

Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 08.04.2016 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 29.03.2016 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 09.05.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 6 „Diskussion und Würdigung der Stellungnahmen“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden in Kapitel 6 „Diskussion und Würdigung der Stellungnahmen“ des Abschlussberichts gewürdigt.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte¹ von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) ^a	Beckmann, Matthias W.	nein	ja	ja	ja	nein	ja
	Janni, Wolfgang	nein	ja	ja	ja	nein	nein
	Mundhenke, Christoph	nein	nein	ja	nein	ja	nein
	Wallwiener, Diethelm	ja	nein	nein	ja	nein	nein
	Schulz-Wendtland, Rüdiger	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Pfizer Pharma GmbH	Guenzel, Carolin	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Kürschner, Niclas	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Leverkus, Friedhelm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Tumorregister München des Tumorzentrum München ^b	Engel, Jutta	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Hölzel, Dieter	nein	nein	ja	nein	nein	nein
	Schubert-Fritschle, Gabriele	nein	nein	nein	nein	nein	nein

a: 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)

b: Stellungnahme des Tumorregister München des Tumorzentrum München am Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie

¹ Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Version 11/2013

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

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 Einrichtung², für die Sie tätig sind, 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 Einrichtung², für die Sie tätig sind, 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?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) und Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS).....	A 2
A.1.2 – Pfizer Pharma GmbH	A 12
A.1.3 – Tumorregister München des Tumorzentrums München	A 16

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) und Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS)

Autoren:

- Beckmann, Matthias W.
- Janni, Wolfgang
- Mundhenke, Christoph
- Wallwiener, Diethelm
- Schulz-Wendtland, Rüdiger



DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

– Stellungnahme zum Vorbericht <A10-03> -

Prof. Dr. med. Jürgen Windeler

Im Mediapark 8

50670 Köln

Berichte@iqwig.de

cc/s-iqwig@awmf.org

cc/Herrn Prof. Diethelm Wallwiener, Frau Prof. Seelbach-Göbel

cc/ Frau Fragale, Frau Frohloff

Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
IL					GI				
AM					Komm				
NMV					VW				
VuG					Stb. IB				
Biometrie					Stb. IM				
Stb. Recht					Stb. QS				

Präsident

Prof. Dr. Diethelm Wallwiener
Ärztlicher Direktor
Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Repräsentanz der DGGG und
Fachgesellschaften
Hausvogteiplatz 12
D – 10117 Berlin
Telefon: +49 (0) 30 51488333
Telefax: +49 (0) 30 51488344
info@dggg.de
www.dggg.de

DGGG-Stellungnahmesekretariat

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

02.05.2016

EINGEGANGEN

13. Mai 2016

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS)

zum Vorbericht A10-03 „Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau“

Es folgt die Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)/Kommission Mamma als Untergruppe der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), sowie der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) zur vorläufigen Nutzenbewertung der Aromatasehemmer (AI) beim Mammakarzinom der Frau.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat im Auftrag des gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) vom 15.07.2010 eine Nutzenanalyse anhand der Datenlage international publizierter klinischer Studien zur Therapie des Mammakarzinoms von Juli 2011 bis 11/2012 erstellt. Zu diesem Zeitpunkt bestand für die AI der 3. Generation noch Patentschutz. Es fielen Therapiekosten für den Einsatz der AI von monatlich ca. € 400-500 an. Mittlerweile werden die AI seit einiger Zeit von verschiedenen Herstellern als Generika angeboten, so dass die monatlichen Kosten auf nur noch ca. € 40 gefallen sind.

Die AGO-Kommission Mamma erstellt jährlich aufgrund der national und international publizierten Datenlage zu allen therapie relevanten Bereichen des Mammakarzinoms Therapie-Empfehlungen. Die AGO-Kommission Mamma ist eine ca. 40-köpfige ehrenamtliche Experten-Kommission aus überwiegend gynäkologischen Onkologen, aber auch aus Experten benachbarter Fachdisziplinen wie Hämatonkologen, Radioonkologen, Pathologen, sowie diagnostischer Radiologen.



Die AI werden international von den wesentlichen Fachgesellschaften und Expertengruppen für ihren Nutzen in der Therapie des primären hormonsensitiven und auch des fortgeschrittenen Mammakarzinoms der postmenopausalen Frau empfohlen. Im Einklang mit der vorliegenden Datenlage und auch der Einschätzung internationaler Fachgruppen kommt die AGO-Kommission Mamma seit vielen Jahren zu einer sehr günstigen Nutzenbewertung der AI, sowohl beim primären, als auch beim fortgeschrittenen Mammakarzinom. Aus unserer Sicht ist diese günstige Bewertung in den vergangenen 15 Jahren vielen tausend brustkrebserkrankten Frauen hinsichtlich einer verbesserten Überlebenschance, einer Verbesserung der Lebensqualität und einer Reduktion von Toxizitäten zugutegekommen.

Die „Kommission Mamma“ stimmt daher etlichen Bewertungen des IQWiG in unterschiedlichen Erkrankungssituationen explizit nicht zu.

In folgenden Punkten kommt die AGO-Kommission Mamma nach sorgfältiger Abwägung der Datenlage z.T. zu einer deutlich abweichenden Bewertung:

Adjuvante Situation

Up front-Therapie

Die Einschätzung des IQWiG, dass die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol einen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen hinsichtlich der Rezidivfreiheit und des Gesamtüberlebens zeigen, wird von der AGO-Kommission Mamma geteilt.

Sequenz-Therapie (Therapiebeginn mit einem Aromatasehemmer mit anschließendem Wechsel auf ein Antiöstrogen)

Die AGO-Kommission Mamma interpretiert die Daten aus den Sequenzstudien günstiger als das IQWiG. Das IQWiG hat darauf hingewiesen, dass aus den Studienergebnissen nicht abgeleitet werden kann, dass die verkürzte Aromatasehemmer-Therapiedauer vergleichbar mit einer 5-jährigen Therapiedauer von Letrozol ist. Allerdings muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass insbesondere die Sequenz-Therapie in dieser Indikationsstellung effektiver ist, als eine alleinige Tamoxifen-Therapie und von daher bei geeigneter Indikation durchaus als empfehlenswerte Therapie-Option besteht. Auch diese Studien belegen zweifelsfrei den Zusatznutzen des Einsatzes der AI 3. Generation in der Primärtherapie (gegenüber einer reinen 5-jährigen Tamoxifentherapie). So ergab das langfristige Follow-Up der BIG 1-98 Studie (Phase III) mit 8010 Patientinnen (5 Jahre Tamoxifen vs. Letrozol vs. Sequenz aus 2 Jahren Therapie mit der 1. und 3 Jahre mit der 2. Substanz vs. umgekehrte Sequenz) einen signifikanten Vorteil für Letrozol vs. Tamoxifen als Monosubstanz für das DFS und das OS. Bezüglich der Studienendpunkte gab es keinen statistischen Unterschied für die Sequenzarme und den Letrozol Monoarm. Es wurde geschlossen, dass eine Sequenztherapie sinnvoll sein könnte, wenn besondere Risiken und Einschränkungen der Verträglichkeit einzelner Substanzen vorliegen [1].

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



Die AGO-Kommission Mamma stimmt der Bewertung des IQWiG in diesem Punkt zu. Auch die Kommission Mamma sieht einen Zusatznutzen für die Switch-Therapie gegenüber einer alleinigen Tamoxifen-Therapie.

