatol 2007; 34(11): 2259-2263.

221. Lavrenkov K, Man S, Geffen DB, Cohen Y. Experience of hormonal therapy with anastrozole for previously treated metastatic breast cancer. Isr Med Assoc J 2002; 4(3): 176-177.

222. Lee HS, Lee JY, Ah YM, Kim HS, Im SA, Noh DY et al. Low adherence to upfront and extended adjuvant letrozole therapy among early breast cancer patients in a clinical practice setting. Oncology 2014; 86(5-6): 340-349.

223. Lejbak L, Vrbancic M, Crossley M. Endocrine therapy is associated with low performance on some estrogen-sensitive cognitive tasks in postmenopausal women with breast cancer. J Clin Exp Neuropsychol 2010; 32(8): 836-846.

224. Li HP, Ji JF, Hou KY, Jia TZ, Zhao HM, Xiao Y et al. Clinical study of aromatase inhibitors in advanced breast cancer [Chinesisch]. Beijing Da Xue Xue Bao 2007; 39(2): 193-196.

225. Li N, Hao Y, Xie J, Lin PL, Zhou Z, Zhong Y et al. Everolimus use and associated factors among post-menopausal women with HR+/HER2- metastatic breast cancer. Curr Med Res Opin 15.06.2015 [Epub ahead of print].

226. Lintermans A, Van Calster B, Van Hoydonck M, Pans S, Verhaeghe J, Westhovens R et al. Aromatase inhibitor-induced loss of grip strength is body mass index dependent: hypothesis-generating findings for its pathogenesis. Ann Oncol 2011; 22(8): 1763-1769.

227. Lintermans A, Vanderschueren D, Verhaeghe J, Van Asten K, Jans I, Van Herck E et al. Arthralgia induced by endocrine treatment for breast cancer: a prospective study of serum levels of insulin like growth factor-I, its binding protein and oestrogens. Eur J Cancer 2014; 50(17): 2925-2931.

228. Lipton A, Demers LM, Harvey HA, Kambic KB, Grossberg H, Brady C et al. Letrozole (CGS 20267): a phase I study of a new potent oral aromatase inhibitor of breast cancer. Cancer 1995; 75(8): 2132-2138.

229. Lipton A, Leitzel K, Ali SM, Demers L, Harvey HA, Chaudri-Ross HA et al. Serum HER-2/neu conversion to positive at the time of disease progression in patients with breast carcinoma on hormone therapy. Cancer 2005; 104(2): 257-263.

230. Liu L, Bai YX, Zhou JH, Sun XW, Sui H, Zhang WJ et al. A polymorphism at the 3'-UTR region of the aromatase gene is associated with the efficacy of the aromatase inhibitor, anastrozole, in metastatic breast carcinoma. Int J Mol Sci 2013; 14(9): 18973-18988.

231. Liu X, Qu H, Cao W, Wang Y, Ma Z, Li F et al. Efficacy of combined therapy of goserelin and letrozole on very young women with advanced breast cancer as first-line endocrine therapy. Endocr J 2013; 60(6): 819-828.

232. Liu XQ, Song ST, Liu JW, Ren J, Wang AL, Fan QX et al. Clinical trial on exemestane in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer [Chinesisch]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2003; 25(5): 504-506.

233. Llombart-Cussac A, Guerrero A, Galan A, Caranana V, Buch E, Rodriguez-Lescure A et al. Phase II trial with letrozole to maximum response as primary systemic therapy in postmenopausal patients with ER/PgR[+]operable breast cancer. Clin Transl Oncol 2012; 14(2): 125-131.

234. Lonning PE, Bajetta E, Murray R, Tubiana-Hulin M, Eisenberg PD, Mickiewicz E et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. J Clin Oncol 2000; 18(11): 2234-2244.

235. Lonning PE, Haynes BP, Dowsett M. Relationship of body mass index with aromatisation and plasma and tissue oestrogen levels in postmenopausal breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. Eur J Cancer 2014; 50(6): 1055-1064.

236. Lopez Carpintero N, Sanchez Mendez JI, De Santiago Garcia JI. Co-expression of estrogen receptors and Her2/neu in breast cancer: neoadjuvant chemotherapy sentinel lymph node and hormonotherapy [Spanisch]. Ginecol Obstet Mex 2012; 80(11): 720-724.

237. Lopez-Knowles E, Segal CV, Gao Q, Garcia-Murillas I, Turner NC, Smith I et al. Relationship of PIK3CA mutation and pathway activity with antiproliferative response to aromatase inhibition. Breast Cancer Res Treat 2014; 16(3): R68.

238. Lopez-Knowles E, Wilkerson PM, Ribas R, Anderson H, Mackay A, Ghazoui Z et al. Integrative analyses identify modulators of response to neoadjuvant aromatase inhibitors in patients with early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2015; 17(1): 35.

239. Love RR, Hutson PR, Havighurst TC, Cleary JF. Endocrine effects of tamoxifen plus exemestane in postmenopausal women with breast cancer. Clin Cancer Res 2005; 11(4): 1500-1503.

240. Lu HH, Li Q, Xu BH, Zhang P, Yuan P, Wang JY et al. Effects of anastrozole on lipid metabolism in Chinese postmenopausal women with breast cancer [Chinesisch]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2011; 33(7): 520-525.

241. Luftner D, Schelenz C, Possinger K. Verschreibungsverhalten von Aromataseinhibitoren in der adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms: eine aktuelle Bestandsaufnahme unter Meinungsbildnern in Deutschland. Geburtshilfe Frauenheilkd 2009; 69(11): 1012-1019.

242. Lunardi G, Piccioli P, Bruzzi P, Notaro R, Lastraioli S, Serra M et al. Plasma estrone sulfate concentrations and genetic variation at the CYP19A1 locus in postmenopausal women with early breast cancer treated with letrozole. Breast Cancer Res Treat 2013; 137(1): 167-174.

243. Lustberg MB, Povoski SP, Zhao W, Ziegler RM, Sugimoto Y, Ruppert AS et al. Phase II trial of neoadjuvant exemestane in combination with celecoxib in postmenopausal women who have breast cancer. Clin Breast Cancer 2011; 11(4): 221-227.

244. Lycette JL, Luoh SW, Beer TM, Deloughery TG. Acute bilateral pulmonary emboli occurring while on adjuvant aromatase inhibitor therapy with anastrozole: case report and review of the literature. Breast Cancer Res Treat 2006; 99(3): 249-255.

245. Madhup R, Kirti S, Bhatt MLB, Srivastava PK, Srivastava M, Kumar S. Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer: a case report. Breast 2006; 15(3): 440-442.

246. Manjunatha N, Ganjekar S, Mahendra JV, Kilara N, Srinivasa R. Tardive dyskinesia associated with anastrozole. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2013; 25(3): E27-E28.

247. Manquez ME, Brown MM, Shields CL, Shields JA. Management of choroidal metastases from breast carcinomas using aromatase inhibitors. Curr Opin Ophthalmol 2006; 17(3): 251-256.

248. Mao JJ, Bruner DW, Stricker C, Farrar JT, Xie SX, Bowman MA et al. Feasibility trial of electroacupuncture for aromatase inhibitor-related arthralgia in breast cancer survivors. Integr Cancer Ther 2009; 8(2): 123-129.

249. Marcom PK, Isaacs C, Harris L, Wong ZW, Kommarreddy A, Novielli N et al. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers. Breast Cancer Res Treat 2007; 102(1): 43-49.

250. Mareck U, Geyer H, Guddat S, Haenelt N, Koch A, Kohler M et al. Identification of the aromatase inhibitors anastrozole and exemestane in human urine using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom 2006; 20(12): 1954-1962.

251. Mariani G, Ricchini F, Sica L, Bianchi GV. Lapatinib and letrozole as first-line therapy for metastatic breast cancer: case report of bone metastasis 18 years later. Tumori 2013; 99(6): 264e-268e.

252. Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E, Koukouras D, Venizelos B, Zobolas V, Misitzis J et al. Age effect on bone mineral density changes in breast cancer patients receiving anastrozole: results from the ARBI prospective clinical trial. J Cancer Res Clin Oncol 2012; 138(9): 1569-1577.

253. Martinetti A, Bajetta E, Ferrari L, Zilembo N, Seregni E, Del Vecchio M et al. Osteoprotegerin and osteopontin serum values in postmenopausal advanced breast cancer patients treated with anastrozole. Endocr Relat Cancer 2004; 11(4): 771-779.

254. Maruyama S, Ito M, Hirano Y, Shimo T, Hashida S, Iga K et al. A case of recurrent breast cancer with multiple lung metastases responding to anastrozole monotherapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2008; 35(10): 1787-1789.

255. Matsui K, Tazawa K, Karato M, Nagata T, Shimada Y, Tsukada K. An elderly advanced breast cancer with a good response to anastrozole [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2010; 37(8): 1557-1560.

256. Matsumoto C, Ishikawa T, Momiyama N, Chishima T, Ichikawa Y, Togo S et al. A case of advanced breast cancer with multiple liver metastases resistant to chemotherapy responding to high-dose toremifene [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2007; 34(3): 449-451.

257. Mayer EL, Gropper AB, Tung NM, Higgins MJ, Traina TA, Barry WT et al. Adjuvant palbociclib (P) plus endocrine therapy (ET) for hormone receptor positive (HR+) breast cancer: a phase II feasibility study. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract TPS654.

258. Mazokopakis EE, Karefilakis CM, Tsartsalis AN, Milkas AN, Starakis IK. Exemestane-induced subclinical hypothyroidism: a case report. Clin Drug Investig 2008; 28(10): 669-671.

259. McArthur HL, Gelmon KA, Olivotto IA, Speers CH, Ellard SL, O'Reilly SE et al. Effectiveness of a letter notification program for women with early-stage breast cancer eligible for extended adjuvant letrozole. J Clin Oncol 2009; 27(9): 1388-1393.

260. McGurk R, Fallowfield L, Winters Z. Information provision for patients by breast cancer teams about the side-effects of hormone treatments. Eur J Cancer 2006; 42(12): 1760-1767.

261. Melichar B, Plisek J, Hyspler R, Kalabova H, Kasparova M, Krcmova L et al. Erythrocyte alpha-tocopherol in breast cancer patients treated with letrozol. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2010; 56(2): 98-103.

262. Mello-Grand M, Singh V, Ghimenti C, Scatolini M, Regolo L, Grosso E et al. Gene expression profiling and prediction of response to hormonal neoadjuvant treatment with anastrozole in surgically resectable breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; 121(2): 399-411.

263. Menas P, Merkel D, Hui W, Lawton J, Harper A, Carro G. Incidence and management of arthralgias in breast cancer patients treated with aromatase inhibitors in an outpatient oncology clinic. J Oncol Pharm Pract 2012; 18(4): 387-393.

264. Milla-Santos A, Milla L, Calvo N, Portella J, Rallo L, Casanovas JM et al. Anastrozole as neoadjuvant therapy for patients with hormone-dependent, locally-advanced breast cancer. Anticancer Res 2004; 24(2C): 1315-1318.

265. Miller WR. Biology of aromatase inhibitors: pharmacology/endocrinology within the breast. Endocr Relat Cancer 1999; 6(2): 187-195.

266. Miller WR, Dixon JM. Local endocrine effects of aromatase inhibitors within the breast. J Steroid Biochem Mol Biol 2001; 79(1-5): 93-102.

267. Miller WR, Dixon JM. Endocrine and clinical endpoints of exemestane as neoadjuvant therapy. Cancer Control 2002; 9(2 Suppl): 9-15.

268. Miller WR, Dixon JM, Cameron DA, Anderson TJ. Biological and clinical effects of aromatase inhibitors in neoadjuvant therapy. J Steroid Biochem Mol Biol 2001; 79(1-5): 103-107.

269. Miller WR, Larionov A. Changes in expression of oestrogen regulated and proliferation genes with neoadjuvant treatment highlight heterogeneity of clinical resistance to the aromatase inhibitor, letrozole. Breast Cancer Res 2010; 12(4): R52.

270. Miller WR, Larionov A, Anderson TJ, Evans DB, Dixon JM. Sequential changes in gene expression profiles in breast cancers during treatment with the aromatase inhibitor, letrozole. Pharmacogenomics J 2012; 12(1): 10-21.

271. Miller WR, Larionov A, Renshaw L, Anderson TJ, White S, Hampton G et al. Aromatase inhibitors: gene discovery. J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 106(1-5): 130-142.

272. Miller WR, Larionov AA, Renshaw L, Anderson TJ, White S, Murray J et al. Changes in breast cancer transcriptional profiles after treatment with the aromatase inhibitor, letrozole. Pharmacogenet Genomics 2007; 17(10): 813-826.

273. Miller WR, White S, Dixon JM, Murray J, Renshaw L, Anderson TJ. Proliferation, steroid receptors and clinical/pathological response in breast cancer treated with letrozole. Br J Cancer 2006; 94(7): 1051-1056.

274. Minamoto K, Ikeda T. A case of advanced breast cancer with multiple bone metastases responding to docetaxel and high-dose toremifene as fourth-line chemo-endocrine therapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2009; 36(13): 2627-2630.

275. Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, Moyneur E, Marynchencko M, Boyce SP et al. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. Clin Breast Cancer 2006; 7(2): 127-132.

276. Miyoshi K, Ohtsuka S, Inagaki M, Ohsaki T, Fuchimoto S, Yumura M et al. Combination therapy with anastrozole and 5'-DFUR as a treatment for metastatic breast cancer [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2004; 31(10): 1533-1536.

277. Mlineritsch B, Tausch C, Singer C, Luschin-Ebengreuth G, Jakesz R, Ploner F et al. Exemestane as primary systemic treatment for hormone receptor positive post-menopausal breast cancer patients: a phase II trial of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG-17). Breast Cancer Res Treat 2008; 112(1): 203-213.

278. Morales L, Neven P, Cheroutre E, Van de Putte G, Paridaens R. Assessment of hot flashes and clinical correlates in breast cancer patients receiving tamoxifen or third-generation aromatase inhibitors. J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): Abstract 8015.

279. Morales L, Pans S, Paridaens R, Westhovens R, Timmerman D, Verhaeghe J et al. Debilitating musculoskeletal pain and stiffness with letrozole and exemestane: associated tenosynovial changes on magnetic resonance imaging. Breast Cancer Res Treat 2007; 104(1): 87-91.

280. Mori K, Chiba N, Yamamoto Y, Yonekawa H. A case of recurrent breast cancer with carcinomatous pleurisy successfully treated with combined chemoendocrine-therapy of CTF (CPA, THP and 5-FU) and anastrozole following instillation therapy 12 years after radical mastectomy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2002; 29(13): 2565-2568.

281. Morohashi S, Morohashi H, Saito C, Odagiri H. A case of recurrent breast cancer with liver metastasis responding to exemestane [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2009; 36(5): 811-814.

282. Moschos MM, Chatziralli IP, Zagouri F, Zografos GC. Macular oedema due to letrozole: a first case report. Clin Exp Optom 2012; 95(6): 646-650.

283. Motomura K, Ishitobi M, Komoike Y, Koyama H, Nagase H, Inaji H et al. Expression of estrogen receptor beta and phosphorylation of estrogen receptor alpha serine 167 correlate with progression-free survival in patients with metastatic breast cancer treated with aromatase inhibitors. Oncology 2010; 79(1-2): 55-61.

284. Mousa NA, Crystal P, Wolfman WL, Bedaiwy MA, Casper RF. Aromatase inhibitors and mammographic breast density in postmenopausal women receiving hormone therapy. Menopause 2008; 15(5): 875-884.

285. Moy B, Neven P, Lebrun F, Bellet M, Xu B, Sarosiek T et al. Bosutinib in combination with the aromatase inhibitor exemestane: a phase II trial in postmenopausal women with previously treated locally advanced or metastatic hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer. Oncologist 2014; 19(4): 346-347.

286. Moy B, Neven P, Lebrun F, Bellet M, Xu B, Sarosiek T et al. Bosutinib in combination with the aromatase inhibitor letrozole: a phase II trial in postmenopausal women evaluating first-line endocrine therapy in locally advanced or metastatic hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer. Oncologist 2014; 19(4): 348-349.

287. Moy I, Lin Z, Rademaker AW, Reierstad S, Khan SA, Bulun SE. Expression of estrogen-related gene markers in breast cancer tissue predicts aromatase inhibitor responsiveness. PLoS One 2013; 8(11): e77543.

288. Mrozek E, Layman R, Ramaswamy B, Schaaf L, Li X, Ottman S et al. Phase II trial of exemestane in combination with fulvestrant in postmenopausal women with advanced, hormone-responsive breast cancer. Clin Breast Cancer 2012; 12(2): 151-156.

289. Mukai T, Hikino H, Koike M, Murata Y. A case of recurrent breast cancer with brain metastases successfully treated with vinorelbine and anastrozole after multiple chemo-endocrine therapies [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2012; 39(3): 441-444.

290. Murata T, Yoshino H, Bandou H, Morita K, Kurokawa M, Inaki N et al. A case of metastatic breast cancer resistant to anastrozole treatment responding to high-dose toremifene [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2009; 36(4): 671-673.

291. Mustacchi G, Mansutti M, Sacco C, Barni S, Farris A, Cazzaniga M et al. Neo-adjuvant exemestane in elderly patients with breast cancer: a phase II, multicentre, open-label, Italian study. Ann Oncol 2009; 20(4): 655-659.

292. Nagao T, Kira M, Takahashi M, Honda J, Hirose T, Tangoku A et al. Serum estradiol should be monitored not only during the peri-menopausal period but also the post-menopausal period at the time of aromatase inhibitor administration. World J Surg Oncol 2009; 7: 88.

293. Nakatani K, Matsumoto M, Ue H, Nishioka A, Tanaka Y, Kodama H et al. Erythema multiforme after radiotherapy with aromatase inhibitor administration in breast-conservation treatment for breast cancer. Breast Cancer 2008; 15(4): 321-323.

294. Nastri CO, Martins WP, Ferriani RA, Filho FM, Dos Reis FJC. Sonographic evaluation of endothelial function in letrozole and tamoxifen users. Maturitas 2008; 61(4): 340-344.

295. Navarro Martin LM, Ocana Fernandez A, Rodriguez Sanchez CA, Ruiz Martin I, Cruz Hernandez JJ. Durable clinical benefit with exemestane in leptomeningeal metastasis of breast cancer. Clin Transl Oncol 2005; 7(8): 358-360.

296. Nemitz N, Kurmann PT, Van Linthoudt D. Intensification of a diffuse chronic pain syndrome by the introduction of an aromatase inhibitor [Französisch]. Praxis 2008; 97(3): 137-141.

297. Neuner JM, Kamaraju S, Charlson JA, Wozniak EM, Smith EC, Biggers A et al. The introduction of generic aromatase inhibitors and treatment adherence among medicare d enrollees. J Natl Cancer Inst 2015; 107(8): djv130.

298. Nicolatou-Galitis O, Nikolaidi A, Athanassiadis I, Papadopoulou E, Sonis S. Oral ulcers in patients with advanced breast cancer receiving everolimus: a case series report on clinical presentation and management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2013; 116(2): e110-e116.

299. Nishimura R, Anan K, Yamamoto Y, Higaki K, Tanaka M, Shibuta K et al. Efficacy of goserelin plus anastrozole in premenopausal women with advanced or recurrent breast cancer refractory to an LH-RH analogue with tamoxifen: results of the JMTO BC08-01 phase II trial. Oncol Rep 2013; 29(5): 1707-1713.

300. Noda S, Kashiwagi S, Kawajiri H, Takashima T, Onoda N, Hirakawa K. A case of metastatic breast carcinoma of the cervical muscles [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2013; 40(12): 2405-2407.

301. Nogues X, Servitja S, Pena MJ, Prieto-Alhambra D, Nadal R, Mellibovsky L et al. Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. Maturitas 2010; 66(3): 291-297.

302. Oberguggenberger AS, Sztankay M, Beer B, Schubert B, Meraner V, Oberacher H et al. Adherence evaluation of endocrine treatment in breast cancer: methodological aspects. BMC Cancer 2012; 12: 474.

303. Oda G, Nakagawa T, Sato T, Kuwayama T, Yamamoto K, Kawachi H et al. A case of stage IV breast cancer with bone metastases that responded well for long-term to hormonal therapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2010; 37(12): 2753-2755.

304. Ogo E, Etou H, Suzuki G, Suefuji H, Tsuji C, Hattori C et al. A 23-year delayed locoregional recurrence of breast carcinoma following mastectomy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2008; 35(2): 323-326.

305. Ohsako T, Inoue K, Nagamoto N, Tanaka E, Yoshida Y. Locally advanced breast cancer with a good response to sequential endocrine monotherapy: a case report [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2007; 34(1): 73-75.

306. Ohsako T, Inoue K, Nagamoto N, Yoshida Y, Nakahara O. Two cases of recurrent breast cancer with regional lymph node metastases showing a complete response to trastuzumab and paclitaxel treatment [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2006; 33(9): 1301-1303.

307. Ohsako T, Inoue K, Nagamoto N, Yoshida Y, Nakahara O, Sakamoto N. Joint symptoms: a practical problem of anastrozole. Breast Cancer 2006; 13(3): 284-288.

308. Ohsako T, Yamamoto Y, Kawazoe T, Inoue K, Nagamoto N, Yoshida Y et al. Two cases of stage IV breast cancer with severe hypercalcemia [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2006; 33(2): 223-226.

309. Okamoto T, Goto M, Tomita I, Murayama A, Sawa M, Noguchi Y et al. A case of recurrence of breast cancer 36 years after mastectomy treated with endocrine and chemotherapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2010; 37(5): 899-902.

310. Okishiro M, Taguchi T, Kim SJ, Tanji Y, Shimazu K, Tamaki Y et al. Incidence of joint symptoms and bone fractures in Japanese postmenopausal breast cancer patients treated with adjuvant anastrozole. J Cancer Res Clin Oncol 2009; 135(6): 823-827.

311. Okubo S, Sonoo H, Hirono M, Nomura T, Udagawa K, Ikeda M et al. Therapeutic effects of anastrozole in patients with advanced and recurrent breast cancer [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2004; 31(10): 1527-1531.

