

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 Ergebnis-sicherheit 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 (ABC SG 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 | Morbidity: DFS | Morbidity: 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 | ↔ ^k | - | - | - | - | - | - |
| Neoadjuvante Therapie | | | | | | | | | | | | | | | |
| Let vs. Placebo | keine relevanten Studien identifiziert | | | | | | | | | | | | | | |

(Fortsetzung)

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

| |
|--|
| <p> $\uparrow\uparrow$: Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen bzw. einen geringeren Schaden \uparrow: Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen bzw. auf einen geringeren Schaden $\not\approx$: Anhaltspunkt für einen höheren (Zusatz-)Nutzen bzw. geringeren Schaden \Leftrightarrow: kein Anhaltspunkt, homogenes Ergebnis (\Leftrightarrow): kein Anhaltspunkt, homogenes Ergebnis, Datenlage aber unzureichend (z. B. nur eine Studie mit wenigen Patienten) $\uparrow\Downarrow$: kein Anhaltspunkt, heterogenes Ergebnis \Downarrow: Hinweis auf einen geringeren Nutzen bzw. höheren Schaden \Downarrow: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bzw. höheren Schaden \uparrow: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Intervention \downarrow: statistisch signifikant, Nachteil von AI $\uparrow\downarrow$: heterogenes Ergebnis \leftrightarrow: 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 </p> |
|--|

Tabelle 3: Beleglage aller Wirkstoffe, spätes Mammakarzinom

| Stadium Therapieregime Vergleich | Gesamtüberleben | Morbidity: 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 | | | | | | | | | | | | |
| <p>↑↑: 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</p> <p>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</p> | | | | | | | | | | | | | |

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