Erweiterte Therapie mit einem Aromatasehemmer nach Abschluss einer 5-jährigen Tamoxifen-Behandlung

Die Einschätzung des IQWiG in diesem Punkt steht in Kontrast zur Einschätzung der AGO-Kommission Mamma und den Therapie-Empfehlungen zu dieser Indikation. Die AGO-Kommission Mamma sieht durchaus einen Nutzen für Letrozol im Hinblick auf das disease free survival (DFS). In der großen MA-17 Studie (Phase III) ergab sich für Frauen, die bei Erstdiagnose noch prämenopausal waren, ein Vorteil für eine zusätzliche 5 jährige Letrozoltherapie mit einem HR für das DFS von 0,26, 95% Konfidenzintervall (CI) 0.13–0.55; $P = 0,0003$] und für die bei Erstdiagnose postmenopausalen Frauen ein DFS Vorteil von HR = 0.67; 95% CI 0.51–0.89; $P = 0,006$). Insgesamt zeigte sich ein größerer DFS Vorteil bei den zur Erstdiagnose prämenopausalen Frauen ($P = 0,03$). Wir stimmen allerdings der Einschätzung des IQWiG zu, dass hinsichtlich des Endpunktes „Frakturen“ sich ein Effekt zu Ungunsten von Letrozol zeigt [2-4]. Des Weiteren gibt es auch Studien zum Exemestan (NSABP-33) und zum Anastrozol (ABCSG-6a) im erweiterten adjuvanten Einsatz nach vorhergehender 5 jähriger Tamoxifen-Therapie. Auch diese Studien legen einen Zusatznutzen für eine erweiterte adjuvant endokrine Therapie nahe [5, 6].

Wir halten die Therapie in der erweiterten adjuvanten Therapie, insbesondere für Patientinnen mit einem erhöhten Rezidiv-Risiko für sehr sinnvoll. Für die betroffenen Patientinnen stellt das vermeidbare Rezidiv der Brustkrebserkrankung eine dramatische Belastung dar. Deshalb kann die Bedeutung des DFS aus Patientinnen- und klinischer Sicht nicht hoch genug eingeschätzt werden. Eine ausschließliche Anerkennung eines OS-Benefits als Bewertungskriterium geht aus unserer Sicht an der klinischen Realität vorbei. Nach abgewogener Indikationsstellung handelt es sich für die betroffenen Patientinnen um eine wertvolle Ergänzung und Verlängerung der vorhergehenden endokrinen Therapie. Die zitierten Studien sind z.T. vor längerer Zeit gelaufen. Seitdem sind effektive Maßnahmen in das routinierte Vorgehen aufgenommen worden, die vor einer therapiebedingten Osteoporose schützen sollen. Patientinnen mit einem erhöhten Osteoporoserisiko, z.B. unter Therapie mit Aromatasehemmern, erhalten heute die Empfehlung regelmäßig eine Knochendichtemessung durchführen zu lassen. Im Falle einer nachgewiesenen Osteopenie unter AI sollten diese Patientinnen auch eine Prophylaxe mit Bisphosphonat oder Denosumab erhalten.

Neoadjuvante endokrine Therapie

Wir können nicht zustimmen, dass es keine relevante Studie zu dieser Indikation gibt. Es finden sich durchaus Therapie-Studien zu Letrozol und auch zu anderen Aromatasehemmern in der neoadjuvanten Therapie des Mammakarzinoms der postmenopausalen Frau. Die hier sehr verkürzte Bewertung des IQWiG adressiert die therapeutische Notwendigkeit von Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom nicht, die einer Chemotherapie nicht zugänglich sind und nicht primär operiert werden können. Gerade in dieser Indikation wird die neoadjuvant endokrine Therapie durch die AGO-Kommission Mamma empfohlen (Level of Evidence 2a, b).



Die aussagekräftigste Studie dazu ist die P024 Studie, die den Vergleich von Tamoxifen und Letrozol in dieser Indikation untersucht hat. Die ORR war 55% für die Letrozol und 36% für die Tamoxifen-Gruppe ($P < 0,001$). Die Rate brusterhaltender Operationen war signifikant höher in der Letrozol Gruppe (45 vs. 35%, $P = 0,022$) [7]. Andere Studien bestätigen diese Ergebnisse [8]. Auch zu den AI Anastrozol [9] und Exemestan [10] liegen Studien vor, die einen klinisch relevanten Nutzen in der neoadjuvanten Situation zeigen.

Abschließende Bewertung zur Aromatasehemmer-Therapie bei frühem Mammakarzinom:

Anders als vom IQWiG bewertet, sieht die AGO-Kommission Mamma einen eindeutigen Nutzen einer Aromatasehemmer-Therapie sowohl in der Sequenz-Therapie, als auch in der erweiterten endokrinen Therapie und begrenzt auch im Bereich der neoadjuvant endokrinen Therapie.

Metastasiertes Mammakarzinom

Die im vorliegenden Bericht aufgeführte Bewertung der AI beim fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom entspricht nicht dem hohen klinischen Stellenwert, der national und international den AI in dieser Indikation evidenzbasiert eingeräumt werden. Die AGO-Kommission Mamma sieht im Einsatz von Aromatase-Inhibitoren, insbesondere in der Erstlinien und auch in der Zweitlinientherapie einen hohen Zusatznutzen. Aus Sicht der AGO-Kommission Mamma gibt es für die Erst- und Zweitlinien-Therapie des endokrin-responsiven metastasierten Mammakarzinoms verschiedene endokrine Einzelsubstanzen, die zur Therapie-Entscheidung herangezogen werden können. Diese sind: Fulvestrant als Östrogen-Downregulator, die Aromatase-Inhibitoren (in der Erstlinie eher die nicht-steroidalen Letrozol und Anastrozol; in der Zweitlinie die steroidale Substanz Exemestan), sowie Tamoxifen.

Alle drei Wirkstoff-Gruppen werden von der AGO als wirksam und klinisch sehr relevant angesehen. Die individuelle Auswahl der jeweiligen Wirkstoffgruppe sollte sich primär nach der endokrinen Vortherapie, sowie dem jeweiligen Nebenwirkungsprofil der Medikamente, dem Gesundheitszustand der Patientin und letztlich dem Zulassungsstatus richten.

Der im Vorbericht durch das IQWiG geäußerten Einschätzung zur Erstlinien-Therapie der Aromatase-Inhibitoren (hier Anastrozol und Letrozol vs. Tamoxifen) muss leider widersprochen werden: Das IQWiG sieht keinen Zusatznutzen für den Einsatz von AI. Allerdings wird im vorliegenden Bericht nicht auf die im Regelfall bereits erfolgten adjuvanten Vor-Therapien der Patientinnen eingegangen. Es bleibt unerwähnt, ob Patientinnen vor der Erstlinien-Situation bereits eine Tamoxifen- oder eine Aromatasehemmer-Therapie erhalten hatten. Diese Betrachtungsweise ist aus klinischer Sicht zu undifferenziert und widerspricht der klinischen Praxis.

In den letzten 15 Jahren gab es eine Vielzahl publizierter klinischer Studien und daraus erstellter Meta-Analysen, die für den Einsatz der Aromatasehemmer, insbesondere in der Erstlinien-Situation, einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Tamoxifen festgestellt haben:



First line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

In einer prospektiv-randomisierten Studie von Nabholz et. al. 2000 Anastrozol gegenüber Tamoxifen verglichen worden. Hier zeigte sich für Anastrozol ein Vorteil in der Overall Response (ORR), sowie statistisch signifikant im Clinical Benefit und in der Zeit zum Progress (TTP). Zudem traten in der Gruppe der mit Anastrozol behandelten Patientinnen weniger thromboembolische Events und weniger gynäkologische Symptome auf [1].

Thürlimann hat eine gemeinsame Analyse der eben beschriebenen North American Study mit 353 Patientinnen und der Target-Studie mit 668 Patientinnen durchgeführt (Thürlimann et al. 2003). In dieser Auswertung zeigt sich in der Erstlinien-Therapie für Anastrozol ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Time to Progression (TTP). Allerdings hatte sich für das Gesamtüberleben (OS) hier kein Vorteil für Anastrozol (im Vergleich zu Tamoxifen) gezeigt [2].

In einer Studie, die in der Erstlinien-Situation Exemestan vs Tamoxifen untersucht hat, beschrieben Paridaens et al. 2003 für die Exemestan-Gruppe eine signifikant höhere Response Rate (ORR) von 42 % gegenüber der Tamoxifen-Gruppe von 17 %. Insgesamt wurde Exemestan gut toleriert [3].