312. Okunade G, Green AR, Ying M, Agrawal A, Paish EC, Aleskandrany M et al. Biological profile of oestrogen receptor positive primary breast cancers in the elderly and response to primary endocrine therapy. Crit Rev Oncol Hematol 2009; 72(1): 76-82.

313. Okutani D, Andou A, Yamadori I, Higashi R. Pulmonary metastasis from breast cancer 38 years after mastectomy: report of a case [Chinesisch]. Kyobu Geka 2014; 67(7): 592-594.

314. Olson JA Jr, Budd GT, Carey LA, Harris LA, Esserman LJ, Fleming GF et al. Improved surgical outcomes for breast cancer patients receiving neoadjuvant aromatase inhibitor therapy: results from a multicenter phase II trial. J Am Coll Surg 2009; 208(5): 906-914.

315. Oyan B, Altundag K, Ozisik Y. Does letrozole have any place in adjuvant setting in breast cancer patients with documented hypercoagulability? Am J Clin Oncol 2004; 27(2): 210-211.

316. Ozdogan M, Samur M, Bozcuk HS, Sagtas E, Yildiz M, Artac M et al. Durable remission of leptomeningeal metastasis of breast cancer with letrozole: a case report and implications of biomarkers on treatment selection. Jpn J Clin Oncol 2003; 33(5): 229-231.

317. Paepke S, Bouterfa H, Wallwiener D. A multicenter study of pre-operative treatment with Femara (letrozole) for optimal duration of treatment in postmenopausal women with ER and/or PgR positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2001; 69(3): 290.

318. Pagano M, Asensio SN, Zanelli F, Lococo F, Cavazza A, Damiani S et al. Is there a role for hormonal therapy in neuroendocrine carcinoma of the breast? A paradigmatic case report. Clin Breast Cancer 2014; 14(5): e99-e101.

319. Paridaens R, Thomas J, Wildiers J, Vermeiren P, Lobelle JP, Di Salle E et al. Safety, activity and estrogen inhibition by exemestane in postmenopausal women with advanced breast cancer: a phase I study. Anticancer Drugs 1998; 9(8): 675-683.

320. Park IH, Ro J, Lee KS, Kim EA, Kwon Y, Nam BH et al. Phase II parallel group study showing comparable efficacy between premenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole plus goserelin and postmenopausal patients treated with letrozole alone as first-line hormone therapy. J Clin Oncol 2010; 28(16): 2705-2711.

321. Partridge AH, LaFountain A, Mayer E, Taylor BS, Winer E, Asnis-Alibozek A. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26(4): 556-562.

322. Pegram MD, Silva OE, Higgins C, Tukia K, Stuart M, Slingerland J. Phase IB pharmacokinetic (PK) study of Src kinase inhibitor AZD0530 plus anastrozole in postmenopausal hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC). J Clin Oncol 2010; 28(15 Suppl): Abstract e13074.

323. Penrod NM, Moore JH. Key genes for modulating information flow play a temporal role as breast tumor coexpression networks are dynamically rewired by letrozole. BMC Med Genomics 2013; 6(Suppl 2): S2.

324. Peroukides S, Onyenadum A, Starakis I, Koutras A, Makatsoris T, Bouboukas G et al. Prolonged survival of neoplastic meningitis from breast cancer with letrozole and intrathecal methotrexate: a case report. J Neurooncol 2011; 101(3): 509-511.

325. Pfeiler G, Konigsberg R, Hadji P, Fitzal F, Maroske M, Dressel-Ban G et al. Impact of body mass index on estradiol depletion by aromatase inhibitors in postmenopausal women with early breast cancer. Br J Cancer 2013; 109(6): 1522-1527.

326. Pfister CU, Martoni A, Zamagni C, Lelli G, De Braud F, Souppart C et al. Effect of age and single versus multiple dose pharmacokinetics of letrozole (Femara) in breast cancer patients. Biopharm Drug Dispos 2001; 22(5): 191-197.

327. Piacentini F, Omarini C, Barbieri E. Lapatinib and renal impairment: a case report. Tumori 2013; 99(3): e134-e135.

328. Plourde PV, Dyroff M, Dowsett M, Demers L, Yates R, Webster A. ARIMIDEX: a new oral, once-a-day aromatase inhibitor. J Steroid Biochem Mol Biol 1995; 53(1-6): 175-179.

329. Possinger K, Wischnewsky A, Bohm R, Chaudry HA. Advanced breast cancer response and time to progression of the aromatase inhibitor letrozole. Breast Cancer Res Treat 1998; 50(3): 241-241.

330. Powell DE, Cochrane RA, Davie MWJ. Does anastrozole affect bone resorption similarly in early and late postmenopausal women? Calcif Tissue Int 2011; 88(3): 223-230.

331. Presant CA, Bosserman L, Young T, Vakil M, Horns R, Upadhyaya G et al. Aromatase inhibitor-associated arthralgia and/or bone pain: frequency and characterization in non-clinical trial patients. Clin Breast Cancer 2007; 7(10): 775-778.

332. Prieto-Alhambra D, Servitja S, Garrigos L, Torres E, Martinez-Garcia M, Albanell J et al. Bone loss in the b-able clinical cohort of women completing aromatase inhibitor 2-year therapy after tamoxifen: patterns and determinants. J Bone Miner Res 2011; 26(Suppl s1): Abstract MO0131.

333. Pritzker K, Pritzker L, Generali D, Bottini A, Cappelletti MR, Guo B et al. RNA disruption and drug response in breast cancer primary systemic therapy. J Natl Cancer Inst Monogr 2015; 2015(51): 76-80.

334. Prowell TM, Blackford AL, Byrne C, Khouri NF, Dowsett M, Folkerd E et al. Changes in breast density and circulating estrogens in postmenopausal women receiving adjuvant anastrozole. Cancer Prev Res (Phila) 2011; 4(12): 1993-2001.

335. Pujol P, Lasset C, Berthet P, Dugast C, Delaloge S, Fricker JP et al. Uptake of a randomized breast cancer prevention trial comparing letrozole to placebo in BRCA1/2 mutations carriers: the LIBER trial. Fam Cancer 2012; 11(1): 77-84.

336. Rai Y, Ando M, Sagara Y, Takahama T, Matsuyama Y, Ooi Y et al. Neoadjuvant endocrine therapy with anastrozole significantly downstaged an elderly breast cancer woman with locally-advanced breast cancer which became operable [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2005; 32(9): 1301-1305.

337. Repetto L, Vannozzi O, Hazini A, Sestini A, Pietropaolo M, Rosso R. Anastrozole and quinapril can be safely coadministered to elderly women with breast cancer and hypertension: a pharmacokinetic study. Ann Oncol 2003; 14(10): 1587-1588.

338. Revelli A, Porcu E, Levi Setti PE, Delle Piane L, Merlo DF, Anserini P. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? Gynecol Endocrinol 2013; 29(11): 993-996.

339. Riggi M, Moreno-Lopez EM, Rolski J, Petruzelka P, Ferrero JM, Tellez-Bernal E et al. Oral vinorelbine (NVBo) and anastrozole (A) as neoadjuvant treatment of locally advanced (LA) breast cancer (BC) in hormone receptor positive (HR+) postmenopausal patients: results of an international phase II trial. J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl): Abstract 600.

340. Rimawi MF, Mayer IA, Forero A, Nanda R, Goetz MP, Rodriguez AA et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006. J Clin Oncol 2013; 31(14): 1726-1731.

341. Rivera E, Valero V, Francis D, Asnis AG, Schaaf LJ, Duncan B et al. Pilot study evaluating the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the combination of exemestane and tamoxifen. Clin Cancer Res 2004; 10(6): 1943-1948.

342. Robidoux A, Rich E, Bureau NJ, Mader S, Laperriere D, Bail M et al. A prospective pilot study investigating the musculoskeletal pain in postmenopausal breast cancer patients receiving aromatase inhibitor therapy. Curr Oncol 2011; 18(6): 285-294.

343. Rocha-Cadman X, Massie MJ, Du Hamel K. Aromatase inhibitors and mood disturbances. Palliat Support Care 2012; 10(3): 225-227.

344. Ruddy KJ, DeSantis SD, Barry W, Guo H, Block CC, Borges V et al. Extended therapy with letrozole and ovarian suppression in premenopausal patients with breast cancer after tamoxifen. Clin Breast Cancer 2014; 14(6): 413-416.

345. Sagara H, Okayama H, Ohtake T, Yasuda M, Watanabe K, Takenoshita S. A patient with metastatic breast cancer associated with retention of pleural effusion with no response to both CMF and exemestane, whose life was saved by high-dose toremifene [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2005; 32(2): 255-259.

346. Sagara Y, Kosha S, Baba S, Dokiya F, Tamada S, Sagara Y et al. Adverse events and bone health during anastrozole therapy in postmenopausal Japanese breast cancer patients. Breast Cancer 2010; 17(3): 212-217.

347. Sakurai K, Fujisaki S, Nagashima S, Shibata M, Maeda T, Ueda Y et al. Long-term follow-up study: indolemamine 2,3-dioxygenase activity during chemotherapy or hormone therapy in patients with breast cancer [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2011; 38(12): 1930-1932.

348. Sakurai T, Oura S, Hirai I, Tanino H, Yoshimas T, Kokawa Y et al. Anastrozole-resistant breast cancer responsive to exemestane: a case report [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2004; 31(12): 2051-2053.

349. Sakurai T, Oura S, Kinoshita T, Yokochi H, Enomoto K, Nishimura M et al. Advanced breast cancer with lung and pleural metastases responsive to anastrozole: a case report [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2002; 29(9): 1607-1610.

350. Sakurai T, Umemura T, Jinta E, Suzuma T, Yoshimura G, Shimizu S et al. Nineteen years postoperatively, anastrozole, UFT and cyclophosphamide combination therapy remained effective against recurrent hormone responsive breast cancer with intraabdominal lymphnode, pleural, skin and bone metastases in old age following sixteen-year tamoxifen treatment: a case report [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2009; 36(5): 819-821.

351. Salmon RJ, Alran S, Malka I, De Cremoux P, Rosty C, Languille O et al. Estrogen receptors evolution in neoadjuvant aromatase inhibitor (AI) therapy for breast cancer in elderly women: stability of hormonal receptor expression during treatment. Am J Clin Oncol 2006; 29(4): 385-388.

352. Samarnthai N, Elledge R, Prihoda TJ, Huang J, Massarweh S, Yeh IT. Pathologic changes in breast cancer after anti-estrogen therapy. Breast J 2012; 18(4): 362-366.

353. Sangars B, Varadarajan S, Suriyakumaran T. Hormonal therapy in post menopausal receptor positive breast cancer patients-practices and perceptions. Eur J Surg Oncol 2011; 37(5): S21.

354. Santa-Maria CA, Bardia A, Blackford A, Connolly RM, Fetting JH, Jeter S et al. A phase II study evaluating efficacy of zoledronic acid in prevention of aromatase inhibitor (AI)-associated musculoskeletal symptoms: the ZAP trial. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract 9615.

355. Santos-Garcia D, Prieto JM, Lema M. Clinical course of multiple sclerosis in patients treated with cytostatic drugs for cancer [Spanisch]. Rev Neurol 2009; 48(2): 71-74.

356. Sasaki Y, Okuyama M, Hibino M, Tenma K, Nakamura M. A case of elderly locally-advanced breast cancer with skin ulcer responding to letrozole [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2012; 39(6): 1005-1008.

357. Sato T, Nakagawa T, Kuwayama T, Kubota K, Suzuki S, Sugihara K. A case of inflammatory breast cancer responding to anastrozole [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2009; 36(12): 2477-2479.

358. Schwartzberg LS, Cobb P, Senecal F, Henry D, Kulig K, Walker MS et al. Initial treatment and changes in adjuvant endocrine therapy for early stage breast cancer. Breast 2009; 18(2): 78-83.

359. Schwartzberg LS, Yardley DA, Elias AD, Patel MR, Gucalp A, Burris HA et al. Enzalutamide plus exemestane: a pilot study to assess safety, pharmacokinetics, and effects on circulating estrogens in women with advanced hormone-positive breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract 545.

360. Sedjo RL, Devine S. Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011; 125(1): 191-200.

361. Semiglazov VF, Ivanov VG, Gamaiunova VB, Zhil'tsova EK, Tsyrlina EV, Kovalenko IG et al. Interrelationship between response to neoadjuvant hormone therapy and hormonal-metabolic status in breast cancer patients [Russisch]. Vopr Onkol 2001; 47(4): 425-427.

362. Semiglazov VF, Manikhas AG, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ivanov VG, Paltuev RM et al. Neoadjuvant endocrine therapy: retrospective analysis of some mechanisms of resistance. Eur J Cancer 2012; 48(Suppl 1): S171.

363. Sendur MA, Aksoy S, Zengin N, Altundag K. Comparative efficacy study of 5-year letrozole or anastrozole in postmenopausal hormone receptor-positive early breast cancer. J BUON 2013; 18(4): 838-844.

364. Sendur MAN, Aksoy S, Zengin N, Altundag K. Efficacy of adjuvant aromatase inhibitor in hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer patients according to the body mass index. Br J Cancer 2012; 107(11): 1815-1819.

365. Senkus-Konefka E, Orlowska-Kunikowska E, Dziadziuszko R, Jassem J. Exacerbation of diabetes related to exemestane treatment. Acta Oncol 2008; 47(6): 1167-1169.

366. Sergi G, Pintore G, Falci C, Veronese N, Berton L, Perissinotto E et al. Preventive effect of risedronate on bone loss and frailty fractures in elderly women treated with anastrozole for early breast cancer. J Bone Miner Metab 2012; 30(4): 461-467.

367. Servitja S, Nogues X, Prieto-Alhambra D, Martinez-Garcia M, Garrigos L, Pena MJ et al. Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. Breast 2012; 21(1): 95-101.

368. Shapiro CL, Puhalla S, Sokolowicz LE, Gradishar WJ, Calvo A, Vogel VG. Switching from tamoxifen to exemestane in localized breast cancer: four representative case studies. Community Oncol 2006; 3(5 Suppl 1): 2-8.

369. Sheppard VB, Faul LA, Luta G, Clapp JD, Yung RL, Wang JY et al. Frailty and adherence to adjuvant hormonal therapy in older women with breast cancer: CALGB protocol 369901. J Clin Oncol 2014; 32(22): 2318-2327.

370. Shi Q, Giordano SH, Lu H, Saleeba AK, Malveaux D, Cleeland CS. Anastrozole-associated joint pain and other symptoms in patients with breast cancer. J Pain 2013; 14(3): 290-296.

371. Shibaki T, Morimoto N. A case of postoperative liver metastasis of mucinous carcinoma of the breast with complete response to sequential administration of FEC75, tamoxifen citrate, and letrozole [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2010; 37(3): 499-501.

372. Shilling V, Jenkins V, Fallowfield L, Howell T. The effects of hormone therapy on cognition in breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 86(3-5): 405-412.

373. Shioi Y, Kashiwaba M, Inaba T, Komatsu H, Sugai T, Wakabayashi G. Long-term complete remission of metastatic breast cancer, induced by a steroidal aromatase inhibitor after failure of a non-steroidal aromatase inhibitor. Am J Case Rep 2014; 15: 85-89.

374. Sini V, Lunardi G, Cirillo M, Turazza M, Bighin C, Giraudi S et al. Body mass index and circulating oestrone sulphate in women treated with adjuvant letrozole. Br J Cancer 2014; 110(5): 1133-1138.

375. Slamon DJ, Hurvitz SA, Applebaum S, Glaspy JA, Allison MK, DiCarlo BA et al. Phase I study of PD 0332991, cyclin-D kinase (CDK) 4/6 inhibitor in combination with letrozole for first-line treatment of patients with ER-positive, HER2-negative breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28(15 Suppl): Abstract 3060.

376. Smith IE, Dowsett M, Yap YS, Walsh G, Lonning PE, Santen RJ et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. J Clin Oncol 2006; 24(16): 2444-2447.

377. Spangler L, Yu O, Loggers E, Boudreau DM. Bone mineral density screening among women with a history of breast cancer treated with aromatase inhibitors. J Womens Health 2013; 22(2): 132-140.

378. Spanik S, Spanikova B. Bone mineral density in early breast cancer patients. Bratisl Lek Listy 2010; 111(1): 27-32.

379. Sperone P, Gorzegno G, Berruti A, Familiari U, Dogliotti L. Reversible pancytopenia caused by oral letrozole assumption in a patient with recurrent breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20(17): 3747-3748.

380. Stanway SJ, Palmieri C, Stanczyk FZ, Folkerd EJ, Dowsett M, Ward R et al. Effect of tamoxifen or anastrozole on steroid sulfatase activity and serum androgen concentrations in postmenopausal women with breast cancer. Anticancer Res 2011; 31(4): 1367-1372.

381. Steele N, Zekri J, Coleman R, Leonard R, Dunn K, Bowman A et al. Exemestane in metastatic breast cancer: effective therapy after third-generation non-steroidal aromatase inhibitor failure. Breast 2006; 15(3): 430-436.

382. Stilwill SE, Cooper BC. Resolution of endometrial hyperplasia with adjuvant anastrozole treatment in postmenopausal breast cancer: a case report. J Reprod Med 2007; 52(10): 979-980.

383. Su G, Xiang Y, He G, Jiang C, Li C, Yan Z et al. Bisphosphonates may protect against bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant aromatase inhibitor therapy: results from a meta-analysis. Arch Med Res 2014; 45(7): 570-579.

384. Suda T. Effective reduction of elevated tumor markers by exemestane: a 12-year follow-up of a case of bone metastatic breast cancer [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2005; 32(3): 371-375.

385. Sumi E, Sugie T, Yoshimura K, Tada H, Ikeda T, Suzuki E et al. Effects of zoledronic acid and the association between its efficacy and γδT cells in postmenopausal women with breast cancer treated with preoperative hormonal therapy: a study protocol. J Transl Med 2014; 12: 310.

386. Suzuki M. A patient with advanced breast cancer refractory to chemotherapy accompanied by carcinomatous pleurisy and multiple bone metastasis that responded to combination therapy with high-dose toremifene and docetaxel [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2007; 34(1): 69-72.

387. Suzuma T, Sakurai T, Yoshimura G, Umemura T, Shimizu Y, Yang QF et al. Anastrozole-induced remission of diaphragmatic paralysis from metastatic breast cancer treated with multiple prior therapies. Breast Cancer 2003; 10(2): 153-156.

388. Svahn TH, Niland JC, Carlson RW, Hughes ME, Ottesen RA, Theriault RL et al. Predictors and temporal trends of adjuvant aromatase inhibitor use in breast cancer. J Natl Compr Canc Netw 2009; 7(2): 115-121.

389. Syed BM, Al-Khyatt W, Johnston SJ, Wong DWM, Winterbottom L, Kennedy H et al. Long-term clinical outcome of oestrogen receptor-positive operable primary breast cancer in older women: a large series from a single centre. Br J Cancer 2011; 104(9): 1393-1400.

390. Szabo KA, Webber CE, Adachi JD, Tozer R, Gordon C, Papaioannou A. Cortical and trabecular bone at the radius and tibia in postmenopausal breast cancer patients: a peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT) study. Bone 2011; 48(2): 218-224.

391. Takada M, Saji S, Masuda N, Kuroi K, Sato N, Takei H et al. Relationship between body mass index and preoperative treatment response to aromatase inhibitor exemestane in postmenopausal patients with primary breast cancer. Breast 2012; 21(1): 40-45.

392. Takagi K, Ishida T, Miki Y, Hirakawa H, Kakugawa Y, Amano G et al. Intratumoral concentration of estrogens and clinicopathological changes in ductal carcinoma in situ following aromatase inhibitor letrozole treatment. Br J Cancer 2013; 109(1): 100-108.

393. Takahashi H, Fujii T, Inoue Y, Katsura M, Yokoyama G, Matsubayashi Namoto R et al. A case of breast meningeal carcinomatosis caused by trastuzumab treatment as adjuvant chemotherapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2010; 37(8): 1607-1609.

394. Takashima S, Kiyoto S, Takahashi M, Hara F, Takabatake D, Aogi K et al. Examination of the use of exemestane in patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer 2011; 18(3): 189-194.

395. Takei H, Suemasu K, Inoue K, Saito T, Okubo K, Koh J et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant exemestane for postmenopausal patients with hormone receptor-positive, operable breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008; 107(1): 87-94.

396. Takeuchi H, Takei H, Futsuhara K, Yoshida T, Kojima M, Kai T et al. A multicenter prospective study to evaluate bone fracture related to adjuvant anastrozole in Japanese postmenopausal women with breast cancer: two-year interim analysis of Saitama Breast Cancer Clinical Study Group (SBCCSG-06). Int J Clin Oncol 2014; 19(1): 68-73.

397. Tanaka Y, Tsuboi K, Yamamoto A, Tsuda S, Tsujii S, Yagi K et al. Long-term survival of a breast cancer patient with carcinomatous pleuritis and carcinomatous cardiac tamponade successfully treated by multimodality therapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2015; 42(4): 489-492.

398. Tanca FM, Madeddu C, Astara G, Massa E, Ruggiero V, Uras L et al. Treatment effect of bisphosphonates in the prevention of skeletal events in breast cancer patients with osteoporosis. Support Care Cancer 2011; 19(Suppl 2): S340.

399. Tashima Y, Kawano K. A case of local recurrence developing thirty-nine years after mastectomy for breast cancer [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2014; 41(3): 357-359.

400. Teplinsky E, Cheung D, Weisberg I, Jacobs RE, Wolff M, Park J et al. Fatal hepatitis B reactivation due to everolimus in metastatic breast cancer: case report and review of literature. Breast Cancer Res Treat 2013; 141(2): 167-172.

401. Tesch H, Fasching PA, Hadji P, Lueftner DI, Janni W, Lux MP et al. 4EVER: a phase IIIb, multi-center, open label study for postmenopausal women with estrogen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (BC) treated with everolimus (EVE) in combination with exemestane (EXE). Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract OT2-6-09.

402. Tesch H, Schneeweiss A, Fasching PA, Luftner D, Hadji P, Janni W et al. 4EVER: a phase IIIb, multi-center, open label study for postmenopausal women with estrogen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer treated with everolimus (RAD001) in combination with exemestane. Onkologie 2013; 36(Suppl 7): 159-160.

403. Tevaarwerk A, Burkard ME, Wisinski KB, Shafer MM, Davis LA, Gogineni J et al. Aromatase inhibitors and calcium absorption in early stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 134(1): 245-251.

404. Thomas JSJ, Julian HS, Green RV, Cameron DA, Dixon MJ. Histopathology of breast carcinoma following neoadjuvant systemic therapy: a common association between letrozole therapy and central scarring. Histopathology 2007; 51(2): 219-226.

405. Thomas R, Williams M, Marshall C, Walker L. Switching to letrozole or exemestane improves hot flushes, mood and quality of life in tamoxifen intolerant women. Br J Cancer 2008; 98(9): 1494-1499.

406. Thurlimann B, Paridaens R, Serin D, Bonneterre J, Roche H, Murray R et al. Third-line hormonal treatment with exemestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer progressing on aminoglutethimide: a phase II multicentre multinational study. Eur J Cancer 1997; 33(11): 1767-1773.

407. Thurlimann B, Robertson JFR, Bonneterre J, Buzdar A, Nabholtz JM. Efficacy of tamoxifen following Arimidex (anastrozole) as first-line treatment for advanced breast cancer (ABC) in postmenopausal (PM) women. Breast Cancer Res Treat 2000; 64(1): 51-51.

408. Tisman G. Inhibition of HER2/estrogen receptor cross-talk, probable relation to prolonged remission of stage IV breast cancer: a case report. Tumori 2009; 95(6): 804-807.

409. Tjan-Heijnen VC, Smorenburg CH, De Graaf H, Erdkamp F, Honkoop A, Wals J et al. Recovery of ovarian function in breast cancer patients with chemotherapy-induced amenorrhea receiving anastrozole in the Dutch DATA study. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract PD04-02.

410. Toi M, Saji S, Masuda N, Kuroi K, Sato N, Takei H et al. Ki67 index changes, pathological response and clinical benefits in primary breast cancer patients treated with 24 weeks of aromatase inhibition. Cancer Sci 2011; 102(4): 858-865.

411. Torrisi R, Bagnardi V, Cardillo A, Bertolini F, Scarano E, Orlando L et al. Preoperative bevacizumab combined with letrozole and chemotherapy in locally advanced ER- and/or PgR-positive breast cancer: clinical and biological activity. Br J Cancer 2008; 99(10): 1564-1571.

412. Torrisi R, Bagnardi V, Pruneri G, Ghisini R, Bottiglieri L, Magni E et al. Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer. Br J Cancer 2007; 97(6): 802-808.

413. Torrisi R, Bagnardi V, Rotmensz N, Scarano E, Iorfida M, Veronesi P et al. Letrozole plus GnRH analogue as preoperative and adjuvant therapy in premenopausal women with ER positive locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011; 126(2): 431-441.

414. Torrisi R, Montagna E, Scarano E, Dellapasqua S, Cancello G, Iorfida M et al. Neoadjuvant pegylated liposomal doxorubicin in combination with cisplatin and infusional fluoruracil (CCF) with and without endocrine therapy in locally advanced primary or recurrent breast cancer. Breast 2011; 20(1): 34-38.

415. Torrisi R, Orlando L, Ghisini R, Veronesi P, Intra M, Rocca A et al. A phase II study of primary dose-dense sequential doxorubicin plus cyclophosphamide and docetaxel in cT4 breast cancer. Anticancer Res 2006; 26(5B): 3861-3864.

416. Traina TA, Rugo HS, Caravelli JF, Patil S, Yeh B, Melisko ME et al. Feasibility trial of letrozole in combination with bevacizumab in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28(4): 628-633.

417. Trishikina EA, Orlova RV, Roman LD. Quality of life of patients with breast cancer receiving hormonal therapy, depending on age and marital status [Russisch]. Vopr Onkol 2009; 55(3): 310-313.

418. Tsubono M, Kaneko I, Kii E, Tanaka T, Murata T, Kamimura K et al. Weekly paclitaxel administration and intraabdominal CBDCA injection possibly beneficial treatment for recurrent breast cancer associated with metastatic ovarian cancer and peritoneal dissemination after operation: a case report [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2005; 32(3): 365-369.

419. Tubiana-Hulin M, Becette V, Bieche I, Mauriac L, Romieu G, Bibeau F et al. Exemestane as neoadjuvant hormonotherapy for locally advanced breast cancer: results of a phase II trial. Anticancer Res 2007; 27(4C): 2689-2696.

420. Turaka K, Nottage JM, Hammersmith KM, Nagra PK, Rapuano CJ. Dry eye syndrome in aromatase inhibitor users. Clin Experiment Ophthalmol 2013; 41(3): 239-243.

421. Ueda S, Tsuda H, Saeki T, Omata J, Osaki A, Shigekawa T et al. Early metabolic response to neoadjuvant letrozole, measured by FDG PET/CT, is correlated with a decrease in the Ki67 labeling index in patients with hormone receptor-positive primary breast cancer: a pilot study. Breast Cancer 2011; 18(4): 299-308.

422. Ustaalioglu BBO, Bilici A, Seker M, Salman T, Gumus M, Barisik NO et al. Metastasis of lobular breast carcinoma to the uterus in a patient under anastrozole therapy. Onkologie 2009; 32(7): 424-426.

423. Valakh V, Trombetta MG, Werts ED, Labban G, Khalid MK, Kaminsky A et al. Influence of concurrent anastrozole on acute and late side effects of whole breast radiotherapy. Am J Clin Oncol 2011; 34(3): 245-248.

424. Valenzano Menada M, Costantini S, Moioli M, Bogliolo S, Papadia A, Ferrero S et al. Evaluation of endometrial thickness in hormone receptor positive early stage breast cancer postmenopausal women switching from adjuvant tamoxifen treatment to anastrozole. Breast 2008; 17(6): 631-636.

425. Venkatesh P, Garg S. Regression of choroidal metastasis from breast carcinoma following letrozole therapy. Clin Experiment Ophthalmol 2007; 35(5): 492-494.

426. Vergote I, Robertson JFR, Kleeberg U, Burton G, Osborne CK, Mauriac L. Postmenopausal women who progress on fulvestrant ('Faslodex') remain sensitive to further endocrine therapy. Breast Cancer Res Treat 2003; 79(2): 207-211.

427. Vidal M, De la Peña L, Oliveira M, Cortés J, Llombart A, Prat A. PAM50 HER2-enriched (HER2E) phenotype as a predictor of early-response to neoadjuvant lapatinib plus trastuzumab in stage i to IIIA HER2-positive breast cancer. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract OT1-2-04.

428. Villanueva C, Romieu G, Salvat J, Chaigneau L, Merrouche Y, N'Guyen T et al. Phase II study assessing lapatinib added to letrozole in patients with progressive disease under aromatase inhibitor in metastatic breast cancer-Study BES 06. Target Oncol 2013; 8(2): 137-143.

429. Vincent J, De Boer M, Lobbezoo DJ, Smeets RE, Tjan-Heijnen VC. Combination of exemestane and everolimus may produce toxic side effects: a new treatment option for metastatic hormone-sensitive breast cancer [Niederländisch]. Ned Tijdschr Geneeskd 2014; 158(34): A7523.

430. Vitry AI, Thai LP, Lu CY. Time and geographical variations in utilization of endocrine therapy for breast cancer in Australia. Intern Med J 2011; 41(2): 162-166.

431. Vogl SE, Altwairgi AK, Chapman JAW, Zhu L, Shepherd LE, Goss PE. Characterization of patients who received further adjuvant endocrine therapy after 5 years of aromatase inhibitors (AIs): NCIC CTG MA 27. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): Abstract e11005.

432. Vonderheide RH, LoRusso PM, Khalil M, Gartner EM, Khaira D, Soulieres D et al. Tremelimumab in combination with exemestane in patients with advanced breast cancer and treatment-associated modulation of inducible costimulator expression on patient T cells. Clin Cancer Res 2010; 16(13): 3485-3494.

433. Wai Meng T, Tan IB, Tan DS, Ngeow J, Tracy W, Kanesvaran R et al. Does metronomic chemotherapy reverse resistance to aromatase inhibitors in metastatic breast cancer? Ann Oncol 2009; 20(Suppl 2): ii64.

434. Waltman NL, Ott CD, Twiss JJ, Gross GJ, Lindsey AM. Vitamin D insufficiency and musculoskeletal symptoms in breast cancer survivors on aromatase inhibitor therapy. Cancer Nurs 2009; 32(2): 143-150.

435. Wang L, Ellsworth KA, Moon I, Pelleymounter LL, Eckloff BW, Martin YN et al. Functional genetic polymorphisms in the aromatase gene CYP19 vary the response of breast cancer patients to neoadjuvant therapy with aromatase inhibitors. Cancer Res 2010; 70(1): 319-328.

436. Watanabe N, Ootawa Y, Kodama K, Kaide A, Ootsuka N, Matsuoka J. Concurrent administration of chemo-endocrine therapy for postmenopausal breast cancer patients. Breast Cancer 2010; 17(4): 247-253.

437. Watanabe T, Sano M, Toi M, Saeki T, Kanda K, Miura S et al. Late phase II study of exemestane in postmenopausal patients with breast cancer resistant to anti-estrogenic agents [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2002; 29(7): 1211-1221.

438. Wheler JJ, Moulder SL, Naing A, Janku F, Piha-Paul SA, Falchook GS et al. Anastrozole and everolimus in advanced gynecologic and breast malignancies: activity and molecular alterations in the PI3K/AKT/mTOR pathway. Oncotarget 2014; 5(10): 3029-3038.

439. Williams S, Michael B, Mewar D, Tunn E. Inflammatory osteoarthritis which was precipitated by Arimidex and resolved with tamoxifen. BMJ Case Rep 2010: doi:10.1136/bcr.1106.2010.3089.

440. Wink CJ, Woensdregt K, Nieuwenhuijzen GAP, Van der Sangen MJC, Hutschemaekers S, Roukema JA et al. Hormone treatment without surgery for patients aged 75 years or older with operable breast cancer. Ann Surg Oncol 2012; 19(4): 1185-1191.

441. Wong M, Grossman J, Hahn BH, La Cava A. Cutaneous vasculitis in breast cancer treated with chemotherapy. Clin Immunol 2008; 129(1): 3-9.

442. Wood JP, Haynes AP, Cheung KL. A paraneoplastic manifestation of metastatic breast cancer responding to endocrine therapy: a case report. World J Surg Oncol 2008; 6: 132.

443. Xie J, Hao Y, Li N, Lin PL, Ohashi E, Koo V et al. Comparative effectiveness of everolimus-based therapy versus endocrine monotherapy among postmenopausal women with HR+/HER2-metastatic breast cancer: a retrospective chart review in community oncology practices in the US. Curr Med Res Opin 2015; 31(6): 1095-1103.

444. Yadav BS, Sharma SC, Patel FD, Ghoshal S, Kapoor V. Results of letrozole in postmenopausal women after tamoxifen treatment for advanced breast cancer. J Cancer Res Ther 2007; 3(2): 71-74.

445. Yamamoto Y, Masuda N, Ohtake T, Yamashita H, Saji S, Kimijima I et al. Clinical usefulness of high-dose toremifene in patients relapsed on treatment with an aromatase inhibitor. Breast Cancer 2010; 17(4): 254-260.

446. Yamashita H, Takahashi S, Ito Y, Yamashita T, Ando Y, Toyama T et al. Predictors of response to exemestane as primary endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer Sci 2009; 100(11): 2028-2033.

447. Yao S, Xu B, Li Q, Zhang P, Yuan P, Wang J et al. Goserelin plus letrozole as first- or second-line hormonal treatment in premenopausal patients with advanced breast cancer. Endocr J 2011; 58(6): 509-516.

448. Yao SY, Xu BH, Li Q, Zhang P, Wang JY, Yuan P et al. Goserelin plus anastrozole in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer [Chinesisch]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2010; 90(8): 526-528.

449. Yardley DA, Burris HA 3rd, Clark BL, Shipley D, Rubin M, Barton J Jr et al. Hormonal therapy plus bevacizumab in postmenopausal patients who have hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a phase II trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. Clin Breast Cancer 2011; 11(3): 146-152.

450. Yiu CCP, Sasano H, Ono K, Chow LWC. Changes in protein expression after neoadjuvant use of aromatase inhibitors in primary breast cancer: a proteomic approach to search for potential biomarkers to predict response or resistance. Expert Opin Investig Drugs 2010; 19(Suppl 1): S79-S89.

451. Yoneda K, Tanji Y, Okishiro M, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S. Influence of adjuvant anastrozole on bone mineral density in Japanese postmenopausal breast cancer patients: is there a racial difference? Ann Oncol 2006; 17(7): 1175-1176.

452. Yoneyama K, Koshida Y, Toriumi F, Murayama T, Toeda H, Imazu Y et al. A case of postoperative pulmonary metastasis of breast cancer treated with docetaxel and cyclophosphamide therapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2006; 33(2): 227-229.

453. Yoneyama K, Nakamura H. An elderly patient with advanced breast cancer who responded to treatment with letrozole: a case report [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2013; 40(13): 2565-2567.

454. Yoneyama K, Takeshita T, Suzuki H, Morise M, Suzuki T, Kishi S et al. A case of possible retroperitoneal metastasis of breast cancer successfully treated with oral S-1 and cyclophosphamide therapy after TC therapy [Japanisch]. Gan To Kagaku Ryoho 2011; 38(3): 435-437.

455. Yu KD, Zhou Y, Liu GY, Li B, He PQ, Zhang HW et al. A prospective, multicenter, controlled, observational study to evaluate the efficacy of a patient support program in improving patients' persistence to adjuvant aromatase inhibitor medication for postmenopausal, early stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 134(1): 307-313.

456. Zako M, Takeyama M, Naito E, Mizumoto K, Iwaki M. Choroidal and optic disc metastases from breast cancer and their response to combination pharmacotherapy with tamoxifen, cyclophosphamide hydrate, letrozole, and bevacizumab. J Ocul Pharmacol Ther 2012; 28(1): 89-93.

457. Zapata E, Zubiaurre L, Bujanda L, Pierola A. Anastrozole-induced hepatotoxicity. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18(11): 1233-1234.

458. Zhao Y, Boyd JM, Sawyer MB, Li XF. Liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of free and conjugated estrogens in breast cancer patients before and after exemestane treatment. Anal Chim Acta 2014; 806: 172-179.

459. Zhou C, He JJ, Li J, Fan JH, Zhang B, Yang HJ et al. A nation-wide multicenter 10-year (1999-2008) retrospective clinical study of endocrine therapy for Chinese females with breast cancer. PLoS One 2014; 9(7): e100159.

460. Zidan J, Chetver L, Hussein O, Zucker M. Effect of letrozole on plasma lipids, triglycerides, and estradiol in postmenopausal women with metastatic breast cancer. Oncologist 2010; 15(11): 1159-1163.

461. Zigrossi P, Brustia M, Bobbio F, Campanini M. Flare and tumor lysis syndrome with atypical features after letrozole therapy in advanced breast cancer: a case report. Ann Ital Med Int 2001; 16(2): 112-117.

462. Zilembo N, Bajetta E, Bichisao E, Martinetti A, La Torre I, Bidoli P et al. The estrogen suppression after sequential treatment with formestane in advanced breast cancer patients. Biomed Pharmacother 2004; 58(4): 255-259.

463. Zilembo N, Bajetta E, Noberasco C, Martinetti A, Bartoli C, Martelli G. Endocrine activity of low exemestane doses in advanced breast cancer: a phase I study. Ann Oncol 1996; 7(Suppl 1): 103.

464. Zilembo N, Noberasco C, Bajetta E, Martinetti A, Mariani L, Orefice S et al. Endocrinological and clinical evaluation of exemestane, a new steroidal aromatase inhibitor. Br J Cancer 1995; 72(4): 1007-1012.

465. Ziller V, Kalder M, Albert US, Holzhauer W, Ziller M, Wagner U et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. Ann Oncol 2009; 20(3): 431-436.

Nicht E6 (Vollpublikation)

1. Abdel-Halim I, El-Sadda W, El-Sherbeiny E, El-Ebrashy M. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with hormone positive early breast cancer (EBC). Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S49.

2. Abetz L, Barghout V, De la Loge C, Arbuckle R. No differences in quality of life for letrozole relative to placebo in post-menopausal women with early breast cancer regardless of age:results from the MA-17 study. European Journal of Cancer Supplements 2005; 3(2): 96.

3. Aebi S, Antonov J, Popovici V, Delorenzi M, Giobbie-Hurder A, Viale G et al. Risk assessment of relapse in Swiss participants of BIG 1-98 with grade 2 early breast cancer by gene expression profiling using RNA from formalin-fixed, paraffin embedded (FFPE) tissue. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 1073.

4. Aihara T, Takatsuka Y, Osumi S, Aogi K, Hozumi Y, Imoto S et al. Phase III randomized adjuvant study of tamoxifen alone versus sequential tamoxifen and anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive breast cancer: N-SAS BC03 study. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 1138.

5. Arpino G, Poole C, Ferrero J, De la Haba JR, Mitchell L, Pelizon C et al. Treatment of patients with hormone receptor (HR)-positive and HER2-positive locally advanced or metastatic BC with a combination of pertuzumab and trastuzumab plus an aromatase inhibitor (AI): an open-label randomised phase II study (pertain). Ann Oncol 2012; 23(Suppl 9): ix142.

6. Baum M. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal women: baseline patient and tumour characteristics. Eur J Cancer 2000; 36(Suppl 5): S69.

7. Baum M. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in post-menopausal (PM) women. Breast Cancer Res Treat 2001; 69(3): 210.

8. Baum M. Anastrozole (A) is superior to tamoxifen (T) in treatment of postmenopausal (PM) women with early breast cancer (EBC): first results of the ATAC ('Arimidex' tamoxifen, Alone or in Combination) trial (on behalf of the ATAC Trialists's Group). Ann Oncol 2002; 13(Suppl 5): 32.

9. Baum M, Houghton J. Arimidex, tamoxifen alone or in combination (ATAC) adjuvant trial in postmenopausal breast cancer. Eur J Cancer 1998; 34(Suppl 1): S39.

10. Bell LN, Nguyen AT, Li L, Desta Z, Flockhart DA. Aromatase inhibitor-induced changes in the lipid profile of postmenopausal women with early stage breast cancer. Clin Pharmacol Ther 2010; 87(Suppl 1): S79.

11. Bellet M, Gray KP, Francis PA, Lang I, Ciruelos E, Lluch A et al. Estrogen levels in premenopausal (prem) patients (pts) with hormone-receptor positive (HR+) early breast cancer (BC) receiving adjuvant triptorelin (Trip) plus exemestane (E) or tamoxifen (T) in the SOFT trial: SOFT-EST substudy. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract 585.

12. Bernhard J, Luo W, Ribi K, Colleoni M, Burstein HJ, Tondini C et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning, and quality of life (QoL) in the IBCSG TEXT and SOFT trials: adjuvant treatment with exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract 557.

13. Boccardo FM, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Porpiglia M, Mesiti M et al. Switching to anastrozole (ANA) vs continued tamoxifen (TAM) treatment of early breast cancer (EBC): updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): Abstract 526.

14. Bonneterre J. Preliminary results of a large comparative multi-centre clinical trial comparing the efficacy and tolerability of Armidex (anastrozole) and tamoxifen (tam) in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC). Eur J Cancer 1999; 35(Suppl 4): S313.

15. Bonneterre JM, Nabholtz JM, Buxdar A, Robertson J, Thurlimann B. Anastrozole compared with tamixifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: survival analyses. Ann Oncol 2002; 13(Suppl 5): 47.

16. Buzdar A. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advance breast cancer (Abc) in postmenopausal (Pm) women: combined analysis from two identically designed multicenter trials. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: Abstract 609D.

17. Cameron DA, Winer E, Campos S, Guaistalla JP. A comparative study of exemestane versus anastrozole in post-menopausal breast cancer subjects with visceral disease. J Clin Oncol 2004; 22(14 Suppl): Abstract 628.

18. Coleman RE, Banks LM, Girgis S, Vrdoljak E, Fox J, Cawthorn S et al. Reversal of skeletal effects of endocrine treatments in the intergroup exemestane study. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 1128.

19. Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Smith I, Mouridsen H, Romieu G, Neven P et al. Safety of letrozole and tamoxifen monotherapy: updated BIG 1-98. European Journal of Cancer Supplements 2010; 8(3): 160.

20. Coombes R, Kilburn L, Beare S, Snowdon C, Bliss J. Survival and safety post study treatment completion: an updated analysis of the intergroup exemestane study (IES); submitted on behalf of the IES Investigators. European Journal of Cancer Supplements 2009; 7(2-3): 263.

21. Coombes RC, Paridaens R, Jassem J, Van de Velde CJ, Delozier T, Jones SE et al. First mature suvival analysis of the Intergroup Exemestane Study: a randomised trial in disease-free, postmenopausal patients with early breast cancer randomized to continue tamoxifen or switch to exemestane following an initial 2-3 years of adjuvant tamoxifen. J Clin Oncol 2006; 24(18 Suppl): Abstract LBA527.

22. De Boer R, Burris HA, Monnier A, Mouridsen H, O'Shaughnessy JA, McIntyre K et al. The Head to Head trial: letrozole vs anastrozole as adjuvant treatment of postmenopausal patients with node positive breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(18 Suppl): Abstract 10672.

23. De Censi A, Sun Z, Thurlimann BJK, McIntosh C, Guerrieri-Gonzaga A, Monnier A et al. Bone mineral density (BMD) in participants (pts) of trial BIG 1-98 comparing adjuvant letrozole (L) versus tamoxifen (T) or their sequence. J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): Abstract 516.

24. Delbeuck X, Servent V, Mailliez A, Vanlemmens L, Lefeuvre-Plesse C, Kerbrat P et al. Prospective randomized and multicentric evaluation of cognition in menopausal breast cancer patients receiving adjuvant hormonotherapy: a phase III study (preliminary results). Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): P2-13-10.