Des Weiteren verweisen wir auf die erwähnenswerte Metaanalyse von Ferretti et al. (2006). Diese schloss 6 Phase III-Studien mit 2787 Patientinnen in die Auswertung ein. Hier zeigte sich für die Patientinnen mit einer AI Therapie ein signifikanter Vorteil in der Overall Response Rate (ORR), sowie in der TTP, der Clinical Benefit Rate (jeweils im Vergleich zu einer Tamoxifentherapie). In dieser Metaanalyse fand sich kein Vorteil für das Overall Survival. Hinsichtlich der Toxizität zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Aromatasehemmer, da Tamoxifen häufiger thromboembolische Events und gynäkologische Symptome zeigte. Insgesamt wurden nach dieser Metaanalyse die Aromataseinhibitoren als dem Tamoxifen deutlich überlegen angesehen [4].

In einer Cochrane Database-Analyse von 2009, in der in der Erstlinien-Therapie Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen, Megesterolacetat und Medroxy-progesteronacetat verglichen wurden, zeigte sich in der gepoolten Analyse von 31 Studien mit insgesamt 11400 eingeschlossenen Patientinnen ein signifikanter Überlebensvorteil für die Gruppe der Patientinnen, die mit einem Aromatasehemmer der 3. Generation im Vergleich zu anderen endokrinen Therapien behandelt worden waren (Hazard ratio von 0,88). Zusätzlich zeigte auch diese Analyse durch den Einsatz der Aromatasehemmer eine Reduktion der therapiebedingten Begleiteffekte [5].

Zusammenfassend wird auch der Nutzen der Aromatasehemmer in der Erstlinien-Therapie des metastasierten hormonresponsiven Mammakarzinoms durch ausreichend Evidenz bestätigt. Insgesamt ist diese Datenlage auch in die Therapieempfehlungen der AGO-Kommission Mamma eingeflossen.



Second line-Therapie beim metastasierten Karzinom

Auch für die Second line-Therapie steht eine belastbare Datengrundlage zur Verfügung. Kaufmann et al haben 2000 von einer Phase III-Studie berichtet, in der in der Zweitlinien-Therapie, nach Progress unter Tamoxifen, Exemestan vs. Megesterolacetat untersucht wurde. In diese Studie konnten 769 Patientinnen eingeschlossen werden. Sowohl die Overall Response Rate war in der Exemestan-Gruppe höher. Die mediane Überlebenszeit und die TTP waren signifikant besser in der Exemestan-Gruppe [6].

2006 publizierten Mauri et al eine Metaanalyse randomisierter Studien, die unterschiedliche Generationen von Aromatase-Inhibitoren mit Standard-Hormon-Behandlungen bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom verglichen haben. Insgesamt wurden Daten von 8504 Patientinnen ausgewertet. Es fand sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patientinnen, die dritte Generation AI erhalten hatten. Diese Effekte zeigten sich insbesondere auch in der Zweitlinie und in nachfolgenden Therapielinien mit einer statistischen Signifikanz [7].

Sowohl die Datenlage zu den Aromataseinhibitoren der dritten Generation in der Erstlinien-, als auch in der Zweitlinien-Therapie belegen aus Sicht der AGO-Kommission Mamma den Zusatznutzen der Aromatasehemmer in diesen Indikationen. Als Monosubstanzen weisen in diesen Indikationen aber auch Tamoxifen und Fulvestrant klinische Bedeutung auf.

Aus Sicht der AGO-Kommission Mamma wird es zukünftig durch die klinische Einführung von Aromatasehemmer-Therapien in Kombination mit weiteren, die Therapieeffizienz erhöhenden Substanzen zu einer vollständigen Neubewertung der klinischen Konstellation kommen müssen. Da diese neuen Daten klinisch sehr günstig ausfallen, besteht aus wissenschaftlicher und auch aus klinischer Sicht kein Grund, an dem Stellenwert der Aromatasehemmer in der metastasierten Situation zu zweifeln.

Insbesondere ist hier die Kombination aus Everolimus und Exemestan zu nennen, die für postmenopausale Frauen nach Progress unter einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer indiziert und zugelassen ist (siehe hierzu die Bolero 2-Daten)[8]. Zusätzlich sind umfangreiche klinische Daten in den vergangenen Jahren zum Palbociclib (CDK-4/6-Inhibitor) in Kombination mit Letrozol und auch mit Fulvestrant hinzugekommen. Die Paloma 1-Studie (Phase 2) hat in der Erstlinien-Situation die Vorteile für die Kombination von Letrozol mit Palbociclib gegenüber Letrozol alleine bestätigt. Hier ergab sich ein hoch signifikanter Überlebensvorteil im PFS [9]. Diese Daten haben in den USA durch die FDA zu einer beschleunigten Zulassung der Kombination geführt. Aktuell läuft die Paloma-2-Studie als confirmatorische Phase 3-Studie. In der Paloma-3 Studie (Phase III, Fulvestrant +/- Palbociclib) ergab sich ebenfalls ein signifikanter PFS Vorteil für die Kombination, die insgesamt gut verträglich war [10].

Da die Nutzenbewertung des IQWiG 2010 in Auftrag gegeben und 2012 die Bearbeitung abgeschlossen wurde, ist sie in der vorliegenden Form in Bezug auf bestehende Evidenz und klinischer Relevanz nicht mehr anwendbar, da sie entscheidende neue Daten nicht berücksichtigt hat. Zudem sind wesentliche Daten aus älteren Studien bei der Bewertung nicht berücksichtigt worden. Zudem haben sich in den vergangenen Jahren die anfallenden Therapiekosten durch den Wegfall des Patentschutzes um 90% auf ca. €40 monatlich reduziert.



Literatur

Adjuvante Therapie

1. Regan MM, Price KN, Giobbie-Hurder A, Thürlimann B, Gelber RD; International Breast Cancer Study Group and BIG 1-98 Collaborative Group. Interpreting Breast International Group (BIG) 1-98: a randomized, double-blind, phase III trial comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, early breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011 May 26;13(3):209.
2. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, Forbes JF, Smith I, Láng I, Wardley A, Rabaglio M, Price KN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B; BIG 1-98 Collaborative Group; International Breast Cancer Study Group (IBCSG). 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 Nov;12(12):1101-8.
3. 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 Aug 15;11(16):5671-7.
4. P. E. Goss, J. N. Ingle, S. Martino, N. J. Robert, H. B. Muss, R. B. Livingston, N. E. Davidson, E. A. Perez, Y. Chavarri-Guerra, D. A. Cameron, K. I. Pritchard, T. Whelan, L. E. Shepherd, and D. Tu. 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 Feb; 24(2): 355–361.
5. Mamounas EP1, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, Eisen A, Fehrenbacher L, Farrar WB, Atkins JN, Pajon ER, Vogel VG, Kroener JF, Hutchins LF, Robidoux A, Hoehn JL, Ingle JN, Geyer CE Jr, Costantino JP, Wolmark N. 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 Apr 20;26(12):1965-71.
6. Gnant M1, Pfeiler G, Stöger H, Mlineritsch B, Fitzal F, Balic M, Kwasny W, Seifert M, Stierer M, Dubsy P, Greil R, Steger G, Samonigg H, Fesl C, Jakesz R., 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 Aug 6;109(3):589-96.
7. Ellis MJ1, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105 Suppl 1:33-43.
8. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al: Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 12:1527-1532, 2001
9. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, 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) multi-center double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 23:5108-5116, 2005

10. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, Parker JS, Luo J, DeSchryver K, Allred DC, Esserman LJ, Unzeitig GW, Margenthaler J, Babiera GV, Marcom PK, Guenther JM, Watson MA, Leitch M, Hunt K, Olson JA., 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 Jun 10;29(17):2342-9.