25. Desta Z, Tyndale RF, Hoffmann E, Kreutz Y, Nguyen AT, Flockhart DA. Major impact of cytochrome P450 (CYP) 2A6 genetic variation on letrozole plasma concentrations in postmenopausal women with breast cancer. Clin Pharmacol Ther 2010; 87(Suppl 1): S37.

26. Dhillon N, Kaura S, Dranitsaris G, Rugo H. Number needed to treat (NNT) analysis comparing benefits of letrozole with adjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer. Value Health 2009; 12(7): A260.

27. Dirix L, Piccart MJ, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D et al. Efficacy of and tolerance to exemestane (E) versus tamoxifen (T) in 1st line hormone therapy (HT) of postmenopausal metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC Breast Group) phase II trial with Pharmacia and Upjohn. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20(Pt 1): Abstract 114.

28. Distler W, Raab G, Jager W, Oberhoff C, Bechler J. First results of the adjuvant ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial in postmenopausal patients with operable breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2002; 128(Suppl 1): S51.

29. Dubsky PC, Jakesz R, Greil R, Heck D, Stoeger H, Kwasny W et al. Two years of tamoxifen followed by 3 years of anastrozole versus 5 years of tamoxifen alone in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: efficacy results from 3,714 patients from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG) trial 8. J Clin Oncol 2010; 28(15 Suppl): Abstract 534.

30. Duffy S, Jackson T. Fewer endometrial abnormalities with anastrozole than tamoxifen: endometrial subprotocol results from the ATAC ('Arimidex', tamoxifen, Alone or in Combination) early breast cancer (EBC) trial in postmenopausal (PM) patients (pts) (on behalf of the ATAC Trialists Group). Ann Oncol 2002; 13(Suppl 5): 39.

31. Duffy S, Jackson T. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, alone or in combination) early breast cancer trial in post-menpopausal patients: endometrial sub-protocol results. Int J Cancer 2002; (Suppl 13): 137.

32. Duffy SR, Jackson TL. The ATAC ('Arimidex', tamoxifen, alone or in combination) early breast cancer (EBC) trial in postmenopausal (PM) patients: endometrial sub-protocol results. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21(Pt 1): Abstract 158.

33. Ellis MJ, Llombart A, Rolski J, Feltl D, Macpherson E, Lindemann J et al. A comparison of high-dose (HD, 500 mg) fulvestrant vs anastrozole (1 mg) as first-line treatments for advanced breast cancer: results from FIRST. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 6126.

34. Ellis MJ, Prahladan M, Green NL, Mari E, Robertson JFR. FALCON: a randomised, double-blind, multicentre, phase III study comparing fulvestrant 500 mg with anastrozole 1 mg for postmenopausal women with hormone receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have not previously been treated with any hormonal therapy. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract OT3-2-09.

35. Fallowfield L. Assessing the quality of life (QoL) of postmenopausal (PM) women randomized into the ATAC ('Arimidex', tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial (ATAC Trialists's Group). Ann Oncol 2002; 13(Suppl 5): 40.

36. Fallowfield L. Assessing the quality of life (QOL) of postmenopausal (PM) women randomized into the ATAC ('Arimidex', tamoxifen, alone or in combination) adjuvant breast cancer (BC) trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: Abstract 159.

37. Figg WD 2nd, Cook K, Clarke R. Aromatase inhibitor plus ovarian suppression as adjuvant therapy in premenopausal women with breast cancer. Cancer Biol Ther 2014; 15(12): 1586-1587.

38. Filho OM, Giobbie-Hurder A, Mallon EA, Viale G, Winer EP, Thurlimann BJK et al. Relative effectiveness of letrozole alone or in sequence with tamoxifen for patients diagnosed with invasive lobular carcinoma. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): Abstract 529.

39. Finn RS, Slamon DJ. Targeting CDK 4-6 pathway. Breast 2015; 24(Suppl 1): S9.

40. Fitzal F, Filipits M, Fesl C, Rudas M, Dubsky PC, Bartsch R et al. Predicting local recurrence using PAM50 in postmenopausal endocrine responsive breast cancer patients. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract 1008.

41. Fitzal F, Filipits MF, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H et al. Tailoring local therapy in post-menopausal endocrine responsive HER2neu negative breast cancer patients based on their genetic risk profile using Endopredict. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S97.

42. Forbes JF, Dowsett M, Bradley R, Ingle JN, Aihara T, Bliss JM et al. Patient-level meta-analysis of randomized trials of aromatase inhibitors (AI) versus tamoxifen (Tam). J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract 529.

43. Garrone O, Principe E, Monteverde M, Occelli M, Bertelli G, Favilla B et al. Endometrial effects of tamoxifen and exemestane in early breast cancer: final results of a randomized phase III trial. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 9): ix113-ix114.

44. Gelber RD, Thurlimann B, Giobbie-Hurder A, Mauriac L, Ejlertsen B, Paridaens R et al. BIG 1-98 update: evaluating letrozole and tamoxifen alone and in sequence at 8 years median follow-up for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer. Eur J Cancer 2011; 47(Suppl 1): S334-S335.

45. Gennatas C, Mouratidou D, Tsavaris N, Michalaki V, Psychogios J, Poulakaki N et al. Docetaxel and mitoxantrone, versus docetaxel mitoxantrone and letrozole as first-line therapy in advanced breast cancer: a randomized study. J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): Abstract 722.

46. Gennatas C, Mouratidou D, Tsavaris N, Psychogios J, Poulakaki N, Andreadis C et al. Randomized study of docetaxel and mitoxantrone versus docetaxel, mitoxantrone and letrozole as first-line therapy in advanced breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 1930.

47. Gennatas CS, Mouratidou DC, Tsavaris NV, Pscychogogios J, Poulakaki N, readis CG. Randomized study of docetaxel and mitoxantrone, versus docetaxel, mitoxantrone and letrozole as first-line therapy in advanced breast cancer (Hellenic Group of Oncology, HELLGO). Ann Oncol 2002; 13(Suppl 5): 52.

48. Giobbie-Hurder AE, Gelber RD. Design and evolution of 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 -big 1-98 collaborative and international breast cancer study groups. Ann Oncol 2008; 19(Suppl 8): viii80.

49. Gnant M, Dubsky P, Singer C, Greil R, Mlineritsch B, Stoeger H et al. Bone-targeted therapy with zoledronic acid combined with adjuvant ovarian suppression plus tamoxifen or anastrozole: 62-month outcomes from the ABCSG-12 trial in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. J Bone Miner Res 2010; 25(Suppl s1): S70.

50. Gnant M, Filipits M, Mlineritsch B, Dubsky P, Jakesz R, Kwasny W et al. Clinical validation of the PAM50 risk of recurrence (ROR) score for predicting residual risk of distant-recurrence (DR) after endocrine therapy in postmenopausal women with ER+ early breast cancer (EBC): an ABCSG study. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract P2-10-02.

51. Goetz M, Ames M, Gnant M, Filpits M, Jakesz R, Greil R et al. Pharmacogenetic (CYP2D6) and gene expression profiles (HOXB13/IL17BR and molecular grade index) for prediction of adjuvant endocrine therapy benefit in the ABCSG 8 trial. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 57.

52. Gottschalk N, Kuter I, Robertson JF, Ellis MJ, Lindeman J, Schrader I et al. Safety and tolerability of fulvestrant high-dose (500 mg) in postmenopausal women with hormone receptor positive advanced breast cancer. European Journal of Cancer Supplements 2009; 7(2-3): 284-285.

53. Henry NL, Kidwell K, Hayes DF, Storniolo AM, Flockhart DA, Stearns V et al. Associations between baseline patient-reported symptoms and discontinuation of adjuvant aromatase inhibitor (AI) therapy. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract S3-02.

54. Huober JB, Cole BF, Wu J, Giobbie-Hurder A, Rabaglio M, Mouridsen HT et al. Symptoms of endocrine treatment and outcome: a retrospective analysis of the monotherapy arms of the BIG 1-98 trial. J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): Abstract 522.

55. Iggo RD, Wood HM, Rabbitts P, Quenel-Tueux N, Mauriac L, MacGrogan G et al. Next generation sequencing shows clonal selection after treatment with anastrozole or fulvestrant in a randomized trial of postmenopausal patients with large operable or locally-advanced hormone-receptor-positive breast cancer. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract PD3-3.

56. Iwata H, Ohsumi S, Aogi K, Hozumi Y, Imoto S, Mukai H et al. Long-term follow-up data of the side effect profile of anastrozole compared with tamoxifen in Japanese women: findings from N-SAS BC03 trial. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract P2-13-07.

57. Jackson DS. The ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) adjuvant breast cancer trial in post-menopausal women: baseline endometrial sub-protocol data [Abstract]. In: Proceedings of the 29th British Congress of Obstetrics and Gynaecology; 10.-13.07.2001; Birmingham, Großbritannien. 2001. S. 194.

58. Jackson TL, Duffy SRG. The ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) adjuvant breast cancer trial in post-menopausal women: baseline endometrial sub-protocol data. Eur J Cancer 2000; 36(Suppl 5): S69.

59. Jakesz R, Gnant M, Griel R, Tausch C, Samonigg H, Kwasny W et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: updated data from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 8. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 14.

60. Jerusalem G, Rorive A, Collignon J. Use of mTOR inhibitors in the treatment of breast cancer: an evaluation of factors that influence patient outcomes. Breast Cancer (Dove Med Press) 2014; 6: 43-57.

61. Jones SE, Cantrell J, Vukelja S, Pippen J, O'Shaughnessy JL, Blum R et al. The effect of tamoxifen (T) or exemestane (E) on bone mineral density (BMD) after 1 year of adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): Abstract 610.

62. Karnon J, Johnston SRD, Delea T, Barghout V, Thomas S, Papo NL. Letrozole is cost-effective versus tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with early breast cancer: BIG-1-98. European Journal of Cancer Supplements 2005; 3(2): 96.

63. Krause A, Janni W, Reimer T, Gerber B. Anastrozol (Ana) versus tamoxifen (Tam) treatment in postmenopausal breast cancer women with tamoxifen treatment and abnormal vaginal bleeding: results from an open-label randomized trial. J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): Abstract 648.

64. Krysanov I, Tyapkina M. Economic evaluetion of fulvestrant 500 mg (F500) versus original nonsteroidal aromatase inhibitors in patient with advanced breast canser in Russia (2 line therapy). Value Health 2014; 17(7): A637.

65. Larsen MS, Bjerre KD, Laenkholm AV, Giobbie-Hurder A, Ejlertsen B, Lykkesfeldt AE et al. Bcl-2 as a prognostic marker in breast cancer patients receiving endocrine therapy. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract P2-12-08.

66. Leal F, Liutti VT, Santos VA, De Figueiredo MAN, Macedo LT, Rinck JA et al. Neoadjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract e11508.

67. Liedke PER, Yanin CG, Shepherd LE, Tu D, Pritchard KI, Goss PE. Vasomotor (VM) and musculoskeletal (MSK) symptoms and association with outcomes on extended adjuvant letrozole therapy: analyses from NCIC CTG MA.17. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): Abstract 524.

68. Lin Y, Liu JL, Zhang XH, Li L, Hu R, Liu J et al. A prospective, randomized, multicenter, comparative and open-label study on hepatotoxicity of anastrozole compared with tamoxifen in adjuvant therapy in postmenopausal women with hormone receptor+early breast cancer. Eur J Cancer 2013; 49(Suppl 2): S466.

69. Lindemann JPO, Robertson JFR, Ellis MJ, Menu Y, Macpherson EJ, Ghiorghiu DDC. Independent central review of clinical benefit rates in FIRST: a phase II comparison of fulvestrant 500 mg with anastrozole 1 mg as first-line endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor positive advanced breast cancer. European Journal of Cancer Supplements 2009; 7(2-3): 282.

70. Lohrisch C, Paridaens R, Dirix LY, Beex L, Nooij M, Cameron D et al. No adverse impact on serum lipids of the irreversible aromatase inactivator aromasin (Exemestane [E]) in 1st line treatment of metastatic breast cancer (MBC): companion study to a European Organization of Research and Treatment of Cancer (Breast Group) Trial with Phamacias' Upjohn. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20(Pt 1): Abstract 167.

71. Mathiesen RR, Borgen E, Saetersdal AB, Fangberget A, Schirmer C, Stav I et al. Detection and monitoring of circulating endothelial cells, circulating tumor cells and disseminated tumor cells during neoadjuvant breast cancer treatment including bevacizumab. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract P1-08-21.

72. Matsunuma R, Ogura H, Ide Y, Hosokawa Y, Taki Y, Yoshida M et al. An efficacy and safety trial of preoperative chemo-endocrine therapy in luminal B (HER2-negative) breast cancer: a prospective multi-institutional study. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract OT3-2-03.

73. Maunsell E, Au HJ, Palmer MJ, Tu D, Whelan TJ, Goss PE et al. Health-related quality of life in breast cancer survivors after 5 years of adjuvant tamoxifen. Qual Life Res 2005; 14(9): 2092.

74. Metzger O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, Viale G, Winer E, Thurlimann B et al. Relative effectiveness of letrozole compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1-98 trial. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract S1-1.

75. Milla Santos A, Milla L, Rallo L. Phase III trial of anastrozole (AN) versus tamoxifen (TAM) in postmenopausal (PM) patients (PTS) with hormone-dependent advanced breast cancer (ABC). Eur J Cancer 2001; 37(Suppl 5): 4.

76. Milla Santos A, Milla L, Rallo L, Solano V. Anastrozole vs tamoxifen in hormonodependent advanced breast cancer: a phase II randomized trial. Breast Cancer Res Treat 2000; 64(1): 54.

77. Milla-Santos A, Milla L, Rallo L. Phase III trial of anastrozole (AN) vs tamoxifen (TAM) in postmenopausal (PM) patients (pts) with hormone-dependent advanced breast cancer (ABC). Eur J Cancer 2002; 38(Suppl 3): S67.

78. Morabito A, Rossi E, Di Rella F, Esposito G, Gravina A, Labonia V et al. Endocrine effects of adjuvant letrozole versus tamoxifen in hormone responsive postmenopausal early breast cancer patients: results from the HOBOE randomized trial. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 1150.

79. Mouridsen H, Sun Y, Gershanovich M, Perez Carrion R, Becquart D, Chaudri Ross HA et al. First-line therapy with letrozole (Femara) for advanced breast cancer prolongs time to worsening of Karnofsky Performance Status compared with tamoxifen. Breast Cancer Res Treat 2001; 69(3): 291.

80. Mouridsen H, Sun Y, Gershanovich M, Perez Carrion R, Smith R, Chaudri Ross HA et al. Final survival analysis of the double-blind, randomized, multinational phase III trial of letrozole (Femara) compared to tamoxifen as first-line hormonal therapy for advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2001; 69(3): 211.

81. Mouridsen HT, Keshaviah A, Mauriac L, Forbes J, Paridaens R, Castiglione GM et al. BIG 1-98: a randomized double-blind phase III study comparing letrozole and tamoxifen given in sequence vs. alone as adjuvant endocrine therapyfor postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(18 Suppl): Abstract LBA528.

82. Moy B, Tu D, Shepherd LE, Palmer MJ, Ingle JN, Goss PE. NCIC CTG MA.17: hormone receptor expression of in-breast recurrences and contralateral primary breast cancers arising on aromatase inhibitors. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 1134.

83. Nabholtz JM. Preliminary results of two multi-center trials comparing the efficacy and tolerability of Arimidex (anastrozole) and tamoxifen (Tam) in postmenopausal (PM) women with advanced breast cancer (ABC). Breast Cancer Res Treat 1999; 57(1): 31.

84. Ohsumi S, Shimozuma K, Ohashi Y, Nomura Y, Aihara T, Takatsuka Y. Health-related quality-of-life and psychological distress of postmenopausal breast cancer patients after surgery during the randomized trial, N-SAS BC 03, comparing further tamoxifen with switching to anastrozole after adjuvant tamoxifen for 1 to 4 years: the final results. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 1136.

85. Otte JL, Flockhart D, Hayes D, Storniolo AM, Stearns V, Henry NL et al. Self-reported medication and supplement use in breast cancer patients taking aromatase inhibitors. Menopause 2009; 16(6): 1251.

86. Pagani O, Regan MM, Walley B, Fleming GF, Colleoni M, Lang I et al. Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor (AI) exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): joint analysis of IBCSG text and soft trials. J Clin Oncol 2014; 32(18 Suppl 1): Abstract LBA1.

87. Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D et al. Promising activity and safety of exemestane (E) as first-line hormonal therapy (HT) in metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): final results of an EORTC rendomised phase II trial. Breast Cancer Res Treat 2000; 64(1): 52.

88. Paridaens R, Dirix LY, Beex L, Nooij M, Cufer T, Lohrisch C et al. Exemestane (Aromasin) is active and well tolerated as first-line hormonal therapy (HT) of metastatic breast cancer (MBC) patients (PTS): results of a randomized phase II trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: Abstract 316.

89. Paridaens R, Therasse P, Dirix L, Beex L, Piccart M, Cameron D et al. First line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer (MBC) with exemestane (E) or tamoxifen (T) in postmenopausal patients (pts): a randomized phase III trial of the EORTC Breast Group. J Clin Oncol 2004; 22(14 Suppl): Abstract 515.

90. Phillips KA, Ribi K, Aldridge J, Thompson AM, Harvey VJ, Thurlimann BJK et al. Subjective cognitive complaints one year after ceasing adjuvant endocrine therapy for early-stage breast cancer: findings from the Breast International Group (BIG) 1-98 trial. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): Abstract 9022.

91. Phillips KA, Ribi K, Sun Z, Stephens A, Thompson A, Harvey V et al. Cognitive function in postmenopausal women receiving adjuvant letrozole or tamoxifen in the Breast International Group (BIG) 1-98 trial. Asia Pac J Clin Oncol 2009; 5(Suppl 1): A67.

92. Piccart M, Bogaerts J, Cardoso F, Werutsky G, Delaloge S, Van 't Veer L et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT (Microarray in Node Negative and 1 to 3 Positive Lymph Node Disease May Avoid ChemoTherapy) trial: patients' baseline characteristics and logistics aspects after a successful accrual. Eur J Cancer 2011; 47(Suppl 2): 7.

93. Poetter R, Gnant M, Kwasny W, Tausch C, Handl Zeller E, Hammer J et al. Lumpectomy plus tamoxifen or Arimidex with or without whole breast irradiation in women with favourable early breast cancer. European Journal of Cancer Supplements 2005; 3(2): 75.

94. Prasad V. Exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2014; 371(14): 1358.

95. Rae JM, Sestak I, Henry NL, Drury S, Hayes DF, Thibert JN et al. Correlation between gene variants in CYP19 (aromatase) and TCL1A with disease and tolerability endpoints in the ATAC trial. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract P1-06-02.

96. Ribi K, Aldridge J, Phillips K, Sun Z, Thompson AM, Harvey VJ et al. Changes in cognitive function in postmenopausal women 1 year after completing adjuvant letrozole or tamoxifen in the Breast International Group (BIG) 1-98 trial. J Clin Oncol 2010; 28(15 Suppl): Abstract 527.

97. Ribi KE, Phillips KA, Sun Z, Stephens A, Thompson A, Harvey V et al. Cognitive function in postmenopausal women receiving adjuvant letrozole or tamoxifen in the Breast International Group (BIG) 1-98 trial. J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl): Abstract 510.

98. Robertson J, Buzdar A, Nabholtz J, Thuerlimann B, Bonneterre J, Von Euler M et al. Anastrazole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer (ABC) in post-menopausal (PM) women: prospective combined analysis from two international trials. Eur J Cancer 2000; 36(Suppl 5): S88.

99. Robertson JFR. Anastrozole (Armidex) versus tamoxifen as 1st-line therapy for advanced breast cancer (ABC) in post-menopausal (PM) women: combined analysis from two identically designed mulitcenter trials. Br J Cancer 2000; 83(Suppl 1): 39.

100. Robertson JFR, Lindemann JPO, Garnett S, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D et al. Response to subsequent endocrine therapy in patients treated with fulvestrant 500mg or anastrozole: results from FIRST. Breast 2011; 20(Suppl 4): S46.

101. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Neave F, Clemens M, Chaudri-Ross HA et al. Letrozole (Femara) vs. anastrozole (Arimidex): second-line treatment in postmenopausal women with advanced breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: Abstract 131.

102. Rossi E, Morabito A, Di Rella F, Gravina A, Labonia V, Landi G et al. Endocrine effects of adjuvant letrozole versus tamoxifen in postmenopausal early breast cancer patients: data from the hoboe randomized trial. Ann Oncol 2008; 19(Suppl 8): viii80.

103. Rugo HS, Aapro M. Reply to the letter to the editor 'Everolimus, when combined with exemestane, adds toxicity with minimal benefit for women with breast cancer' Tannock and Pond. Ann Oncol 2014; 25(10): 2096-2098.

104. Rutgers E, Piccart M, Delaloge S, Van 't Veer L, Rubio I, Viale G et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: first results of the pilot phase. European Journal of Cancer Supplements 2010; 8(3): 188.

105. Sainsbury R. Anastrozole is superior to tamoxifen in the treatment of post-menopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, alone or in combination) trial. Int J Cancer 2002; (Suppl 13): 137.

106. Sainsbury R. Anastrozole is superior to tamixifen in the treatment of post-menpopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, alone or in combination) trial. Int J Cancer 2002; 100(Suppl 13): 137.

107. Santa-Maria CA, Dantzer J, Li L, Skaar T, Oesterreich S, Rae JM et al. Association of variants in candidate genes on lipid profiles in women with early breast cancer on adjuvant aromatase inhibitor therapy. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract P1-08-11.

108. Sato N, Mitsuyama S, Anan K, Doihara H, Komaki K, Ikeda T et al. Effects of toremifene and letrozole on serum lipids and bone metabolism in post-menopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S52.

109. Semiglazov VF, Dashyan GA, Semiglazov VV, Petrenko O, Komyahov A, Paltuev RM et al. Prognostic value of breast cancer subtypes: From phase 2 randomized trial of neoadjuvant therapy. Breast 2015; 24(Suppl 1): S92.

110. Sestak I, Cuzick J. Characteristics of carpal-tunnel syndrome in the ATAC trial. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 5085.

111. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. Lancet Oncol 2013; 14(11): 1067-1076.

112. Smith R, Sun Y, Garin A, Fein A, Sleeboom HP, Chaudri H et al. Femara (letrozole) showed significant improvement in efficacy over tamoxifen as first-line treatment in postmenopausal women with advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2000; 64(1): 27.

113. Sotiriou C, Ignatiadis M, Desmedt C, Azim HA Jr, Veys I, Larsimont D et al. Independent validation of Genomic Grade in the BIG 1-98 study. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract S4-4.

114. Tannock IF, Pond GR. Everolimus, when combined with exemestane, adds toxicity with minimal benefit for women with breast cancer. Ann Oncol 2014; 25(10): 2096.

115. Thornton R, Hunter L, Ward A, Boyle F, Green M, Forbes JF. ANZ BCTG trial: later adjuvant aromatase inhibitor therapy for postmenopausal women with endocrine responsive breast cancer (later). Asia Pac J Clin Oncol 2010; 6(Suppl 3): 165.

116. Thurlimann BJ, Keshaviah A, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R et al. BIG 1-98: randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole (L) vs. tamoxifen (T) as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): Abstract 511.

117. Tobias J. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial in post-menopausal patients with operable breast cancer. Eur J Cancer 2001; 37(Suppl 6): S171.

118. Tobias JS. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal (pm) women. Eur J Cancer 2002; 38(Suppl 3): S92.

119. Tobias JS. Anastrozole maintains a beneficial efficacy and side effect profile: updated results from the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) Trial. European Journal of Cancer Supplements 2003; 1(4): 11.

120. Tredan O, Follana P, Moullet I, Cropet C, Trager-Maury S, Dauba J et al. Arobase: a phase III trial of exemestane (Exe) and bevacizumab (BEV) as maintenance therapy in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) treated in first line with paclitaxel (P) and BEV-A Gineco study. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl 1): Abstract 501.

121. Van Asten K, Poppe A, Punie K, Jongen L, Lintermans A, Wildiers H et al. The UZ Leuven policy for extended adjuvant anti-estrogen therapy in women with early estrogen receptor-positive breast cancer. Curr Treat Options Oncol 2015; 16(7): 349.

122. Viale G, Speirs V, Bartlett JM, Mousa K, Kalaitzaki E, Palmieri C et al. Prognostic and predictive value of IHC4 and erb1 in the intergroup exemestane study (IES): on behalf of the pathies investigators. Ann Oncol 2013; 24(Suppl 3): iii29-iii30.

123. Von Minckwitz G, Rezai M, Eidtmann H, Tesch H, Huober J, Gerber B et al. Postneoadjuvant treatment with zoledronate in patients with tumor residuals after anthracyclines-taxane-based chemotherapy for primary breast cancer: the phase III NATAN study (GBG 36/ABCSG XX). Cancer Res 2013; 73(24 Suppl 1): Abstract S5-05.

124. Wijeratne DT, Gruneir A, Kalkar S, Wu W, Fischer H, Lipscombe L et al. Cardiovascular adverse events with adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: tamoxifen vs aromatase inhibitors; systematic review-evidence from RCTS. Int J Gynecol Cancer 2013; 23(8): 516-517.

125. Zaman K, Thürlimann B, Huober J, Schonenberger A, Pagani O, Lüthi J et al. Modeling bone mineral density (BMD) evolution in postmenopausal patients treated by letrozole (L), tamoxifen (T), and sequences of T and L (SAKK 21/07). J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl): Abstract 545.

126. Zeynalov R, Musayev I, Giyasbeyli S, Dadasheva N, Gasanzadeh J, Yusifov A et al. Efficiency of toremifene and letrozole in the treatment of patients with advanced breast cancer. Eur J Cancer 2005; 3(2): 122.

Nicht E7 (Studiendauer)

1. 8th Madrid Breast Cancer Conference: latest advances in breast cancer; 24.-26.06.2009; Madrid, Spanien; abstracts. Breast Cancer Res 2009; 11(Suppl 1): P1-P33, S1-S22.

2. Bundred N, Cramer A, Morris J, Landberg G, Renshaw L, Winter M et al. Randomised placebo controlled trial studying short term biological effects of the combination of letrozole and zoledronic acid on invasive breast cancer. European Journal of Cancer Supplements 2010; 8(3): 90-91.

3. Bundred NJ, Landberg G, Coleman RE, Morris J, Winter MC, Holen I et al. Short-term biological effects of zoledronic acid combined with letrozole in postmenopausal women with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27(15 Suppl): Abstract e11625.

4. Dixon JM, Renshaw L, Langridge C, Young OE, McHugh M, Williams L et al. Anastrozole and letrozole: an investigation and comparison of quality of life and tolerability. Breast Cancer Res Treat 2011; 125(3): 741-749.

5. Dixon JM, Renshaw L, Young O, Murray J, Macaskill EJ, McHugh M et al. Letrozole suppresses plasma oestradiol (E2) levels more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(18 Suppl): Abstract 552.

6. Dixon JM, Renshaw L, Young O, Murray J, Macaskill EJ, McHugh M et al. Letrozole suppresses plasma estradiol and estrone sulphate more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26(10): 1671-1676.

7. Dou D, Tao W, Li L, Jia T, Loo WTY, Cheung MNB et al. Immuno-stabilizing effect of thymosin-alpha-1 on postmodified radical mastectomy (MRM) of breast cancer patients. African Journal of Pharmacy and Pharmacology 2011; 5(22): 2428-2434.

8. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C et al. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. Clin Cancer Res 2005; 11(2 Pt 2): 951s-958s.

9. Dowsett M, Tobias JS, Howell A, Blackman GM, Welch H, King N et al. The effect of anastrozole on the pharmacokinetics of tamoxifen in post-menopausal women with early breast cancer. Br J Cancer 1999; 79(2): 311-315.

10. Dowsett M, Welch H, Blackman GM, King N, Howell A, Tobias JS et al. A randomised, double blind, parellel-group trial to evaluate the effect of arimedex (anastrozole) on the pharmacokinetics of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 1997; 46(1): 30.

11. Faratian D, Renshaw L, Caldwell H, Williams L, Murray J, Young O et al. Effects of letrozole and anastrozole on low ER expressing invasive breast carcinomas: results from a randomised trial. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl 1): Abstract 1065.

12. Iwata H, Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Nakamura S, Yanagita Y et al. Analysis of Ki-67 expression with neoadjuvant anastrozole or tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer. Cancer 2013; 119(4): 704-713.

13. Lee A, Lamb R, Gregson H, Cramer A, Morris J, Renshaw L et al. Macrophage infiltration is associated with poor outcome in breast cancer patients and a reduced treatment response to letrozole and zoledronate. European Journal of Cancer Supplements 2010; 8(6): 17.

14. Lo C, Busch S, Lee A, Searle G, Lamb R, Cramer A et al. Stromal response to aromatase inhibition is associated with improved treatment response in breast cancer patients. Eur J Surg Oncol 2010; 36(11): 1099-1100.

15. Mackay A, Urruticoechea A, Dixon JM, Dexter T, Fenwick K, Ashworth A et al. Molecular response to aromatase inhibitor treatment in primary breast cancer. Breast Cancer Res 2007; 9(3): R37.

16. Madeira M, Mattar A, Logullo AF, Soares FA, Gebrim LH. Estrogen receptor alpha/beta ratio and estrogen receptor beta as predictors of endocrine therapy responsiveness: a randomized neoadjuvant trial comparison between anastrozole and tamoxifen for the treatment of postmenopausal breast cancer. BMC Cancer 2013; 13: 425.

17. Mattar A, Logullo AF, Facina G, Nonogaki S, Soares FA, Gebrim LH. Short-term anastrozole therapy reduces Ki-67 and progesterone receptor expression in invasive breast cancer: a prospective, placebo-controlled, double-blind trial. J Cancer Res Clin Oncol 2011; 137(5): 897-905.

18. McCaig FM, Renshaw L, Williams L, Young O, Murray J, Macaskill EJ et al. A randomised study comparing the effects of anastrozole (A), letrozole (L), exemestane (E) and tamoxifen (T) on coagulation. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 1132.

19. McCaig FM, Renshaw L, Williams L, Young O, Murray J, Macaskill EJ et al. A randomised study of the effects of anastrozole (A), letrozole (L) and exemestane (E) on bone turnover. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 1145.

20. McCaig FM, Renshaw L, Williams L, Young O, Murray J, Macaskill EJ et al. A study of the effects of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on bone metabolism in postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; 119(3): 643-651.

21. McCaig FM, Renshaw L, Williams L, Young O, Murray J, Macaskill EJ et al. A randomised study comparing the effects of anastrozole and letrozole on lipid metabolism. Cancer Res 2009; 69(2 Suppl S): Abstract 1152.

22. McCann SE, Edge SB, Hicks DG, Thompson LU, Morrison CD, Fetterly G et al. A pilot study comparing the effect of flaxseed, aromatase inhibitor, and the combination on breast tumor biomarkers. Nutr Cancer 2014; 66(4): 566-575.

23. Millen E, Logullo A, Mattar A, Madeira M, Nonogaki S, Soares F et al. Correlation between cyclin D-1, estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma after a short period treatment with tamoxifen and anastrozole in a prospective placebo double blind study. European Journal of Cancer Supplements 2010; 8(3): 99.

24. Miller WR, Dixon JM, Macfarlane L, Cameron D, Anderson TJ. Pathological features of breast cancer response following neoadjuvant treatment with either letrozole or tamoxifen. Eur J Cancer 2003; 39(4): 462-468.

25. Mohammadianpanah M, Ashouri Y, Hoseini S, Amadloo N, Talei A, Tahmasebi S et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy +/- letrozole in postmenopausal women with locally advanced breast cancer: a randomized phase III clinical trial. Breast Cancer Res Treat 2011; 132(3): 853-861.

26. Morales L, Neven P, Timmerman D, Christiaens MR, Vergote I, Van Limbergen E et al. Acute effects of tamoxifen and third-generation aromatase inhibitors on menopausal symptoms of breast cancer patients. Anticancer Drugs 2004; 15(8): 753-760.

27. Olson JA, Gildy BV, Unzeitig G, Marcom PK, Guenther JM, Deshryver K et al. Neoadjuvant aromatase inhibitor therapy permits breast conservation in postmenopausal women with large, estrogen receptor (ER)-rich breast cancer facing mastectomy: results from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z1031 trial. Ann Surg Oncol 2012; 19(1 Suppl): S6-S7.

28. Palmieri C, Cleator S, Kilburn LS, Kim SB, Ahn SH, Beresford M et al. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2014; 148(3): 581-590.

29. Pollow K, Schaffrath M, Kolb H, Lebrecht A, Schonegg W, Hoffmann C et al. Phase-II-Studie zur kombinierten Exemestan- und Goserelin-Adjuvanz-Therapie mit und ohne Tibolon bei prämenopausalen Frauen mit rezeptorpositivem und nodal-negativem Mammakarzinom: ADAGIO-Studie. Geburtshilfe Frauenheilkd 2005; 65(6): 612-619.

30. Pollow K, Schoenegg W, Koelbl H, Kreienberg R, DuBois A, Elling D et al. Safety and tolerability of adjuvant exemestane plus goserelin with or without tibolone in receptor-positive, node-negative primary breast cancer in premenopausal women: the final results of the randomized multicenter ADAGIO pilot study. J Clin Oncol 2004; 22(14 Suppl): Abstract 594.

31. Polychronis A, Sinnett HD, Hadjiminas D, Singhal H, Mansi JL, Shivapatham D et al. Preoperative gefitinib versus gefitinib and anastrozole in postmenopausal patients with oestrogen-receptor positive and epidermal-growth-factor-receptor-positive primary breast cancer: a double-blind placebo-controlled phase II randomised trial. Lancet Oncol 2005; 6(6): 383-391.

32. Robertson JFR, Dixon JM, Sibbering DM, Jahan A, Ellis IO, Channon E et al. Biological activity of a combination of fulvestrant 500 mg (F500) plus anastrozole versus F500 alone or anastrozole alone as neoadjuvant treatment for breast cancer. European Journal of Cancer Supplements 2010; 8(3): 63.

33. Sawada S, Sato K, Kusuhara M, Ayaori M, Yonemura A, Tamaki K et al. Effect of anastrozole and tamoxifen on lipid metabolism in Japanese postmenopausal women with early breast cancer. Acta Oncol 2005; 44(2): 134-141.

34. Terhorst L, Blair-Belansky H, Moore PJ, Bender C. Evaluation of the psychometric properties of the BCPT Symptom Checklist with a sample of breast cancer patients before and after adjuvant therapy. Psychooncology 2011; 20(9): 961-968.

35. Tsuda H, Kurozumi M, Akiyama F, Sakamoto G, Noguchi S, Takatsuka Y et al. Histopathological assessment of anastrozole versus tamoxifen as preoperative treatment in postmenopausal women with T2-4b, N0-2, M0 breast cancer: results from a randomized, double-blind study. J Clin Oncol 2005; 23(16 Suppl): Abstract 570.

36. Ueno T, Masuda N, Yamanaka T, Saji S, Kuroi K, Sato N et al. Evaluating the 21-gene assay Recurrence Score as a predictor of clinical response to 24 weeks of neoadjuvant exemestane in estrogen receptor-positive breast cancer. Int J Clin Oncol 2014; 19(4): 607-613.

Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Anastrozole: adjuvant treatment of non metastatic breast cancer; useful for some patients. Prescrire Int 2005; 14(76): 43-44.

2. Highlights from: the 2008 San Antonio Breast Cancer Symposium. Clin Breast Cancer 2009; 9(1): 8-15.

3. Ali A, Kumar VNC, Shah PS, Warner E, Beyene J, Dent R et al. Aromatase inhibitors for the adjuvant treatment of breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2014; (6): CD011133.

4. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocana A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2011; 103(17): 1299-1309.

5. Arora A, Potter JF. Aromatase inhibitors: current indications and future prospects for treatment of postmenopausal breast cancer. J Am Geriatr Soc 2004; 52(4): 611-616.

6. Augustovski F, Pichon Riviere A, Alcaraz A, Bardach A, Garcia Marti S, Lopez A et al. Aromatase inhibitors (anastrozole, letrozole and examestane) for adjuvant therapy in early breast cancer. Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy; 2006. (Informe de Respuesta Rápida; Band 63).

7. Aydiner A. Meta-analysis of breast cancer outcome and toxicity in adjuvant trials of aromatase inhibitors in postmenopausal women. Breast 2013; 22(2): 121-129.

8. Aydiner A, Tas F. Meta-analysis of trials comparing anastrozole and tamoxifen for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer. Trials 2008; 9: 47.

9. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014; (6): CD006242.

10. Ballester Vieitez A, Ferriols Lisart F, Magraner Gil J. A cost-effectiveness study of first-line hormone therapy in post-menopausal patients with metastatic breast cancer on neoadjuvant treatment [Spanisch]. Farm Hosp 2006; 30(2): 71-77.

11. Banning M. Adherence to adjuvant therapy in post-menopausal breast cancer patients: a review. Eur J Cancer Care (Engl) 2012; 21(1): 10-19.

12. Barry M, Kell MR. Enhancing the adjuvant treatment of hormone receptor positive breast cancer. Breast J 2009; 15(2): 194-198.

13. Becker T, Lipscombe L, Narod S, Simmons C, Anderson GM, Rochon PA. Systematic review of bone health in older women treated with aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. J Am Geriatr Soc 2012; 60(9): 1761-1767.

14. Beresford M, Tumur I, Chakrabarti J, Barden J, Rao N, Makris A. A qualitative systematic review of the evidence base for non-cross-resistance between steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2011; 23(3): 209-215.

15. Berry J. Are all aromatase inhibitors the same? A review of controlled clinical trials in breast cancer. Clin Ther 2005; 27(11): 1671-1684.

16. Boswell KA, Wang X, Shah MV, Aapro MS. Disease burden and treatment outcomes in second-line therapy of patients with estrogen receptor-positive (ER+) advanced breast cancer: a review of the literature. Breast 2012; 21(6): 701-706.

17. Bottomley A, Therasse P. Quality of life in patients undergoing systemic therapy for advanced breast cancer. Lancet Oncol 2002; 3(10): 620-628.

18. Bria E, Ciccarese M, Giannarelli D, Cuppone F, Nistico C, Nuzzo C et al. Early switch with aromatase inhibitors as adjuvant hormonal therapy for postmenopausal breast cancer: pooled-analysis of 8794 patients. Cancer Treat Rev 2006; 32(5): 325-332.

19. Buijs C, De Vries EGE, Mourits MJE, Willemse PHB. The influence of endocrine treatments for breast cancer on health-related quality of life. Cancer Treat Rev 2008; 34(7): 640-655.

20. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28(23): 3784-3796.

21. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. J Clin Oncol 2014; 32(21): 2255-2269.

22. Carlini P, Bria E, Giannarelli D, Ferretti G, Felici A, Papaldo P et al. New aromatase inhibitors as second-line endocrine therapy in postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma: a pooled analysis of the randomized trials. Cancer 2005; 104(7): 1335-1342.

23. Charehbili A, Fontein DBY, Kroep JR, Liefers GJ, Mieog JSD, Nortier JWR et al. Neoadjuvant hormonal therapy for endocrine sensitive breast cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev 2014; 40(1): 86-92.

24. Cheng K, Xu T, Hu HB, Tang Y. Exemestane in the treatment of postmenopausal women with breast cancer: a systematic review [Chinesisch]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2009; 9(11): 1220-1225.

25. Chlebowski RT, Geller ML. Adherence to endocrine therapy for breast cancer. Oncology 2006; 71(1-2): 1-9.

26. Choueiri TK, Alemany CA, Abou-Jawde RM, Budd GT. Role of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. Clin Ther 2004; 26(8): 1199-1214.

27. Chowdhury S, Ellis P. Extended adjuvant endocrine therapy of early breast cancer. Curr Med Res Opin 2005; 21(12): 1985-1995.

28. Cope S, Ouwens MJNM, Jansen JP, Schmid P. Progression-free survival with fulvestrant 500 mg and alternative endocrine therapies as second-line treatment for advanced breast cancer: a network meta-analysis with parametric survival models. Value Health 2013; 16(2): 403-417.

29. Costantino J. The impact of hormonal treatments on quality of life of patients with metastatic breast cancer. Clin Ther 2002; 24(Suppl C): C26-C42.

30. Cummings FJ. Evolving uses of hormonal agents for breast cancer therapy. Clin Ther 2002; 24(Suppl C): C3-C25.

31. Cuppone F, Bria E, Verma S, Pritchard KI, Gandhi S, Carlini P et al. Do adjuvant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer? Meta-analysis of randomized trials. Cancer 2008; 112(2): 260-267.

32. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, Ruggiero A, Carlomagno C, Ciardiello F 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): 4741-4748.

33. Deitcher SR, Gomes MPV. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. Cancer 2004; 101(3): 439-449.

34. Dodwell D, Vergote I. A comparison of fulvestrant and the third-generation aromatase inhibitors in the second-line treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer. Cancer Treat Rev 2005; 31(4): 274-282.

35. Eisen A, Pritchard K, Johnston M, Oliver T. Role of aromatase inhibitors in the treatment of postmenopausal women with metastatic breast cancer. Curr Oncol 2004; 11(2): 41-52.

36. Eisen A, Trudeau M, Shelley W, Messersmith H, Pritchard KI. Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev 2008; 34(2): 157-174.

37. Ellis MJ, Rigden CE. Initial versus sequential adjuvant aromatase inhibitor therapy: a review of the current data. Curr Med Res Opin 2006; 22(12): 2479-2487.

38. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, Felici A, Papaldo P, Fabi A 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): 1789-1796.

39. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V 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): 3439-3460.

40. Foster TS, Miller JD, Boye ME, Blieden MB, Gidwani R, Russell MW. The economic burden of metastatic breast cancer: a systematic review of literature from developed countries. Cancer Treat Rev 2011; 37(6): 405-415.

41. Frederix GWJ, Severens JL, Hovels AM, Raaijmakers JAM, Schellens JHM. Reviewing the cost-effectiveness of endocrine early breast cancer therapies: influence of differences in modeling methods on outcomes. Value Health 2012; 15(1): 94-105.

42. Freedman OC, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Dent SF, Trudeau ME et al. Adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. Curr Oncol 2015; 22(Suppl 1): S95-S113.

43. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD003370.

44. Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH, Bliss JM. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD003370.

45. Gines Rubio J, Fernandez Cortes F, Rifa Ferrer J. A meta-analysis of the effectiveness of aromatase inhibitors as adjuvant treatment for postmenopausal patients with breast cancer [Spanisch]. Farm Hosp 2007; 31(1): 5-16.

46. Harbeck N. Never too late: reducing late breast cancer relapse risk. Curr Med Res Opin 2008; 24(12): 3295-3305.

47. Hashemi-Meshkini A, Keshavarz K, Gharibnaseri Z, Kheirandish M, Kebriaeezadeh A, Nikfar S et al. Cost-effectiveness analysis review of exemestane in the treatment of primary and advanced breast cancer. Arch Med Sci 2013; 9(3): 472-478.

48. Hind D, Ward S, De Nigris E, Simpson E, Carroll C, Wyld L. Hormonal therapies for early breast cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2007; 11(26): iii-iv, ix-xi, 1-134.

49. Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy. Extended adjuvant treatment with letrozole in breast cancer after 5 years of tamoxifen therapy. Buenos Aires: IECS; 2005.

50. Ioannides SJ, Barlow PL, Elwood JM, Porter D. Effect of obesity on aromatase inhibitor efficacy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2014; 147(2): 237-248.

51. Jahanzeb M. Reducing the risk for breast cancer recurrence after completion of tamoxifen treatment in postmenopausal women. Clin Ther 2007; 29(8): 1535-1547.

52. Jang S, Chae YK, Haddad T, Majhail NS. Conflict of interest in economic analyses of aromatase inhibitors in breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2010; 121(2): 273-279.