Fortgeschrittene Erkrankungssituation

1. Nabholz, JM, Buzdar, A, Pollak, M, Harwin, W, Burton, G, Mangalik, A, Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2000 18

2. Thuerlimann, B, Robertson, JFR, Nabholz, JM, Buzdar, A, Bonnetterre, J, Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women *European Journal of Cancer* 2003 39

3. Paridaens, R, Dirix, L, Lohrisch, C, Beex, L, Nooji, M, Cameron, D, 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 *Annals of Oncology* 2003 14

4. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, Felici A, Papaldo P, Fabi A, Di Cosimo S, Ruggeri EM, Milella M, Ciccarese M, Cecere FL, Gelibter A, Nuzzo C, Cognetti F, Terzoli E, Carlini P. 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 Jun 19;94(12):1789-96

5. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD003370.

6. Kaufmann, M, Bajetta, E, Dirix, LY, Fein, LE, Jones, SE, Cervek, J, Exemestane improves survival compared with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer who have failed on tamoxifen: results of a double-blind randomised phase III trial *European Journal of Cancer* 2000 36

7. Mauri, D, Pavlidis, N, Polyzos, NP, Ioannidis, JP, Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis *Journal of the National Cancer Institute* 2006 98



8. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, Noguchi S, Perez A, Rugo HS, Deleu I, Burris HA 3rd, Provencher L, Neven P, Gnant M, Shtivelband M, Wu C, Fan J, Feng W, Taran T, Baselga J., 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 Dec;25(12):2357-62
9. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, Kim ST, Randolph S, Slamon DJ. 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 Jan;16(1):25-35
10. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Zhang K, Theall KP, Jiang Y, Bartlett CH, Koehler M, Slamon D. 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 Mar 2. pii: S1470-2045(15)00613-0.

Die Stellungnahme wurde von

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Janni, Frauenklinik, Universitätsklinikum Ulm, 89075 Ulm

Herrn Prof. Dr. Christoph Mundhenke, Frauenklinik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, 24105 Kiel

verfasst.

Prof. Dr. Diethelm Wallwiener
Präsident der DGGG e.V.

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
Leitlinienbeauftragter DGGG

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland
Präsident der DGS

A.1.2 – Pfizer Pharma GmbH

Autoren:

- Guenzel, Carolin
- Kürschner, Niclas
- Leverkus, Friedhelm

Stellungnahme der Firma Pfizer Pharma GmbH

(im Folgenden „Pfizer“)

zur

Veröffentlichung des Vorberichts A10-03 (Version 1.0) vom 08.04.2016

Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau

Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS)

Pfizer sieht den Endpunkt PFS als einen eigenständigen, morbiditätsbezogenen patientenrelevanten Endpunkt im betrachteten Indikationsgebiet. PFS ist der häufigste primäre Endpunkt von Studien beim metastasierten Mammakarzinom. [1]

Als Parameter des Tumoransprechens ist das PFS nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen zum Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine herausragende therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Das PFS bildet zum einen die Aktivität des Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus zum anderen auch Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung oder auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen Konsequenzen auf dem radiologischen Befund nachfolgende Therapieentscheidungen, die den Patienten unmittelbar betreffen. Insbesondere bei einer Erkrankung wie dem fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs, die vor allem in der ersten Therapielinie in vielen Fällen über lange Zeit relativ symptomfrei und indolent verläuft und bei der die Überlebenszeit der Betroffenen auch nach einem Rezidiv im Vergleich mit anderen Tumorentitäten oft noch sehr lange sein kann, lässt sich die direkte Patientenrelevanz dieses Endpunkts dank der Erhebung mittels bildgebender Verfahren gut erkennen. Mittels der standardisierten und gut etablierten bildgebenden diagnostischen Methoden, wie sie im Rahmen einer klinischen Studie zur Erhebung eines Progresses eingesetzt werden, lässt sich bei Brustkrebs auch im klinischen Versorgungsalltag dieses Ziel erreichen: die frühestmögliche Erkennung eines Rezidivs im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium, in dem dieses in der Regel noch nicht klinisch symptomatisch auffällig geworden ist. Durch diese Art der Überwachung des Krankheitsprogresses wird den Patientinnen somit die optimale Chance auf eine bestmögliche Behandlung erhalten.

Eine ärztliche Therapie, die auf der Erfassung der tumorassoziierten Symptomatik bei fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs anstelle dem auf Bildgebung beruhenden Endpunkt PFS beruht, würde dem ärztlichen Therapieziel Symptomfreiheit gemäß aktueller S3-Leitlinie widersprechen. Liegen Fernmetastasen vor, ist nach heutigem Stand der medizinischen Wissenschaft eine Langzeitheilung nur in wenigen Ausnahmefällen zu erreichen. Ziele der Behandlung beim fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom sind insbesondere die möglichst lange Erhaltung einer hohen Lebensqualität und Symptomfreiheit. Um diese Therapieziele zu erreichen, ist eine regelmäßige Evaluation der Metastasen durch ein bildgebendes Verfahren alle 8-12 Wochen notwendig. [2, 3] Durch eine die ärztliche Therapie begleitende regelmäßige Bildgebung kann (1) ein Progress der Metastasen frühzeitig erkannt werden, (2) eine nicht mehr wirksame Therapie mit den verbundenen Nebenwirkungen beendet bzw. (3) eine nebenwirkungsreichere Therapie wie Chemotherapie möglichst lange hinausgezögert werden und summa summarum durch eine folgende Therapieumstellung zum optimalen Zeitpunkt eine belastende tumorassoziierte Symptomatik für die Patientin vermieden werden. Ein Progress der Erkrankung ohne folgende Therapieumstellung zum optimalen Zeitpunkt führt zu einer weiteren oder stärkeren tumorassoziierten Symptomatik, welche

die Patientin drastisch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigen kann. Als Beispiel seien die Zunahme von Lungenmetastasen mit dem Symptom Dyspnoe, eine Zunahme von Lebermetastasen mit den Symptomen Spannungsschmerz bzw. Ausfall der Leberfunktion oder eine Zunahme von Knochenmetastasierung mit nachfolgenden pathologischen Frakturen mit Schmerzen, Immobilisation, Thrombosen oder Infektionen genannt. Da in der betrachteten Indikation die möglichste lange Erhaltung einer hohen Lebensqualität und die Symptomfreiheit Haupttherapieziele sind, ist der Anspruch eines Nutznachweises einer neuen Intervention über eindeutig messbare, wahrnehmbare Symptome in der klinischen Praxis im deutschen Versorgungsalltag praktisch nicht umsetzbar. Da eine Symptomfreiheit für die Patientin angestrebt wird, ist die – über das PFS messbare – Vermeidung von Progression ein Therapieziel in der Behandlung des fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms. Dieses Beispiel einer onkologischen Erkrankung kann man in Analogie zur Therapiesteuerung mittels Quantifizierung von Viruslast und CD4+ Helferzellen bei der symptomlosen HIV-Infektion betrachten, mit der der Ausbruch der symptomreichen AIDS-Erkrankung verhindert und eine hohe Lebensqualität bis zum Lebensende gesichert werden soll.

PFS wird schneller erreicht als das OS und stellt somit auch nach Ansicht der European Medicines Agency (EMA) einen akzeptablen primären Endpunkt dar, wenn z.B. folgende Voraussetzungen erfüllt sind: es stehen weitere Behandlungsoptionen zur Verfügung, die einen Effekt auf das Überleben haben können, es liegt ein großer Effekt im PFS oder ein erwartetes langes Überleben vor und/oder ein deutlich vorteilhaftes Sicherheitsprofil. Wenn PFS als primärer Endpunkt gewählt wird, sollte OS als sekundärer Endpunkt berichtet werden und umgekehrt. Die Austauschbarkeit von OS und PFS als primärer und sekundärer Endpunkt wird in der EMA Leitlinie entsprechend nach den o.g. Kriterien geregelt, eine Tatsache, die impliziert, dass beide Endpunkte erhoben werden sollten, weil sie einander ergänzende Informationen liefern. [4] Darüber hinaus erkennt die EMA eine Verlängerung des PFS als klinisch relevant *per se* an, und das auch bei gleichzeitiger Abwesenheit einer dokumentierten Verbesserung des OS. [5] Um aussagekräftige Resultate zum Studienabschluss zu erhalten, wird PFS in dem Großteil der klinischen Zulassungsstudien als primärer Endpunkt in Kombination mit dem OS als sekundärer Endpunkt erhoben und von der EMA in dieser Form anerkannt.