53. Karnon J. Cost-effectiveness of letrozole, anastrozole and exemestane for early adjuvant breast cancer. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2007; 7(2): 143-153.

54. Keating GM, Jarvis B. Letrozole: an updated review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. Am J Cancer 2002; 1(5): 351-371.

55. Kelly CM, Buzdar AU. Using multiple targeted therapies in oncology: considerations for use, and progress to date in breast cancer. Drugs 2013; 73(6): 505-515.

56. Khanduri S, Dodwell DJ. Aromatase inhibitors and musculoskeletal symptoms. Breast 2008; 29(1): 76-79.

57. Leal F, Liutti VT, Antunes dos Santos VC, Novis de Figueiredo MA, Macedo LT, Rinck Junior JA et al. Neoadjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast 2015; 24(4): 406-412.

58. Lemieux J, Goodwin PJ, Bordeleau LJ, Lauzier S, Theberge V. Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: an updated systematic review (2001-2009). J Natl Cancer Inst 2011; 103(3): 178-231.

59. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JPA. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2006; 98(18): 1285-1291.

60. Mauriac L, Blanc-Vincent MP, Luporsi E, Cutuli B, Fourquet A, Garbay JR et al. Standards, Options and Recommendations (SOR) for endocrine therapy in patients with non metastatic breast cancer [Französisch]. Bull Cancer (Paris) 2000; 87(6): 469-490.

61. Mok K, Juraskova I, Friedlander M. The impact of aromatase inhibitors on sexual functioning: current knowledge and future research directions. Breast 2008; 17(5): 436-440.

62. Mouridsen HT. Incidence and management of side effects associated with aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer in postmenopausal women. Curr Med Res Opin 2006; 22(8): 1609-1621.

63. Parker LM. Sequencing of hormonal therapy in postmenopausal women with metastatic breast cancer. Clin Ther 2002; 24(Suppl C): C43-C57.

64. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Barni S. Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials. Breast Cancer Res Treat 2013; 140(2): 233-240.

65. Poole R, Paridaens R. The use of third-generation aromatase inhibitors and tamoxifen in the adjuvant treatment of postmenopausal patients with hormone-dependent breast cancer: evidence based review. Curr Opin Oncol 2007; 19(6): 564-572.

66. Reimer T, Gerber B. Quality-of-life considerations in the treatment of early-stage breast cancer in the elderly. Drugs Aging 2010; 27(10): 791-800.

67. Riemsma R, Forbes CA, Amonkar MM, Lykopoulos K, Diaz JR, Kleijnen J et al. Systematic review of lapatinib in combination with letrozole compared with other first-line treatments for hormone receptor positive(HR+) and HER2+ advanced or metastatic breast cancer(MBC). Curr Med Res Opin 2012; 28(8): 1263-1279.

68. Riemsma R, Forbes CA, Kessels A, Lykopoulos K, Amonkar MM, Rea DW et al. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; 123(1): 9-24.

69. Saggar V, Wu S, Dickler MN, Lacouture ME. Alopecia with endocrine therapies in patients with cancer. Oncologist 2013; 18(10): 1126-1134.

70. Stebbing J, Delaney G, Thompson A. Breast cancer (non-metastatic). Clin Evid (Online) 2007; 2007: pii 0102.

71. Stebbing J, Delaney G, Thompson A. Breast cancer (non-metastatic). Clin Evid (Online) 2011; 2011: pii 0102.

72. Stebbing J, Glassman R. Breast cancer (metastatic). Clin Evid 2005; (13): 2197-2225.

73. Stebbing J, Ngan S. Breast cancer (metastatic). Clin Evid (Online) 2010; 2010: pii 0811.

74. Stebbing J, Slater S, Slevin M. Breast cancer (metastatic). Clin Evid (Online) 2007; 2007: pii 0811.

75. Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, Col NF, Ropka M, Collyar D et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. J Clin Oncol 2009; 27(19): 3235-3258.

76. Walker G, Xenophontos M, Chen L, Cheung K. Long-term efficacy and safety of exemestane in the treatment of breast cancer. Patient Prefer Adherence 2013; 7: 245-258.

77. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Chlebowski RT, Ingle JN, Edge SB et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002. J Clin Oncol 2002; 20(15): 3317-3327.

78. Xia XH, Gu JC. Neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer [Chinesisch]. Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi 2010; 17(24): 2066-2069.

79. Xu HB, Liu YJ, Li L. Aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with advanced breast cancer: a literature-based meta-analysis. Clin Breast Cancer 2011; 11(4): 246-251.

80. Younus M, Kissner M, Reich L, Wallis N. Putting the cardiovascular safety of aromatase inhibitors in patients with early breast cancer into perspective: a systematic review of the literature. Drug Saf 2011; 34(12): 1125-1149.

Anhang D – Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen

Anastrozol

Kurzbeschreibung der Studie TARGET-Japan (1033JP/0027)

Die Studie TARGET-Japan war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Studie, in der Anastrozol (1 mg/Tag) im Vergleich zu Tamoxifen (20 mg/Tag) bei japanischen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs verglichen wurde.

Die wichtigsten studienspezifischen Einschlusskriterien waren: Frauen in Postmenopause mit einer histologisch gesicherten Diagnose des lokal fortgeschrittenen (keine Operation oder Radiotherapie geplant) oder metastasierten Mammakarzinoms, positiver (östrogen- und / oder progesteronrezeptorpositiv) oder unbekannter Hormonrezeptorstatus, möglicherweise Vorbehandlung mit adjuvanter Chemotherapie oder Hormontherapie. Unter den relevanten Ausschlusskriterien wurden Lebenserwartung von kürzer als 3 Monate und das Vorhandensein einer lebensbedrohlichen viszeralen Erkrankung genannt.

Primäre Zielgrößen der Studie waren Zeit bis zur Progression, objektive Ansprechrate und unerwünschte Ereignisse (in den Studienunterlagen als Sicherheit benannt). Das Gesamtüberleben war ein patientenrelevantes sekundäres Studienziel. Die Ermittlung der erforderlichen Fallzahl erfolgte ausgehend von der gemeinsamen Kalkulation für die Studien TARGET-Japan und TARGET. Um eine Äquivalenz in der Wirksamkeit von Anastrozol bei den japanischen und kaukasischen Patientinnen nachzuweisen, mussten insgesamt 690 Patientinnen eingeschlossen werden, 30 davon im Rahmen der Studie TARGET-Japan.

Die Patientinnen wurden den Behandlungsgruppen zentral im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Lokalisation der Metastasen (Stratum A: Weichgewebe und / oder Lunge, Stratum B: alle anderen Kombinationen) zugeteilt. Weder Patientinnen noch Prüfärzte wussten, welche Patientin welche Behandlung erhielt. Zusätzlich zur zugewiesenen Medikation wurde in jeder Behandlungsgruppe jeweils eine Placebomedikation gegeben (Double-dummy-Design), da sich Anastrozol und Tamoxifen äußerlich unterschieden.

Die Studiendauer war zeitlich nicht vordefiniert. Die Behandlung erfolgte bis zum Tod, zur Progression oder bis zum Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch. Während der Behandlungsphase fanden in regelmäßigen Abständen (alle 4 Wochen bis zur Woche 24, danach alle 12 Wochen) Patientenvisiten statt. Während dieser Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse registriert. Bildgebende Verfahren zur Untersuchung der Krankheitsprogression fanden alle 24 beziehungsweise 48 Wochen statt, bei positivem Befund zu Studienbeginn alle 12 beziehungsweise 24 Wochen.

Sofern ein Progress festgestellt wurde, erfolgte die Nachbeobachtung der Patientinnen für den Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Tod. Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende

unerwünschte Ereignisse wurden bis zu 14 Tagen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation dokumentiert.

Die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit wurde unter Einbezug aller Patientinnen, die randomisiert wurden (ITT), durchgeführt. Die Auswertung der Endpunkte zur Sicherheit erfolgte unter Einbezug der Patientinnen, die mindestens eine Studienmedikation erhielten. Das Gesamtüberleben wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methodik ausgewertet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Letrozol

Kurzbeschreibung der Studie FEM345C P012

Die Studie FEM345C P012 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Studie, in der Letrozol in 2 unterschiedlichen Dosierungen (0,5 mg/Tag und 2,5 mg/Tag) im Vergleich zu Tamoxifen (30 mg/Tag) bei italienischen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs verglichen wurde. Der Studienarm, in dem Patientinnen mit 0,5 mg Letrozol behandelt wurden, ist aus Zulassungsgründen für die Bewertung nicht relevant und wurde daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Die wichtigsten studienspezifischen Einschlusskriterien waren: Frauen mit einem histologisch oder zytologisch bestätigten fortgeschrittenen Mammakarzinom; das Alter und der postmenopausale Status sowie der Hormonrezeptorstatus waren in den vorliegenden Studienunterlagen nicht näher beschrieben; mögliche Vorbehandlung mit adjuvanter Chemotherapie, die vor ≥ 1 Jahr abgeschlossen wurde, oder adjuvante Hormontherapie, die vor ≥ 2 Jahren beendet wurde. Unter den relevanten Ausschlusskriterien wurden das Vorhandensein von Metastasen des zentralen Nervensystems, extensiven Leber- oder Lungenmetastasen sowie Bestrahlung des alleinigen Krankheitsbereichs genannt.

Primäres Ziel der Studie war das Tumoransprechen. Unerwünschte Ereignisse (inklusive Todesfälle) waren als ein patientenrelevantes sekundäres Studienziel definiert. Die Fallzahlermittlung wurde in den vorliegenden Dokumenten nicht beschrieben.

Die Patientinnen wurden den Behandlungsgruppen zentral im Verhältnis 1:1:1 stratifiziert nach Zentrum zugeteilt. Weder Patientinnen noch Prüfärzte wussten, welche Patientin welche Behandlung erhielt. Zusätzlich zur zugewiesenen Medikation wurde in jeder Behandlungsgruppe jeweils eine Placebomedikation gegeben (Double-dummy-Design).

Die Studiendauer war zeitlich nicht vordefiniert. Die Behandlung erfolgte bis zum Tod, zur Progression oder bis zum Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des Prüfarztes oder auf Patientenwunsch. Nach dem Einschluss von 32 Patientinnen wurde die Rekrutierung in die Studie frühzeitig aufgrund der Entscheidung des Herstellers beendet.

Die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit wurde auf Basis aller Patientinnen, die randomisiert wurden (ITT), durchgeführt. Die beiden Letrozol-Studienarme wurden aufgrund der frühzeitig beendeten Rekrutierung vom Hersteller zusammen ausgewertet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Anhang E – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität: progressionsfreies Überleben

In allen Studien zum fortgeschrittenen Mammakarzinom wurden zu vordefinierten Zeitpunkten, die durch das Protokoll zur Studie vorgegeben waren, klinische Untersuchungen ergänzt durch bildgebende Verfahren zur Erfassung der PFS durchgeführt. In keiner Studie war die Erhebung dieses Endpunkts symptomgetriggert. Aus der Operationalisierung dieses Endpunkts ergab sich keine direkte Patientenrelevanz. Daher wurden die Ergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung der Aromatasehemmer nicht herangezogen. Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden für die beiden Therapiesituationen (Erst- und Zweitlinientherapie) ergänzend dargestellt.

Erstlinientherapie

Tabelle 155 stellt die jeweilige Operationalisierung und die Ergebnisse zum PFS der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms dar. In der Tabelle 156 sind ergänzend Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 155: Definition der Zielgröße progressionsfreies Überleben – Erstlinientherapie

Vergleich **Studie**	**Definition der Zielgröße PFS**[a]
Anastrozol vs. Tamoxifen	
1033IL/0030	*Anzahl der Tage von der Randomisierung bis zum ersten Ereignis von objektiver Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache* *klinische Untersuchung (alle 4 Wochen bis 12 Wochen, dann alle 12 Wochen) und bildgebende Verfahren (abhängig vom Vorhandensein und der Lokalisation der Metastasen alle 12 Wochen und sofern klinisch indiziert). Knochenaufnahme (Bone Scan) musste unabhängig vom Vorhandensein von den Metastasen einmal jährlich durchgeführt werden.*
Milla-Santos 2003	Zeit bis zum ersten Ereignis von objektiver Krankheitsprogression oder Tod. Klinische Untersuchung mit bildgebenden Verfahren nach 3 Monaten. Keine Angaben zu folgenden Untersuchungszeitpunkten.
TARGET	*Anzahl der Tage von Randomisierung bis zum ersten Ereignis von objektiver Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache* *klinische Untersuchung (alle 4 Wochen bis 24 Wochen, dann alle 12 Wochen) und bildgebende Verfahren (abhängig vom Vorhandensein und der Lokalisation der Metastasen alle 12 bzw. 24 Wochen und sofern klinisch indiziert) Knochenaufnahme (Bone Scan) musste unabhängig vom Vorhandensein von den Metastasen alle 48 Wochen durchgeführt werden.*
TARGET-Japan	*Anzahl der Tage von Randomisierung bis zum ersten Ereignis von objektiver Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache* *klinische Untersuchung (alle 4 Wochen bis 24 Wochen, dann alle 12 Wochen) und bildgebende Verfahren (abhängig vom Vorhandensein und der Lokalisation der Metastasen alle 12 bzw. 24 Wochen). Knochenaufnahme (Bone Scan) musste alle 48 Wochen und Thorax-Röntgenaufnahme alle 24 Wochen unabhängig vom Vorhandensein von den Metastasen durchgeführt werden.*
Letrozol vs. Tamoxifen	
P025	*Zeit von Randomisierung bis zum ersten Ereignis von Progression, Studienabbruch infolge der Brustkrebserkrankung oder aufgrund der Studienbehandlung oderTod jeglicher Ursache* *klinische Untersuchung (alle 3 Monate) ggf. bildgebende Verfahren (bei positivem Befund zu Studienbeginn alle 3 Monate oder falls Anzeichen und Symptome auf eine Krankheitsprogression hindeuten)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.

a: Bestätigung der Diagnose erfolgte studienspezifisch über zytologische, histologische und ggf. bildgebende Verfahren

PFS: progressionsfreies Überleben; vs.: versus

Tabelle 156: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben – Erstlinientherapie

Vergleich **Studie** **Datenschnitt** **Gruppe**	**N**[a]	**Patientinnen mit Ereignis**[b] **n (%)**	**Mediane Zeit bis zur Progression** **Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Anastrozol vs. Tamoxifen					
1033IL/0030					
Datenschnitt 10.03.1999					
Anastrozol	*171*	*114 (66,7)*[c]	*11,1 [k. A.]*	*0,69*[d, e] *[k. A.; 0,86]*	0,005
Tamoxifen	*182*	*138 (75,8)*[c]	*5,6 [k. A.]*		
Update-Analyse[f]					
Anastrozol	*171*	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	*182*	k. A.	k. A.		
Milla-Santos 2003					
Datenschnitt 01.04.2001					
Anastrozol	121	k. A.	k. A.[g]	k. A.[g]	k. A.[g]
Tamoxifen	117	k. A.	k. A.[g]		
TARGET (1033IL/0027)					
Datenschnitt 10.03.1999					
Anastrozol	*340*	*249*[c] *(73,2)*	*8,2 [k. A.]*	*0,99*[d] *[0,86; k. A.]*	0,941
Tamoxifen	*328*	*247*[c] *(75,3)*	*8,3 [k. A.]*		
Update-Analyse[h]					
Anastrozol	340	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Tamoxifen	328	k. A.	k. A.		
TARGET-Japan (1033JP/0027)					
Datenschnitt 28.06.1999					
Anastrozol	*11*	*7 (63,6)*	*7,9 [k. A.]*	k. A.	k. A.
Tamoxifen	*20*	*11 (55,0)*	*5,5 [k. A.]*		
Letrozol vs. Tamoxifen					
P025					
Datenschnitt 08.03.2000 (primäre Analyse)					
Letrozol	*453*	*341 (75,3*[c]*)*	*9,1 [8,6; 9,9]*	*0,71 [0,61; 0,82]*	*< 0,001*
Tamoxifen	*454*	*385 (84,8*[c]*)*	*5,8 [3,7; 6,1]*		
Datenschnitt 14.09.2001					
Letrozol	*453*	*402 (88,7)*	*9,0 [8,6; 9,7]*	*0,73 [0,64; 0,84]*	*< 0,001*
Tamoxifen	*454*	*425 (93,6)*	*5,7 [3,7; 6,1]*		

(Fortsetzung)

Tabelle 156: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben – Erstlinientherapie (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Patientinnen, über die bis zum Zeitpunkt der Auswertung keine Angaben zur Erreichung der Zielgröße vorlagen, wurden zensiert.
c: eigene Berechnung
d: Cox-Regressionsanalyse mit den Faktoren Behandlung, Alter, vorhergehende Hormontherapie, Hormonrezeptorstatus und Ausmaß der Erkrankung bei Studienbeginn
e: Eigene Berechnung aus Angabe zum Hazard Ratio von Tamoxifen vs. Anastrozol
f: Datum des Datenschnittes nicht bekannt
g: Anteil nicht berücksichtigter Patientinnen in der Analyse ≥ 30 %
h: Datum des Datenschnittes nicht bekannt

HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; vs.: versus

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Für die Erstlinientherapie zum Vergleich von Anastrozol vs. Tamoxifen wurde der Endpunkt PFS in 4 Studien untersucht: 1033IL/0030, Milla-Santos 2003, TARGET und TARGET-Japan. Für die Studie TARGET-Japan lagen im Studienbericht keine statistischen Analysen vor, sodass diese Studie nicht in die Meta-Analyse eingegangen ist. Die Daten zur Studie Milla-Santos wurden ebenso nicht berücksichtigt, da der Anteil der in der Auswertung nicht berücksichtigten Patientinnen ≥ 30 % lag.

Abbildung 27 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu dem Endpunkt PFS, in der die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studien 1033IL/0030 und TARGET berücksichtigt wurden.

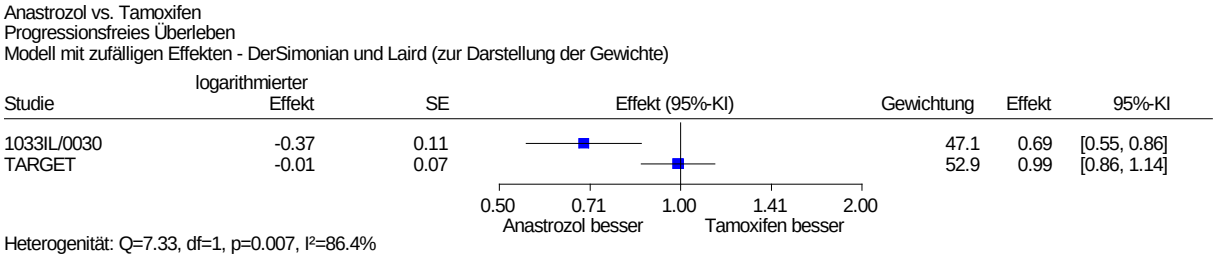


Abbildung 27: Meta-Analyse für den Endpunkt PFS (fortgeschrittener Brustkrebs) – Erstlinientherapie, Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Die Meta-Analyse der Gesamtpopulation zeigte insgesamt ein heterogenes Ergebnis, sodass kein gemeinsamer Schätzer gerechnet wurde. Ein erklärender Faktor dafür wäre, dass in die Studie TARGET Frauen sowohl mit einem positiven (45 %) als auch mit einem unbekannten Status (55 %) eingeschlossen wurden. Diese Annahme ließ sich bei der Betrachtung der publizierten Ergebnisse einer gemeinsamen Auswertung ausschließlich der hormon-

rezeptorpositiven Patientinnen der Studien 1033IL/0030 und TARGET [234] bestätigen. Insgesamt wurden 1021 Patientinnen beider Studien ausgewertet (511 im Anastrozolarm und 510 im Tamoxifenarm). Zur medianen Beobachtungszeit von 18,2 Monaten hatten 305 Patientinnen der Anastrozolarme (59,7 %) und 306 Patientinnen der Tamoxifenarme (60,0 %) ein PFS-Ereignis. Es zeigte sich hinsichtlich des PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p = 0,022). Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 10,7 Monate in der Anastrozolgruppe und 6,4 Monate in der Tamoxifengruppe.

Letrozol vs. Tamoxifen

Zum Vergleich einer Erstlinientherapie mit Letrozol gegenüber Tamoxifen lagen die Daten einer Studie vor. Die Studie P025 zeigte zum Datenschnitt vom 14.09.2001 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Unter Letrozol war der Anteil der Patientinnen mit einem PFS-Ereignis geringer und die Ereignisse traten später auf als unter Tamoxifen.

Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Tabelle 157 stellt die jeweilige Operationalisierung und die Ergebnisse zum PFS der in die Bewertung der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms eingeschlossenen Studien dar.