Die Zulassungsstudien wiederum stellen die Grundlage für Behandlungsempfehlungen in den Leitlinien dar. Dabei dient das PFS als Referenz. [2, 3, 6-12] Auch das European Network for Health Technology Assessment (EUNETHTA) sieht bei der Entwicklung von Leitlinien für den europäischen HTA-Prozess (rapid relative effectiveness assessments [REA]) die Notwendigkeit von schnell erreichbaren Endpunkten, die – insbesondere bei einem hohen medizinischen Bedarf in der Indikation – eine beschleunigte Genehmigung für das Inverkehrbringen unterstützen können. PFS wird in diesem Zusammenhang als relevanter Endpunkt gesehen. Natürlich hängt die Wahl der zur Bewertung heranzuziehenden Endpunkte vom Zeitpunkt bzw. Erkrankungsstadium und damit der Reife der jeweiligen Daten ab. In einem metastasierten Setting sollten PFS, OS und Lebensqualität zusammen betrachtet werden, unter Berücksichtigung der Reife der Daten im jeweiligen Fall. [13] Diese Forderung steht in Analogie mit der Leitlinie der EMA zur Durchführung klinischer Studien in der Onkologie, die die gleichzeitige Erhebung von OS und PFS vorsieht, wobei die EUNETHTA die Zusammenschau stärker in den Vordergrund stellt und die Einbeziehung der Lebensqualität vorsieht. Entsprechend sollte auch in der Nutzenbewertung vorgegangen werden, da dort ebenfalls eine Zusammenschau der Ergebnisse im Hinblick auf den Zusatznutzen stattfindet.

Eine Berücksichtigung des Endpunkts PFS im betrachteten Indikationsgebiet für die Nutzenbewertung, die ihre Entsprechung in der Hierarchisierung der Endpunkte bei der Zulassung [4] und in den Guidelines der EUNETHTA [13] findet, wäre begrüßenswert.

Fazit:

Das PFS ist ein methodisch anerkannter und für die Durchführung klinischer Studien gerade in der Onkologie sehr wertvoller und etablierter Endpunkt. Gerade innerhalb einer Indikation wie dem fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom gibt es nach Überzeugung von Pfizer jedoch ausreichend überzeugende Argumente für eine unmittelbare Patientenrelevanz dieses Endpunktes.

Literatur:

1. Broglio, K.R. and D.A. Berry, *Detecting an Overall Survival Benefit that Is Derived From Progression-Free Survival*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(23): p. 1642-1649.
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO), *Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasierten Brustkrebs - Optionen der primären Prävention: Veränderbare Lifestyle-Faktoren*. Version 1. 2014.
3. AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V., *Langversion: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; AWMF-Register-Nummer: 032 - 045OL, Langversion 3.0*. 2012.
4. European Medicines Agency (EMA), *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. 2012.
5. European Medicines Agency (EMA), *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline*. EMA/768937/2012. 2012.
6. Cardoso, F., et al., *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*. Ann Oncol, 2014. **25**: p. 1871-1888.
7. Cardoso, F., et al., *Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2012. **23 Suppl 7**: p. vii1 1-9.
8. Cardoso, F.e.a., *Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2010. **21 Suppl 5**: p. V15-9.
9. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), *Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up. KCE report 143 - 3rd Edition*. 2013.
10. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), *Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON); Breast cancer - Dutch Guideline, version 2.0*. 2012.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Breast Cancer. Version 2.2015*. 2015.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Update: Advanced breast cancer (update). Diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 81 July. 2014 15. September 2015*]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG81>.
13. European network for health technology assessment (EUnetHTA), *Guideline: Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals - Surrogate Endpoints*. 2013.

A.1.3 – Tumorregister München des Tumorzentrums München

Autoren:

- Engel, Jutta
- Hölzel, Dieter
- Schubert-Fritschle, Gabriele

Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht (Auftragsnummer: A10-03) „Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau“

Erweiterte Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern (AI) beim Mammakarzinom der Frau (MaCa) im Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) ist hinreichend belegt und nachvollziehbar. Mit dieser Stellungnahme wird aber dargelegt, dass die Ziele der Nutzenbewertung zu eng gefasst sind und durch eine kritische Bewertung der Therapiedauern der randomisierten Studien (RCT) ergänzt werden sollten. Die im Folgenden zum Teil mit Daten des Tumorregisters München¹ begründete Hypothese lautet, dass 5, 10 oder mehr Jahre dauernde Therapien mit Tamoxifen und/oder AI Übertherapien sind, die wegen vieler Nebenwirkungen zumindest infrage zu stellen und vor denen gegebenenfalls die Patientinnen zu schützen sind. Intermittierende Therapiestrategien könnten die Alternative sein.

Zwei Aspekte werden für eine erweiterte Nutzenbewertung diskutiert: Erstens sind die Fakten zur Biologie des MaCa zu beachten. Insbesondere ist auf die Initiierung und die Wachstumsdauern von MaCa und deren Metastasen (MET) sowie auf Abhängigkeiten von molekularbiologischen Eigenschaften einzugehen. Zweitens sind Wirkungsmechanismen und die Zeitdauern der Wirkung von neoadjuvanten, adjuvanten und palliativen Therapien zu diskutieren. Aussagen zu diesen beiden Punkten sollten Therapiekonzepte begründen und erklären, ob und warum das MaCa eine biologische Sonderstellung hat.

Wachstumsdauer des Mammakarzinoms

Zur Wachstumsdauer eines MaCa gibt es direkte und indirekte Schätzungen. Aus Screeningdaten wurde geschätzt², dass eine Verdopplung des Durchmessers eines MaCa von 10 auf 20mm bei 60-69jährigen Frauen im Mittel 2,1 Jahre benötigt. Dies entspricht acht Volumenverdopplungen, für deren Variabilität im Median 143 Tage mit 25%- und 75%-Perzentilen von 65 bzw. 308 Tagen geschätzt wurden. Das empirisch ermittelte und in Deutschland angewendete Screeningintervall von heute 2 Jahren passt zu dieser Schätzung. Da ein MaCa mit einem Durchmesser von 10mm aus etwa 10^{**9} Tumorzellen besteht, die bei verlustfreien Verdopplungen nach 30 Zellteilungen aus der ersten Tumorzelle entstanden sind, stellt sich die Frage nach der Gesamtdauer des Wachstums eines primären MaCa.

Präventionsstudien^{3,4} und adjuvante Studien⁵ geben darauf eine Antwort. Wird bei adjuvanten Studien die Inzidenz des kontralateralen MaCa in den Studienarmen verglichen, so zeigt sich ein protektiver Effekt, bei dem AI anfangs effektiver sind, weil in den ersten 2-3 Jahren weniger MaCa als in der Tamoxifen-Gruppe auftreten. Von AI werden mehr knapp unter der Entdeckungsschwelle sich befindende MaCa gestoppt. Beachtenswert sind zwei Aspekte zur Wirkung der Prävention: Nach Beginn der Therapie beginnt bereits nach einem Jahr die Senkung der Inzidenz des kontralateralen MaCa. Zweitens, nach Ende der Präventionstherapie hält der Effekt noch mindestens 15 Jahre an. Dieser Langzeiteffekt besagt, dass Präventionstherapien prävalente MaCa eradizieren, die ohne Prävention in den nächsten 15 Jahren diagnostiziert würden. Damit sind Wachstumsdauern des MaCa im Mittel von mehr als 10 Jahren plausibel. Die Extrapolation der obigen Schätzung von 143 Tagen auf 30 Zellteilungen ergibt für ein 10mm MaCa 11,7 Jahre. Zu beachten sind Verluste von Tumorzellen im Primärtumor durch Apoptose und Dissemination, so dass dadurch mehr als 30 Zellteilungen bis zu einer Größe von 10^{**9} Tumorzellen erforderlich sind. Die gleichen Fakten ergeben sich auch für Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko, die für Präventionsstudien nach dem Gail-Modell⁶ rekrutiert wurden⁷.

Wachstumsdauer der induzierten Metastasen

Die Wachstumsdauer der von MaCa induzierten MET beschreibt die empirischen Verteilungsfunktionen der MET-freien Zeit bei Langzeit-Follow-up. Abb.1 zeigt mit Daten des Tumorregisters München (TRM), dass bei großen Patientenkohorten aus den Jahren 1978-87 und 1988-97 etwa 20% der MET erst nach 10 Jahren MET-freier Zeit auftreten. Auch die Verteilung für Patientinnen mit kürzerem Follow-up, bei denen das Maximum von 100% bereits nach ca. 7 Jahren erreicht ist, zeigt trotz zunehmend effektiverer adjuvanter Therapien keine relevanten Unterschiede z.B. durch selektive Eradikation von frühen oder späten MET. Das heißt, dass Wachstumsdauern der MET von 10 und mehr Jahren beobachtet werden.

Diese Aussage ist allerdings abhängig von der ersten Zellteilung der disseminierten Tumorzellen relativ zur R0-Resektion des MaCa. Die Historie der RCT zu erfolgreichen adjuvanter Therapien gibt eindeutige Hinweise auf den Beginn der Initiierung. Denn im Verlauf der letzten Jahrzehnte ist die Dauer adjuvanter Therapien von anfänglich bis zu 3 Jahren zunehmend auf 4-6 Monate reduziert worden⁸. Wenn eine solche Verkürzung der Therapiedauer für die Patientinnen nicht nachteilig ist, bedeutet dies, dass keine neuen eradizierbaren MET nach 4-6 Monaten initiiert werden. Würden MET kontinuierlich über Jahre nach R0-Resektion des MaCa aus schlafenden Tumorzellen initiiert, – eine Hypothese, mit der bisweilen späte MET erklärt werden⁹ - so würden Verkürzungen der Therapien ebenfalls nachteilig sein¹⁰. Erfolgreiche adjuvante Therapien eradizieren prävalente MET mit Beginn der 4-6monatigen Therapien. Der historische Vergleich zeigt mit der konformen Verteilung, dass die Kuration auch weitgehend unabhängig von „Alter“ der MET und deren Wachstumsgeschwindigkeit ist. Bei einem konformen MET-Wachstum zeigen alte MET ein kurzes MET-freies Intervall (einschließlich 0 als M1-Befund), sind also lange vor der R0-Resektion initiiert worden. Junge MET können wenige Tage vorher initiiert werden und zeigen ein langes MET-freies Intervall.

Auch Chronifizierungen von MET durch Dauertherapien sind durch die Verkürzung der systemischen Therapien nicht plausibel. Denn würde eine Therapie, die MET zwar nicht vernichtet aber am Wachsen hindert, gestoppt, würde die kumulative Inzidenz von Progression danach wieder ansteigen. Abb.2 zeigt zudem, dass ein langes MET-freies Intervall mit einer guten Prognose des primären MaCa verbunden ist. Die zugehörigen MaCa initiieren weniger MET als die MaCa, deren MET in den ersten Jahren nach Primärbehandlung auftreten.

Daraus folgt, dass zumindest die erste MET vom primären MaCa während des Wachstums bis zum R0-Resektion initiiert wurde¹¹. Damit lässt sich die Wachstumsdauer der MET von der ersten MET-Zellteilung bis zum Nachweis der MET auf 7-8 Jahre schätzen. Dieser Wert ist plausibel im Vergleich zum Pankreas¹² - oder kolorektalen Karzinom¹³. Anzumerken ist, dass hormonrezeptornegative MaCa und deren MET etwa doppelt so schnell wachsen wie hormonrezeptorpositive, die aber mit ca. 12% auch unter den prävalenten MaCa bei der Beurteilung der Dauer der endokrinen Therapie keine Rolle spielen.

Zur Relation der Wachstumsdauern von MaCa und MET ist anzunehmen, dass MET wahrscheinlich doppelt so schnell wachsen und damit Wachstumsdauern des MaCa von 10, 20 und mehr Jahren möglich sind. Diesen Zusammenhang stützt auch der empirische Befund, dass CUPs (cancer of unknown primary) beim MaCa selten sind. Da fortgeschrittene MaCa in der Regel positive Lymphknoten aufweisen, wäre eine positive Axilla ohne primäres MaCa ein solcher spezifischer CUP. Daraus folgt, dass einerseits MET, die von einem MaCa erst ab etwa einer Million Tumorzellen initiiert werden, in der Regel nicht so schnell wachsen, so dass sie vor dem Primärtumor diagnostiziert werden. Andererseits wachsen sie schneller, weil

sie erst von MaCa ab ca. 1mm Größe initiiert werden, aber zum Teil synchron mit oder kurz nach dem MaCa diagnostiziert werden.

Wirkungsmechanismen systemischer Therapien

Mit diesen wenigen Fakten sind bereits die Wirkungsmechanismen präventiver und adjuvanter Therapien angesprochen. Sowohl beim MaCa selbst als auch bei den MET sind während präventiven und adjuvanter Therapien Tumorherde (MaCa/MET) prävalent, die ohne Therapie im Mittel nach 12/7 Jahren diagnostiziert würden. Zu ergänzen ist hier, dass sich bei diesen Wachstumsdauern auch zwei MaCa über Jahre synchron entwickeln können. Erst recht trifft dies auf MET zu, weil ein MaCa hämatogen in alle Organe streut und mehrere MET synchron und metachron in einem oder mehreren Organen auftreten können.

Formal gibt es 4 verschiedene Wirkungsweisen systemischer Therapien:

Erstens können alle existierenden Herde (MaCa/MET) eradiziert werden. Zweitens kann aufgrund der molekularen Heterogenität der Herde nur ein Teil der Herde eradiziert werden. Drittens kann das Wachstum eines Herdes verlangsamt werden, wozu es verschiedene Varianten gibt, die bei palliativen Behandlungen beobachtet werden können. Allerdings schließen wir wie oben angesprochen bei subklinischen MET eine Chronifizierung wegen der Verkürzung der Therapien aus. Das heißt, dass bei partieller Wirksamkeit von präventiven und adjuvanter Therapien ein Teil der MaCa oder MET eradiziert werden. Viertens sind die Eigenschaften der MET interessant, die überhaupt nicht ansprechen.

Da die Wirkung von systemischen Therapien während der Zellteilung erfolgt, ist zu folgern, dass wirksame Therapien sehr effizient sind. Bei der MaCa-Prävention wurde bereits erwähnt, dass sowohl MaCa, die bereits innerhalb des nächsten Jahres die Nachweisbarkeitsgrenze überschreiten würden, als auch MaCa, die gerade mit den ersten Zellteilungen beginnen und in 10 und mehr Jahren diagnostiziert würden, durch eine beginnende Präventionstherapie gestoppt werden. Damit wird auch ein Teil aller zwischen den beiden Extremen wachsender MaCa gestoppt. Die Wirksamkeitsdauer kann mittlerweile gut beurteilt werden. Die mittlere Verdopplungszeit des MaCa beträgt 143 Tage oder ca. 4,7 Monate und entspricht der Dauer heutiger systemischer Therapien.

Dieser Zusammenhang ist auch bei der Prävention von kontralateralen MaCa an der kumulativen Inzidenz zu beobachten. Bei MaCa, die sich kurz unter der Nachweisschwelle befinden, zeigen AI einen Vorteil gegenüber Tamoxifen, der bei der Planung von Sequenztherapien genutzt werden könnte^{5,14}. Die Wirkung auf das MaCa ist auch direkt bei neoadjuvanter Therapien zu beobachten, bei denen die komplette pathologische Remission nach wenigen Zyklen ein wichtiger Prognosefaktor ist¹⁵ und wegen der Gleichwertigkeit zur adjuvanter Therapie zugleich auf MET wirkt¹⁶.