Tabelle 157: Definition der Zielgröße progressionsfreies Überleben – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Vergleich **Studie**	**Definition der Zielgröße PFS[b]**
Exemestan vs. Anastrozol	
A5991021	*Zeit vom Beginn der Studientherapie bis zum ersten Ereignis objektiver dokumentierter Krankheitsprogression oder Tod infolge der Krankheitsprogression* *klinische Untersuchung (alle 8 Wochen bis 24 Wochen, dann alle 12 Wochen bis Woche 120, anschließend alle 24 Wochen) und bildgebende Verfahren (bei positivem Befund zu Studienbeginn alle 8 Wochen bis 24 Wochen, dann alle 12 Wochen bis Woche 120, anschließend alle 24 Wochen). MRT oder Computertomografie von Thorax und Leber erfolgten alle 24 Wochen.*
Letrozol vs. Anastrozol	
Rose 2003	*Zeit von Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, Therapieabbruch wegen unzureichenden Therapieeffekts oder Tod infolge der Krebserkrankung oder aus einem unbekannten Grund mit dokumentierter Verschlechterung des Krankheitszustandes* *klinische Untersuchung (alle 3 Monate) und bildgebende Verfahren (alle 6 Monate oder sofern durch Anzeichen und Symptome gerechtfertigt, alle 3 Monate)*
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller. a: Bestätigung der Diagnose erfolgte studienspezifisch über zytologische, histologische und ggf. bildgebende Verfahren. PFS: progressionsfreies Überleben; vs.: versus	

Tabelle 158: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben – Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Vergleich Studie Datenschnitt Gruppe	N[a]	Patientinnen mit Ereignis[b] n (%)	Mediane Zeit bis zur Progression Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Exemestan vs. Anastrozol					
A5991021[c]					
Exemestan	*64*	*57 (89,1)*	*3,71 [2,2; 5,8]*	k. A.	k. A.
Anastrozol	*64*	*60 (93,8)*	*4,2 [3,6; 10,0]*		
Letrozol vs. Anastrozol					
Rose 2003 Datenschnitt 31.07.2001					
Letrozol	*356*	*292 (82,0)*	*5,7 [5,1; 5,9]*[d]	*1,01*[e] *[0,88; 1,16]*[d]	*0,920*
Anastrozol	*357*	*293 (82,1)*	*5,7 [4,5; 6,1]*[d]		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Studienberichten der Hersteller.

a: Anzahl der Patientinnen, die zum Auswertungszeitpunkt berücksichtigt wurden. Auswertungen, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden bei einer relevanten Abweichung in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet.
b: Patientinnen, über die bis zum Zeitpunkt der Auswertung keine Angaben zur Erreichung der Zielgröße vorlagen, wurden zensiert.
c: Datum des Datenschnittes nicht bekannt
d: 90 %-KI
e: Cox-Regressionsanalyse mit den Faktoren Hormonrezeptorstatus und dominierende Krankheitslokalisation.
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen; vs.: versus

Exemestan vs. Anastrozol

In der Studie A5991021 wurden Ergebnisse zum PFS für den Vergleich von Exemestan gegenüber Anastrozol in der Zweitlinientherapie erhoben. Insgesamt 57 Patientinnen aus der Exemestangruppe (89,1 %) und 60 Patientinnen aus der Anastrozolgruppe (93,8 %) sind verstorben oder hatten einen Progress im Studienverlauf. In den Studienunterlagen wird berichtet, dass die mediane Zeit bis zur Progression in der Exemestangruppe bei etwa 3,7 Monaten und in der Anastrozolgruppe bei 4,2 Monaten lag.

Letrozol vs. Anastrozol

Die Studie Rose 2003 berichtete für die Zweitlinientherapie zum Vergleich Letrozol vs. Anastrozol keinen statistisch signifikanten Unterschied für das PFS.

Anhang F – Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

Frühes Stadium

Upfronttherapie

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

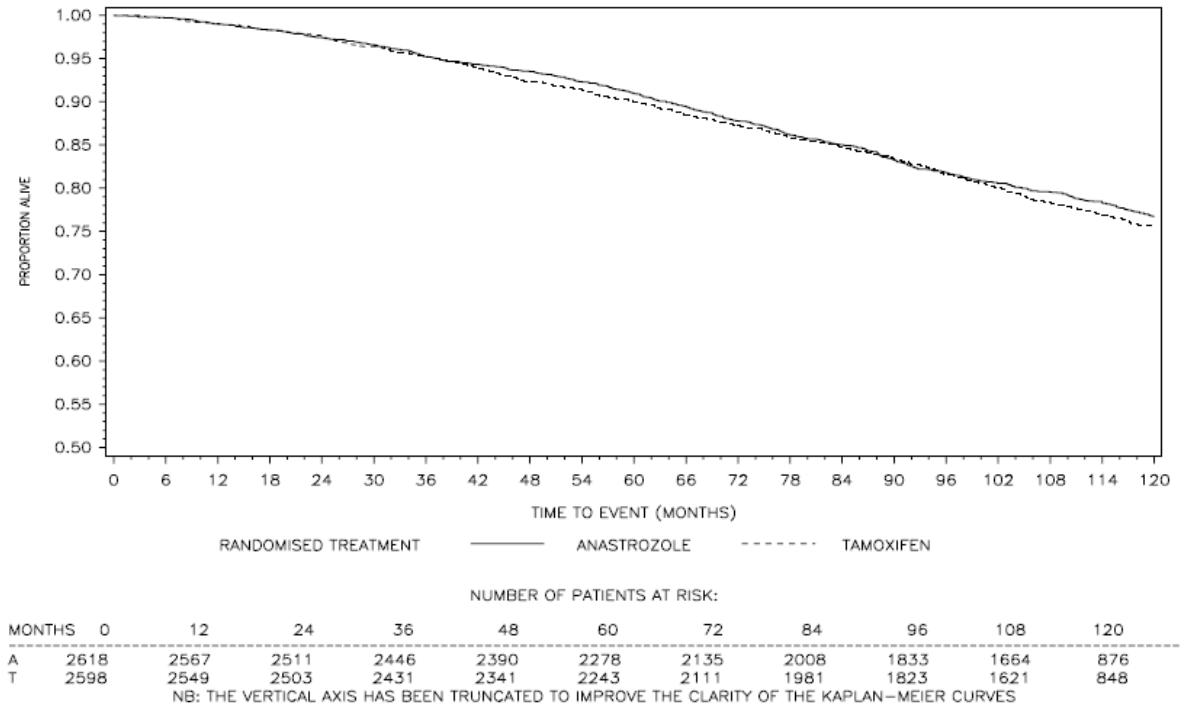


Abbildung 28: Überlebenszeitkurve – Studie ATAC (Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen in der Upfronttherapie), Datenschnitt 31.03.2009 (10-Jahres-Analyse)[80]

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Eine Überlebenszeitkurve zur Primary-Core-Analyse (Datenschnitt 12.11.2004) lag nicht vor. In Abbildung 29 ist ausschließlich eine Überlebenszeitkurve der MAA-Population aus der Update-Analyse dargestellt.

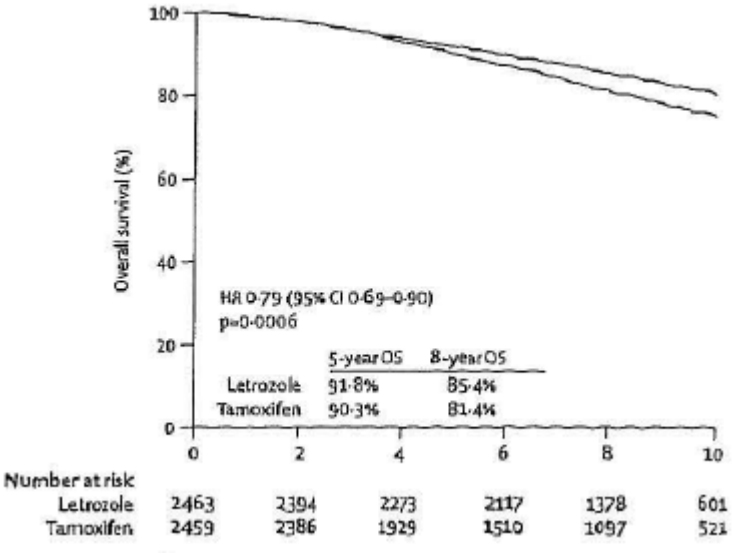


Abbildung 29: Überlebenszeitkurve – Studie BIG 1-98 (Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen in der Upfronttherapie), Update-Analyse der MAA-Population [170]

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

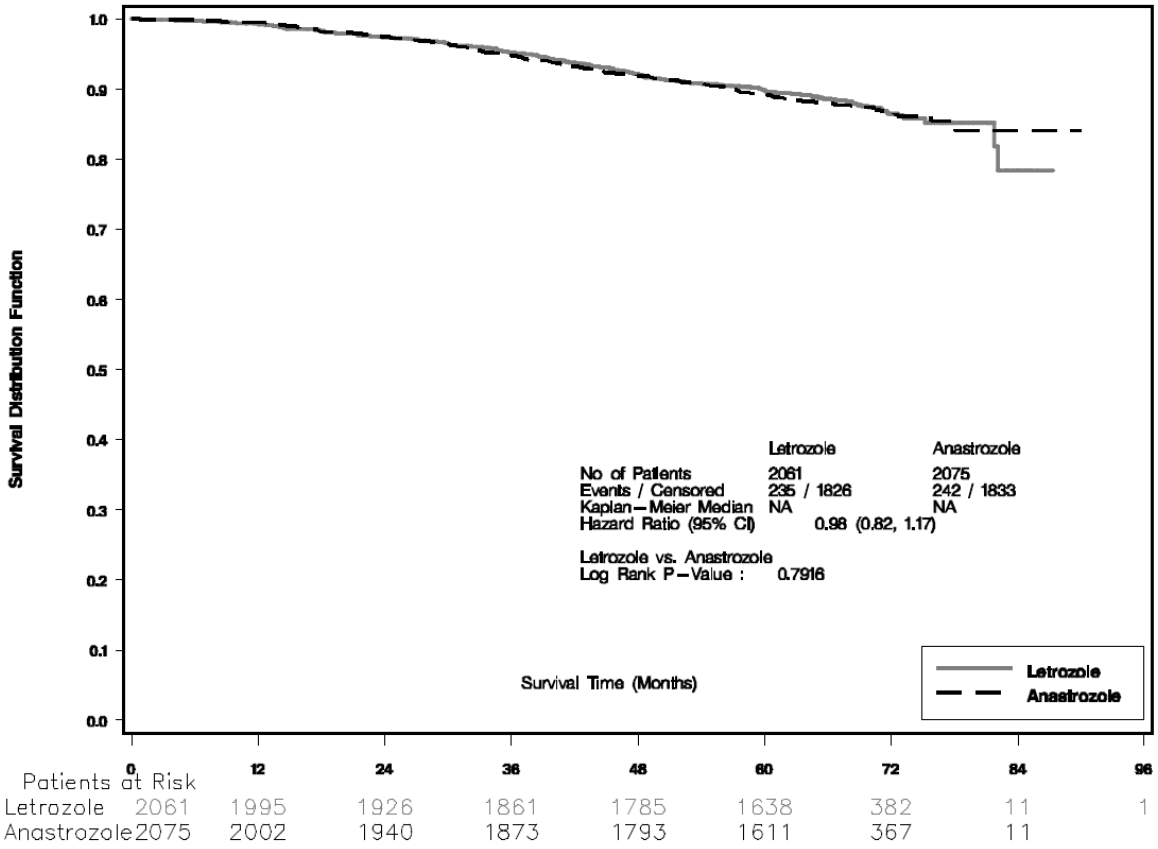


Abbildung 30: Überlebenszeitkurve – Studie FACE (Vergleich Letrozol vs. Anastrozol in der Upfronttherapie), Datenschnitt 02.07.2015 [91]

Sequenztherapie

Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe)

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde zwar in der Studie TEAM-Japan erhoben, wurde in den vorliegenden Studienunterlagen allerdings nicht berichtet. Dementsprechend lag für den Vergleich Anastrozol vs. Sequenz (Tam→Exe) keine Überlebenszeitkurve vor.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen

Eine Überlebenszeitkurve aus der Studie BIG 1-98 für den Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Tamoxifen lag für den Datenschnitt 09.07.2010 (finale Analyse) nicht vor.

Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol

Eine Überlebenszeitkurve aus der Studie BIG 1-98 für den Vergleich Sequenz (Let→Tam) vs. Letrozol lag für den Datenschnitt der Update-Analyse nicht vor.

Switchtherapie

Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Die Überlebenszeitkurven für den Vergleich Anastrozol (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung) lagen für 3 Studien vor (ABCSG 08, ARNO 95 und ITA). Entsprechende Kurve für die Studie N-SAS BC03 war in den Publikationen zur Studie nicht verfügbar. Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie Van Calster 2001 nicht untersucht, dementsprechend lag für diese Studie keine Überlebenszeitkurve vor.

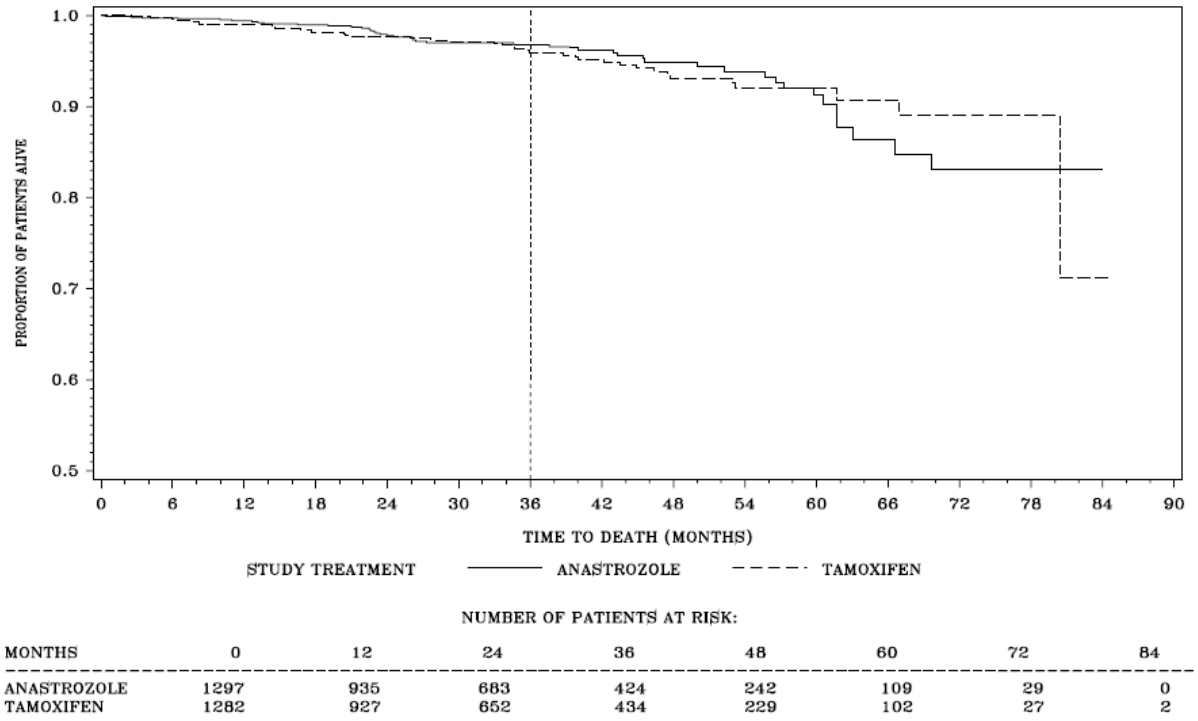


Abbildung 31: Überlebenszeitkurve – Studie ABCSG-08 (Vergleich Anastrozol [Switch] vs. Tamoxifen [Fortführung]), Datenschnitt 31.03.2005 [83]

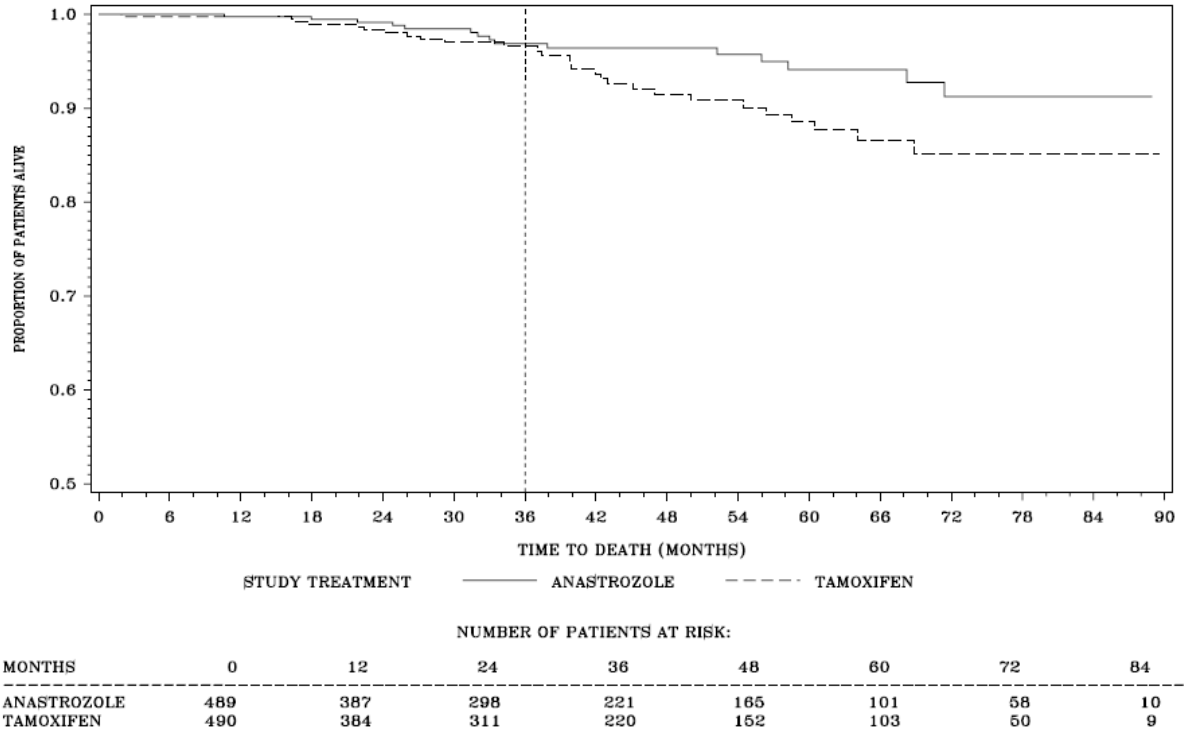


Abbildung 32: Überlebenszeitkurve – Studie ARNO-95 (Vergleich Anastrozol [Switch] vs. Tamoxifen [Fortführung]), Datenschnitt 30.09.2004 [84]

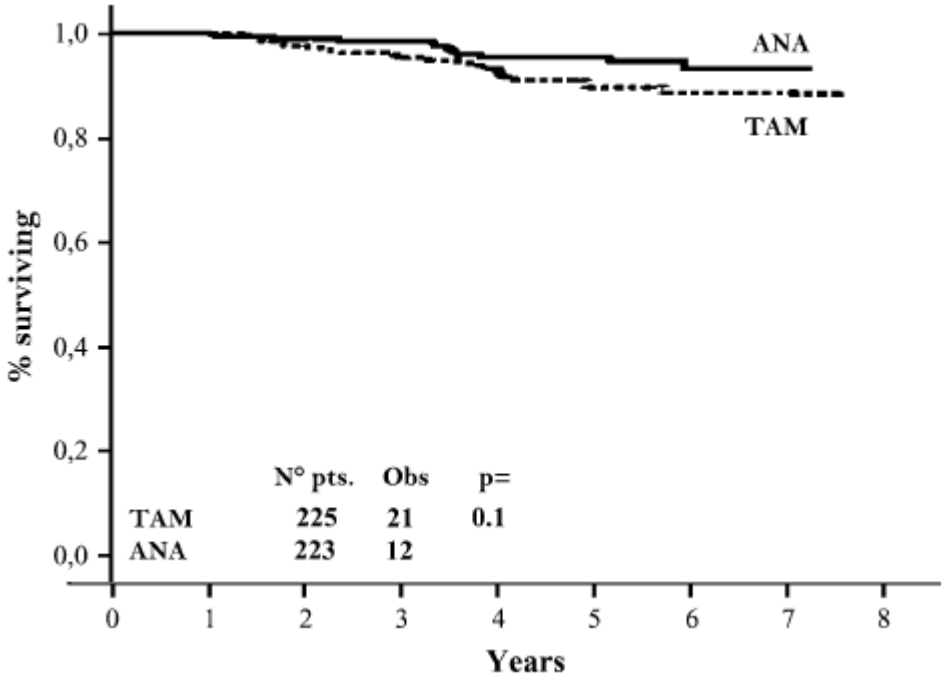


Abbildung 33: Überlebenszeitkurve – Studie ITA (Vergleich Anastrozol [Switch] vs. Tamoxifen [Fortführung], Update-Analyse)[193]

Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung)

Die Überlebenszeitkurve für den Vergleich Exemestan (Switch) vs. Tamoxifen (Fortführung) lag ausschließlich für die Gesamtpopulation der Studie IES vor. In die vorliegende Nutzenbewertung wurden allerdings die Ergebnisse der Patientinnen mit einem positiven Östrogenrezeptorstatus herangezogen. Für diese Teilpopulation war keine Überlebenszeitkurve verfügbar.

In der Studie Francini 2006 war der Endpunkt nicht untersucht, dementsprechend war für diese Studie keine Überlebenszeitkurve verfügbar.