Auch bei MET kann ein schnelles Ansprechen beobachtet werden, auch wenn bis heute keine Heilung bei manifester Metastasierung möglich ist. Weil adjuvante Therapien wirken, müssen MET kurzfristig eradiziert werden können. Das ist heute z.B. beim malignen Melanom oder seit Jahrzehnten beim metastasierten Hodentumor zu beobachten. Die kurzfristige Eradizierung von MET zeigt auch jede RCT mit dem „overall survival“, wenn sich die Überlebenskurven der Therapie- und Kontrollgruppe bei verbesserter Wirksamkeit bereits ab 3 Jahren scherenförmig öffnen¹⁴. Das ergibt sich rechnerisch für primär T-N-M0 diagnostizierte MaCa aus dem verbleibenden subklinischen MET-Wachstum von etwa 6 Monaten und einer mittleren Überlebenszeit ab MET von ca. 2,5 Jahren. Es gibt keine Hinweise, dass es zusätzlich einen relevanten kumulativen Effekt gibt, der sich erst nach

mehreren Zellteilungen der MET manifestieren und mit verlängerten Therapien wirksam würde.

Ein bekanntes Beispiel in Bezug auf die Therapiedauer ist die Behandlung des Her2-positiven MaCa mit Trastuzumab. Zwar konnte bisher in der palliativen Situation nur eine Verzögerung des MET-Wachstums erreicht werden^{17,18}. In der adjuvanten Situation aber konnte kein Nutzen einer verlängerten Therapie nachgewiesen werden¹⁹. Entsprechend der obigen Argumentation ist es plausibel, dass mit einer 6-monatigen Therapie zu 1- oder 2-jährigen Therapien vergleichbare Ergebnisse erreicht werden²⁰⁻²². Diese Evidenz werden laufende Studien weiter stützen. Obige Aussagen treffen auch auf die neoadjuvante Situation zu²³.

Biologische Sonderstellung des Mammakarzinoms?

Ein weiteres Argument zur Beurteilung der Behandlungsdauern von endokrinen präventiven und adjuvanten Therapien ist, dass es bisher bei keinem soliden Tumor eine Erhaltungs- oder Dauertherapie gibt, für die eine signifikante Mortalitätsreduktion gesichert werden konnte. Dies gilt auch für das Prostatakarzinom, das zum MaCa vergleichbare Krankheitsverlaufsdauern zeigt^{24,25}. Die evolutionäre Entwicklung der Primärtumoren, die Akkumulation von Drivermutationen, Targets für Therapieansätze, Dissemination von Tumorzellen, der biologische Zusammenhang zwischen Primärtumor und MET, Resistenzentwicklung und vieles mehr zeichnen die Tumorgenese aus und sind bei allen soliden Tumoren vergleichbar. Aber trotz zunehmender starker Interessen an längeren Therapiedauern von adjuvanten systemischen Therapien gibt es keine andere Tumorerkrankung als weiteres Beispiel. Nach vielen Jahren der Tumorresistenzforschung ist es unwahrscheinlich, dass durch eine Dauertherapie nicht eine Selektion genetisch resistenten Tumorzellen erfolgt oder aufgrund der Plastizität der der Tumorzelle zwangsläufig epigenetische Veränderungen induziert werden, zusätzlich abhängig vom Microenvironment. Deshalb ist diese Anomalie, die biologische Sonderstellung des (hormonrezeptorpositiven) MaCa, anzuzweifeln bzw. sollte erklärt werden. Dass Erklärungen möglich sind, zeigt sich mit den Erhaltungstherapien, die jetzt mit den T-Zell-aktivierenden Tumorimmuntherapien z.B. beim malignen Melanom eingesetzt werden²⁶.

Gründe für den Widerspruch zur Biologie und zum Wirkungsmechanismus

Die Beobachtungen, dass Tumorherde (MaCa/MET), die vernichtet werden können, bereits kurz nach Therapiebeginn vernichtet werden, führen zu einem Widerspruch zu den Studien, die der Nutzenbewertung einer Behandlung mit AI beim MaCa der Frau zugrunde gelegt wurden. Denn es ist durch RCT gesichert und durch die vorläufige Nutzenbewertung bestätigt, dass eine Verlängerung der Dauer der endokrinen Therapie einen um mehr als 5 Jahre zeitversetzten Nutzen bringt^{27,28}. Dies gilt auch für Sequenz-Therapien²⁹. Da solche Verlängerungen der klinischen Erfahrung zur Wirkung von Therapien und der Biologie des MaCa widersprechen, muss es eine Erklärung für den Effekt geben. Endpunkte in den Studien sind sowohl Rezidive als auch der MaCa-bedingte Tod. In der ATLAS-Studie wird definiert²⁷: *“Recurrence was defined as first recurrence after ATLAS entry of any breast cancer (new or same tumour, distant [including unspecified or multiple sites], locoregional, or contralateral). Yearly follow-up forms might report only the worst new endpoint, so if no recurrence had been recorded before a death from breast cancer (or if only contralateral or locoregional recurrence had been recorded before a death), we assumed distant recurrence just preceded death.”*

Beim Zielkriterien “recurrences” wird die Wirksamkeit der Verlängerung der Tamoxifen-Therapie mit historischen Studien aus den 1970er Jahren nachgewiesen. Mit jeder Verlängerung wurde auch die lokale Kontrolle verbessert, so dass eine Verbesserung der

Rezidivrate plausibel erscheint³⁰. In dieser zuletzt genannte Metaanalyse der EBCTCG findet sich z.B. das Wort „radiation“ nur im Literaturverzeichnis, obwohl durch die Bestrahlung äußerst wirksam echte Lokalrezidive verhindert werden. Die zunehmende Verbesserung der lokalen Kontrolle – auch durch die TNM-Definition der R0-Resektion und die dadurch bewirkte Verbesserung der pathologischen Befundung - könnte einen in der Metaanalyse nicht kontrollierten Effekt haben.

Zum anderen werden beim Zielkriterium „recurrences“ auch ipsi- und kontralaterale MaCa (de novo MaCa) mit gezählt, die zum einem prävalent sind aber zum anderen kontinuierlich Jahr für Jahr neu entstehen.

Diese neu entstehenden MaCa sind auch beim Zielkriterium MaCa-Mortalität zu beachten, das im Vergleich zu „recurrences“ nur kleine Effekte zeigt, so dass die Patientenzahlen häufig zu klein sind, um einen signifikanten Effekt nachzuweisen³¹. Aber auch bei großen Patientenzahlen wird die Mortalitätsreduktion erst mit einer Verzögerung von 5 und mehr Jahren nachweisbar¹⁴. Aufgrund der obigen Argumentation ist davon auszugehen, dass durch die Verlängerung der endokrinen Therapien ipsi- und kontralaterale MaCa verhindert wurden. Etwa bei einem Drittel dieser MaCa werden zugleich ihre MET verhindert. Aus der Biologie des MaCa folgt, dass MET bereits bei ca. 10^6 Tumorzellen oder bei einem MaCa mit 1mm Durchmesser initiiert werden können, die dann in der Regel als primär fortgeschrittene MaCa auftreten. D.h., durch die Prävention werden auch zeitversetzt die MET des zweiten MaCa verhindert. Von den bereits prävalenten MET des Primärtumors dürfte kein verzögerter Effekt ausgehen. Der Effekt entsteht also dadurch, dass in einer Kohorte z.B. 60jähriger Frauen der Normalbevölkerung Jahr für Jahr etwa 0,35% MaCa initiiert werden und nach mehr als einem Jahrzehnt diagnostiziert werden. Bei MaCa-Patientinnen ist von einem wesentlich höheren Risiko eines ipsi- und kontralateralen MaCa auszugehen.