Erweiterte Therapie

Vergleich Letrozol vs. Placebo

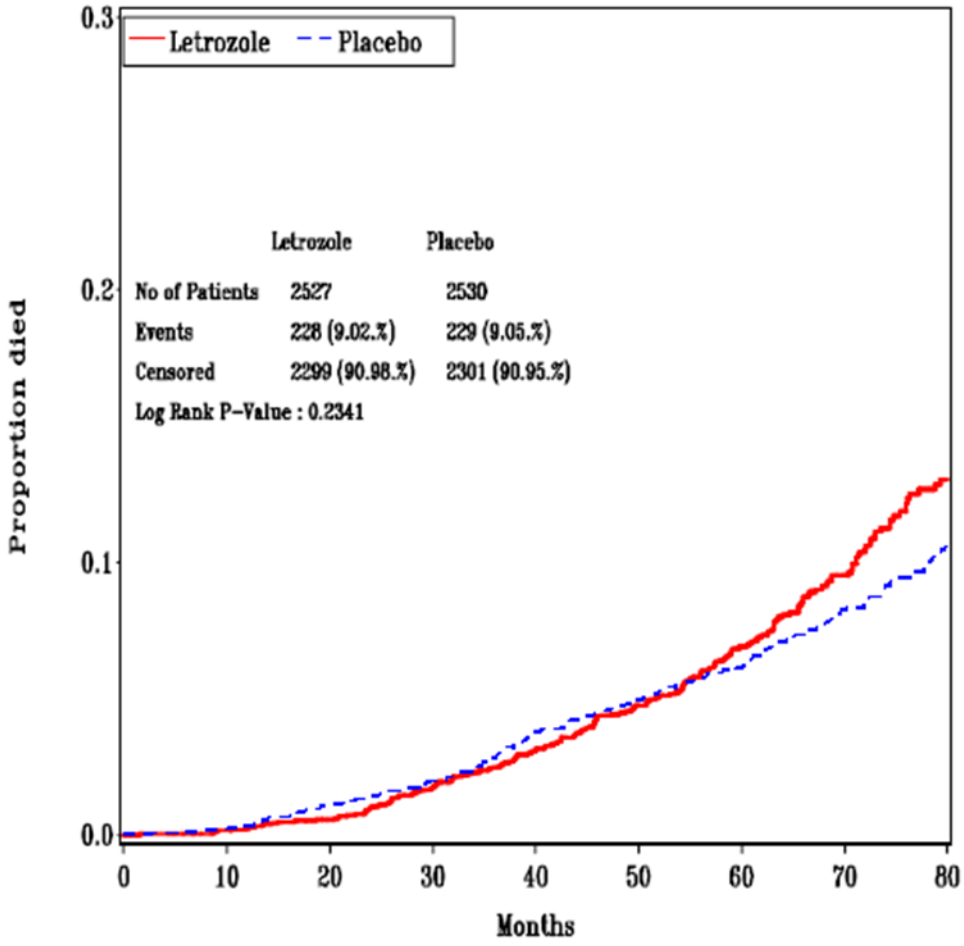


Abbildung 34: Überlebenszeitkurve – Studie MA 17 (Vergleich Letrozol vs. Placebo in der erweiterten Therapie), Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus (ER+ und / oder PgR+), Datenschnitt 14. Juni 2008 [92]

Fortgeschrittenes Stadium

Erstlinientherapie

Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen

Die Überlebenszeitkurven für den Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen lagen für die Studie Milla-Santos 2003 (Abbildung 36) sowie für die kombinierte Analyse der Studien 1033IL/0030 und TARGET (Abbildung 35) vor.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde darüber hinaus eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben anhand der Ergebnisse der Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Status der Studien 1033IL/0030, TARGET und Milla-Santos 2003 herangezogen. Die Überlebenszeitkurve für die kombinierte Analyse der Ergebnisse der Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Tumor der Studien 1033IL/0030 und TARGET ist ergänzend in Abbildung 37 dargestellt.

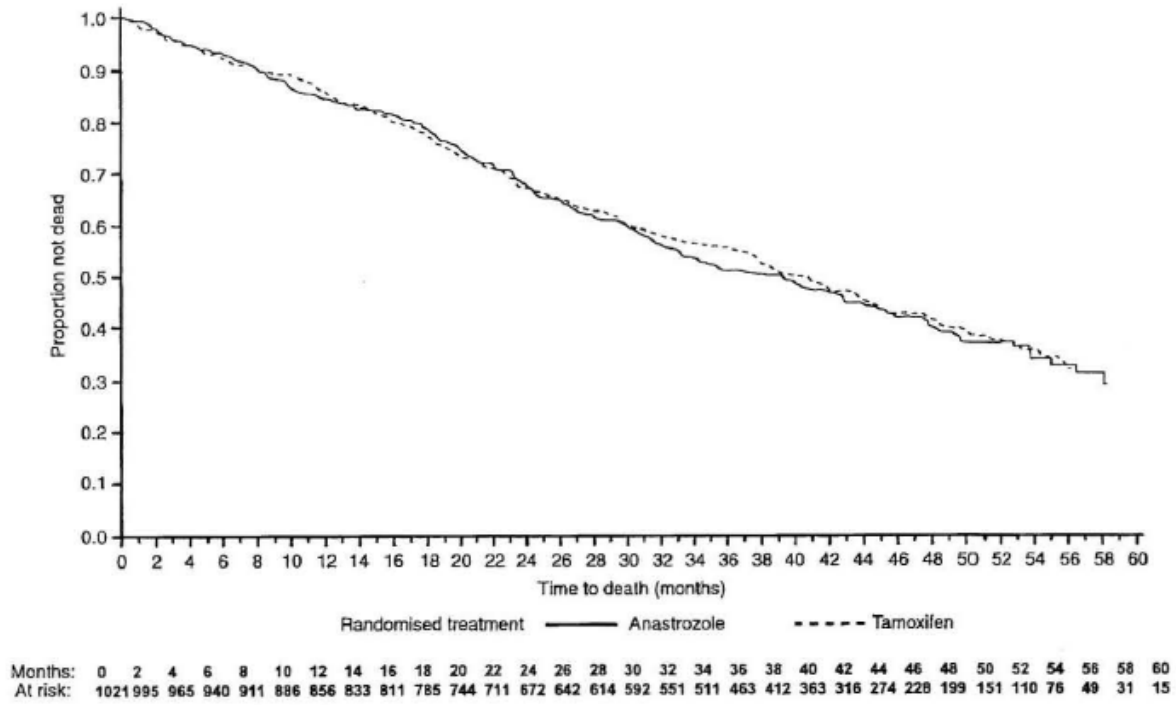


Abbildung 35: Überlebenszeitkurve – kombinierte Analyse der Studien 1033IL/0030 und TARGET (Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen)[235]

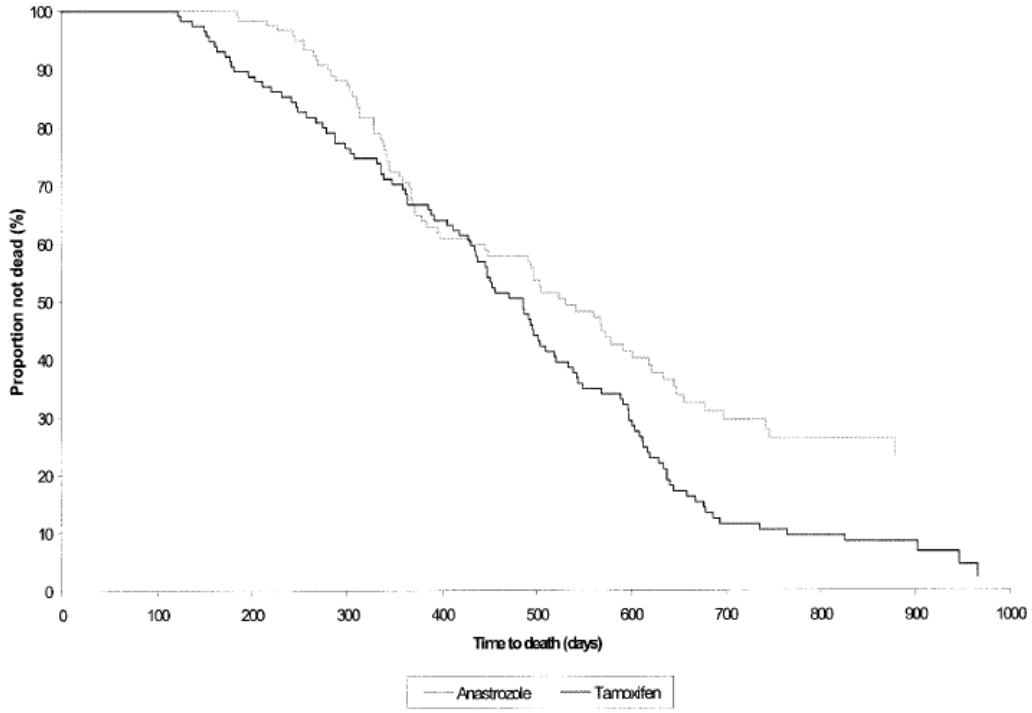


Abbildung 36: Überlebenszeitkurve – Studie Milla-Santos 2002 (Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen), Datenschnitt 01.04.2001 [237]

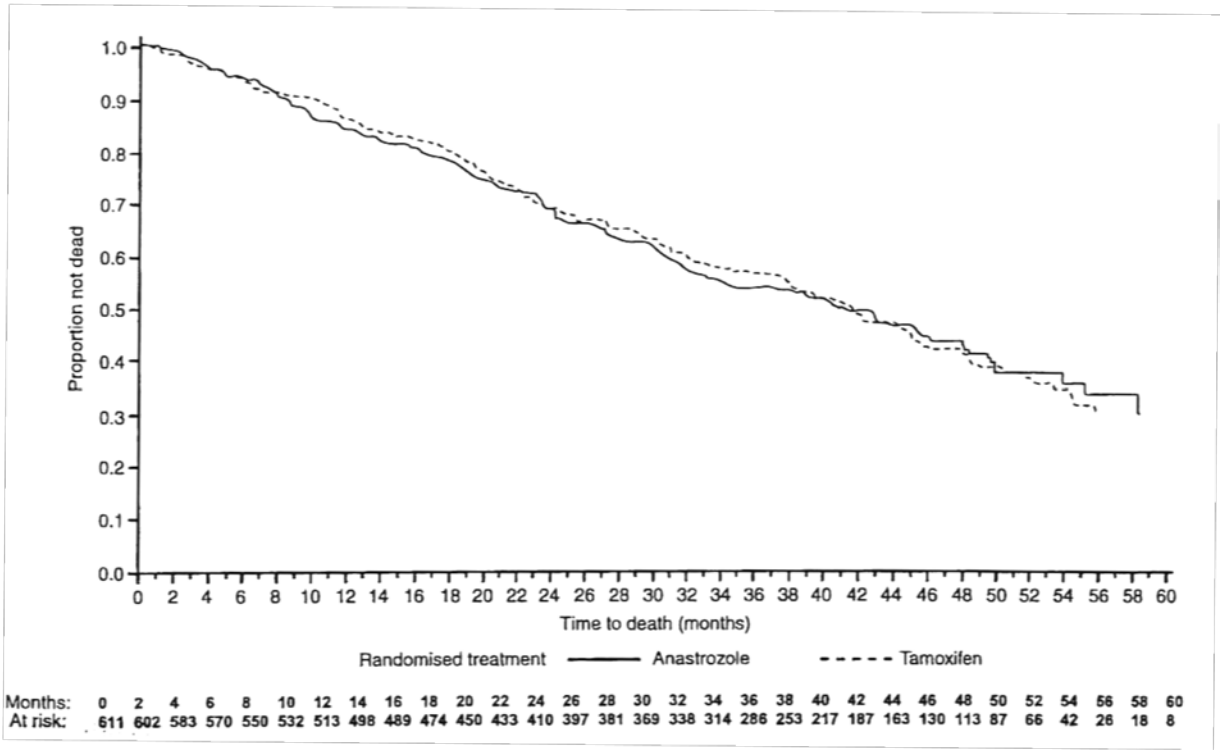


Abbildung 37: Überlebenszeitkurve – kombinierte Analyse der Studien 1033IL/0030 und TARGET (Vergleich Anastrozol vs. Tamoxifen), Patientinnen mit einem positiven Hormonrezeptorstatus [234]

Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen

Die Überlebenszeitkurve für den Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen lag für die Studie P025 vor (Abbildung 38).

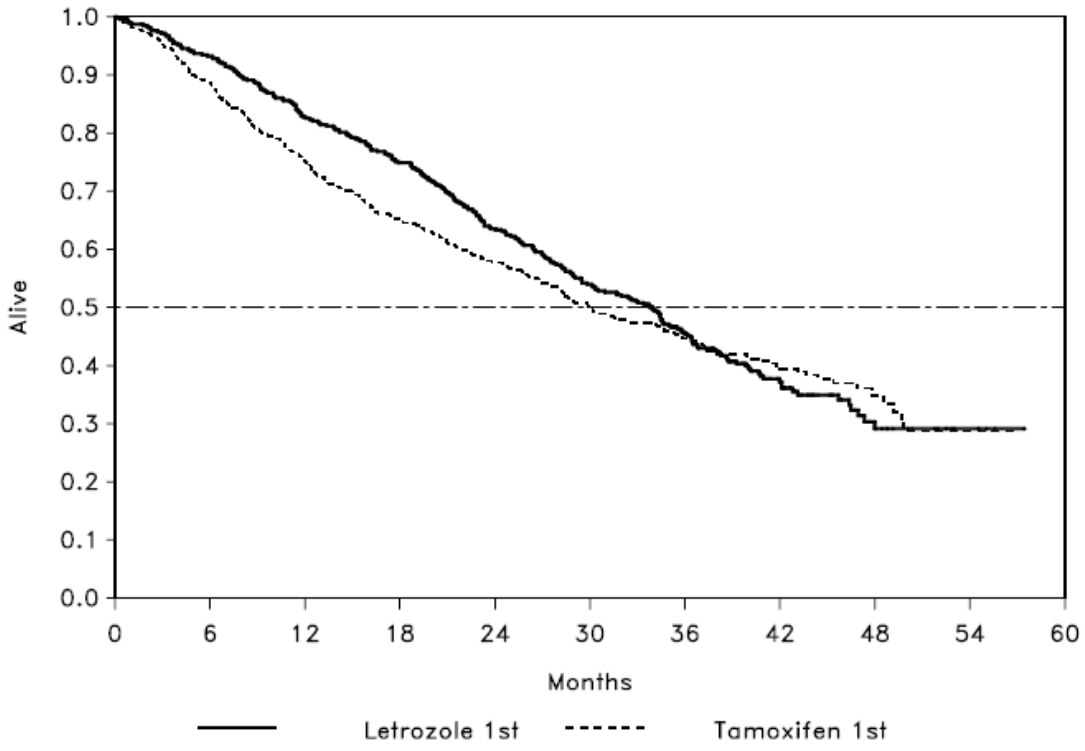


Abbildung 38: Überlebenszeitkurve – Studie P025 (Vergleich Letrozol vs. Tamoxifen), Datenschnitt 28.09.2001 [94]

Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Antiöstrogenen

Vergleich Exemestan vs. Anastrozol

Eine Überlebenszeitkurve für den Vergleich Exemestan vs. Anastrozol lag in den Studienunterlagen nicht vor.

Vergleich Letrozol vs. Anastrozol

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde eine Analyse herangezogen, bei der die Lost-to-Follow-up-Patientinnen nicht als verstorben gewertet wurden. Eine Überlebenszeitkurve für diese Analyse lag in den Studienunterlagen nicht vor.

Anhang G – Autorenanfragen

Tabelle 159: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Studien, die über die Suche in Studienregistern identifiziert wurden			
NCT00090857 [69]	Frage zur Anzahl der Patientinnen mit invasivem Brustkrebs und ob Subgruppenanalysen für diese Patientengruppe vorliegen	nein	entfällt
NCT00128843 [302,303]	Frage, wie viele Patientinnen mit Tamoxifen vorbehandelt wurden Frage, ob getrennte Auswertungen für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Brustkrebs verfügbar sind und, falls ja, für welche Endpunkte	nein	entfällt
NCT00893061 [62]	Frage, ob Subgruppenanalysen für den Faktor Wirkstoff (Aromatasehemmer) verfügbar sind Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht	nein	entfällt
SAINT (ISRCTN99515843) [57]	Frage zu Ein- und Ausschlusskriterien der Studie Frage danach, ob Subgruppenanalysen nach Aromatasehemmern (Wirkstoff) verfügbar sind	nein	entfällt
TEXT-Bone (NCT00963417) [304]	Frage zu Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	ja	Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie entsprechen den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie TEXT (NCT00066703).
	Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht		Ergebnisse der TEXT-Bone-Studie sind nicht vor 2015 beziehungsweise 2016 zu erwarten.
Unabhängige Studien, die von Herstellern genannt wurden			
Keine Autorenanfragen			

(Fortsetzung)

Tabelle 159: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Studien (Vollpublikationen oder Abstractpublikationen), die in der bibliografischen Recherche identifiziert wurden			
Castelazo Rico 2004 [34]	Frage zum menopausalen Status der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen Frage nach einem Studienbericht	ja	Keine Information, die über die Publikation hinausgeht, steht zur Verfügung.
Desta 2010 [305]	Frage, ob diese Studie als ELPh-Studie bekannt ist Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht	nein	entfällt
Dixon 2006 [306]	Frage, ob in der Studie Patientinnen mit frühem oder fortgeschrittenem Brustkrebs untersucht wurden In der Studie bekamen die Patientinnen die ersten 12 Wochen Letrozol oder Anastrozol. Danach wechselten sie die Behandlung (Cross-over) für die weiteren 12 Wochen. Frage nach Analysen für beide Studienphasen, falls Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium untersucht wurden. Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht	ja	Es handelt sich um eine Studie bei Patientinnen im frühen Krankheitsstadium. entfällt Die Ergebnisse wurden bisher nur in Form eines Abstracts veröffentlicht.
Studie EXTA Garrone 2004 [307]	Frage, ob und wie lange Patientinnen vor dem Studieneinschluss Antiöstrogene (z. B. Tamoxifen) erhalten haben Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht	ja	Ein Manuskriptentwurf wurde zur Verfügung gestellt.
Gennatas 2001 [308,309]	Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht	nein	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 159: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Henry 2012 [310]	Frage, ob diese Studie als ELPh-Studie bekannt ist	ja	Es handelt sich um eine Publikation der Studie ELPh.
	Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht		Keine Antwort hierzu erhalten
	Frage zur Anzahl der Patientinnen mit duktalem Karzinom in situ, die in die Studie eingeschlossen wurden		28 Patientinnen
Jones 2005 [311]	Frage, ob diese Studie als TEAM-Studie bekannt ist	nein	entfällt
	Wenn diese Studie nicht die TEAM-Studie ist, Frage, welche Therapiestrategie in der Studie untersucht wurde und ob und wie lange Patientinnen eine vorherige Antiöstrogentherapie bekamen		
	Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht		
Krause 2005 [312]	Frage, ob im Abstract über die Studie Gerber 2006 [313] berichtet wird	nein	entfällt
	Wenn die Studie nicht in Gerber 2006 publiziert wurde, Frage nach einem Zitat und nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht		
Otte 2009 [314]	Frage, ob diese Studie als ELPh-Studie bekannt ist	nein	entfällt
	Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht		
Thomas 2004 [315]	Frage nach Studienergebnissen der Studienphase vor dem Cross-over	nein	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 159: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Vanlemmens 2012 [316]	Frage nach der Wahl des Aromatasehemmers in der Studie und ob die Wahl nach Entscheidung des Prüfarztes vor oder nach Randomisierung erfolgte Frage, mit welchem Instrument und ggf. welcher Version die Lebensqualität in der Studie untersucht wurde Frage, ob die Ergebnisse nach 1 Jahr Behandlung verfügbar sind Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht	nein	entfällt
Wang 2003 [35]	Frage nach weiteren Informationen zu Patientencharakteristika, insbesondere für Patientinnen, die unter einer Behandlung mit Antiöstrogenen einen Progress hatten, und Frage zur Vorbehandlung Frage nach einem Studienbericht	nein	entfällt
Zeynalov 2005 [317]	Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht	nein	entfällt
Studien (Vollpublikationen oder Abstractpublikationen), die in den systematischen Übersichten identifiziert wurden			
Bernandi 2002 [318]	Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse beziehungsweise einem Studienbericht	nein	entfällt
a: Publikation bedeutet, dass eine Vollpublikation vorhanden ist.			

Anhang H – Beschreibung des FACT-ES

1987 wurde der generische Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-General(FACT-G)-Fragebogen entwickelt [319]. Dieser Fragebogen wird von den Patientinnen selbst ausgefüllt. Er bestand initial aus 5 Subskalen: körperliches Wohlbefinden, soziales / familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden und Beziehung zum behandelnden Arzt und umfasste 35 Fragen. Die letzte Subskala, Beziehung zum behandelnden Arzt, sowie spezifische Gewichtungsfragen zu den einzelnen Subskalen wurden in der aktuell verwendeten Version 4 aus dem FACT-G entfernt. Die Autoren beschrieben, dass es bei den Fragen zur Beziehung zum behandelnden Arzt zu einem Deckeneffekt bei der Auswertung kam und die spezifischen Gewichtungsfragen zu den einzelnen Subskalen nicht für die Errechnung des Gesamtscores herangezogen wurden [320,321]. Somit umfasst die zurzeit aktuelle Version 4 des Fragebogens 27 Fragen.

Für die Auswertung des FACT-G-Fragebogens werden die Summenscores der einzelnen Subskalen addiert. Höhere Summen stehen für bessere Werte. Als kleinster relevanter Unterschied (minimal important difference, MID) für den FACT-G-Summenscore wird ein Wert von 5 – 6 Punkten angegeben [264].

Ergänzt wird der FACT-G durch krankheitsspezifische Fragen. In den in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde die Brustkrebssubskala (BKS) einbezogen, die 9 Fragen umfasst [319]. Dieser aus FACT-G und der BKS bestehende Fragebogen wird als FACT-B bezeichnet. Die Auswertung des FACT-B kann zum einen durch Summierung aller Subskalen inklusive der BKS erfolgen. Zusätzlich kann die Auswertung durch Berechnung des Trial Outcome Index (TOI) erfolgen. Hierzu werden die Werte der 3 Subskalen: körperliches Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden und BKS addiert. Die Autoren beschreiben, dass der TOI vor allem als Endpunkt in klinischen Studien eingesetzt wird, da er eine Veränderung möglicherweise eher anzeigt als der Gesamtscore des FACT-B [262]. Als MID werden für den TOI 5 bis 6 Punkte und für den FACT-B-Gesamtscore 7 bis 8 Punkte angegeben [264].

Fallowfield entwickelte 1999 die Subskala für endokrine Symptome (ES) für den FACT-B, um spezifisch die Nebenwirkungen und den möglichen Nutzen einer hormonellen Therapie bei Brustkrebspatientinnen zu erfassen [322]. Die ES umfasst 18 spezifische Fragen zu endokrinen Symptomen. Der kombinierte Fragebogen aus FACT-B und der ES wird als FACT-ES bezeichnet. Die Auswertung kann sowohl durch Bildung des ES-Summenscores als auch durch Bildung eines FACT-ES-Gesamtscores aus FACT-B-Gesamtscore und ES-Gesamtscore erfolgen. Da bei der ES niedrigere Werte einer Verbesserung entsprechen, wird für die Berechnung des FACT-ES-Gesamtscores der Wert der ES zuvor positiv konvertiert [208].

Anhang I – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

A1.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 06/2011. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Rutjes, Anne Wilhelmina Saskia [3]	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Aebi, Stefan[3]	ja	ja	nein	nein	ja	nein
Jüni, Peter[3]	nein	ja	ja	ja	nein	nein

[3] Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 06/2011

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 06/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung[4], die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung[4], bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

[4] Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.