Abb.3 zeigt erstens die kumulative Inzidenz des kontralateralen MaCa. Sie steigt mit dem Follow-up und damit mit dem Alter der Patientinnen und erreicht mit 70 Jahren bereits 0,4% (siehe C50 Abb.6 des TRM)¹. Das Risiko von Brustkrebspatientinnen, an einem zweiten MaCa zu erkranken erreicht in Abb.3 nach 20 Jahren 20% (bzw. eine Inzidenz von 1% pro Jahr) und ist etwas erhöht im Vergleich zur Literatur³². Zweitens zeigt Abb.3 eine vergleichbare kumulative Inzidenz für ipsilaterale „Rezidive“. Diese sind in den dargestellten prognostisch günstigen Untergruppen ebenfalls de novo MaCa, da echte Lokalrezidive in wesentlichen in den ersten sechs Jahren nach Diagnose des MaCa auftreten und auch durch die adjuvante Strahlentherapie gestoppt werden³³. In Abb.4 sind diese kumulative Inzidenz der de novo MaCa und die durch deren MET zu erwartende Mortalität skizziert.

Werden 40-50% dieser de novo MaCa durch endokrine Therapien verhindert, resultiert eine zeitversetzte Reduktion der Mortalität gegenüber einer Kontrollgruppe. Mit verlängerter Therapie und längerem Follow-up steigt die Mortalitätsreduktion. Im Unterschied zur MET-Reduktion wird bei verlängerter Prävention jährlich ein Teil der neuen MaCa gleich vernichtet, die ohne Therapie nach mehr als einem Jahrzehnt auftreten würden.

Der nahezu lineare Zusammenhang der kumulativen Inzidenz mit der Follow-up-Dauer in Präventionsstudien^{3,4} dürfte einen sich abschwächenden Langzeiteffekt verdecken, weil die Inzidenz mit dem Alter der Probanden auch mit wirksamer Prävention ansteigen müsste, wie es sich in Abb.3 andeutet. D.h. es werden bereits neue, nach dem Ende der Präventionstherapie in den 15 Jahren entstandene MaCa diagnostiziert

Dieser Zusammenhang bewirkt, dass eine Verlängerung der adjuvanten Therapie auf 2, 5, 10 und mehr Jahre bei ausreichenden Patientenzahlen ein kontinuierliche besseres Überlebens zeigt. Allerdings werden wahrscheinlich nur im ersten Behandlungsjahr alle eradizierbaren MET aller Altersklassen vernichtet, in den folgenden Jahren jedoch nur noch die aktuell neu entstehenden de novo MaCa.

Behandlungsalternative

Mit der Zusammenschau aller Argumente (Abb.5) lautet die Hypothese, dass ein vergleichbarer Effekt durch intermittierende systemische Therapien von wahrscheinlich einem Jahr – gegebenenfalls als Sequenztherapie AI/TAM mit AI als Upfronttherapie - und 4 Jahren therapiefreiem Intervall zu erreichen wäre. Der Effekt in den RCT entsteht durch Überlagerung der MET-Reduktion und durch Verhinderung von zweiten MaCa und deren dadurch verhinderte MET. Da im Unterschied zu MET de novo MaCa jährlich neu entstehen, aber 10 und mehr Jahre bis zur Diagnose wachsen, sind sie in dieser Zeit sogar zweifach durch eine einjährige intermittierende Therapie mit 4 Jahren therapiefreien Intervall zu stoppen (Abb.5). Eine Dauertherapie ist somit nicht erforderlich.

Die gravierenden Nebenwirkungen der endokrinen Therapie - erhöhte Risiken von Endometriumkarzinomen, Hitzewallungen, Endometriose, Embolien, Schlafstörungen, Osteoporose, Myalgien, Arthralgien werden genannt - können die Lebensqualität stark beeinflussen. Ein Hinweis auf diese Belastung folgt auch aus der Beobachtung, dass im Versorgungsalltag nicht einmal 50% der Patientinnen eine 5 Jahre dauernde Therapie durchhalten³⁴. Bei 10jähriger Therapiedauer würden sich in Deutschland fast 500.000 Brustkrebspatientinnen jederzeit in Behandlung befinden. Dazu kommen Behandlungen der Nebenwirkungen.

Solche Fakten erfordern eine akribische Überprüfung der Behandlungsdauer, weil logisch aus den Fakten zur Wachstumsdauer der vor jeder Therapie existierenden MET und MaCa, den nach Beginn der Therapie kontinuierlich neu entstehenden MaCa sowie aus den Präventionsstudien und der Verkürzung der Dauer systemischen Therapie die Übertherapie zu folgern ist (Abb.5).

Schlussfolgerung

Die dargelegten Argumente unter Berücksichtigung der Biologie des Mammkarzinoms und der Wirkungsmechanismen endokriner Therapien erfordern eine kritische Prüfung der kontinuierlichen Verlängerung der adjuvanten Therapien von anfangs 1 auf 2,5, auf 10 und bald mehr Jahre. Es sollte deshalb ausgeschlossen werden, dass mit einer nachvollziehbaren Nutzenbewertung der AI das IQWiG damit auch die Langzeittherapien des MaCa befürwortet, die in Wirklichkeit sehr belastende Übertherapien sein dürften.

Prof. Dr. Dieter Hölzel

Dr. Gabriele Schubert-Fritschle

Prof. Dr. Jutta Engel

Tumorregister München des Tumorzentrums München am

Institut für Med. Informatik, Biometrie und Epidemiologie

Klinikum der Universität München (KUM)

Ludwig-Maximilians-University (LMU)

Marchioninstr.15

D-81377 München

████████████████████

██

Abbildungen:

Abb.1: Empirische Verteilungsfunktionen der metastasenfrenen Zeiten für vier Patientenkohorten ab 1978.

Aufgrund des kurzen Follow-ups der Patientenkohorte ab 2007 liegt die maximale MET-freie Zeit unter 7 Jahren.

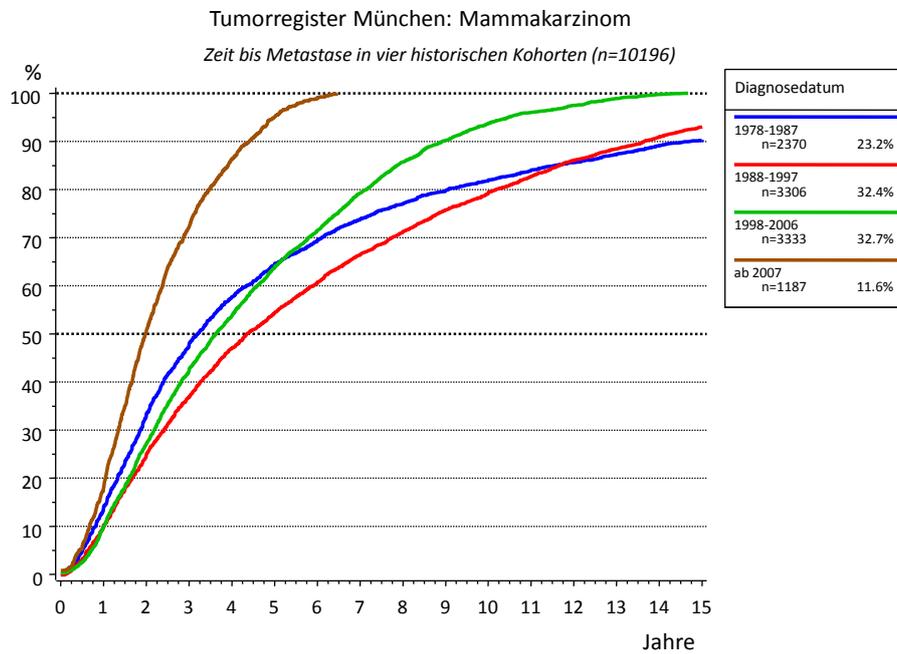


Abb.2: Überleben ab Metastasierung der Patientinnen der Kohorte 1988-1997 mit einem medianen Follow-up von 21 Jahren in Abhängigkeit von der Dauer des MET-freien Intervalls. Die Tabelle zeigt Eigenschaften der zugehörigen primären Mammakarzinome, die z.B. bei einem MET-freien Intervall von >11 Jahren eine sehr gute Prognose hatten.

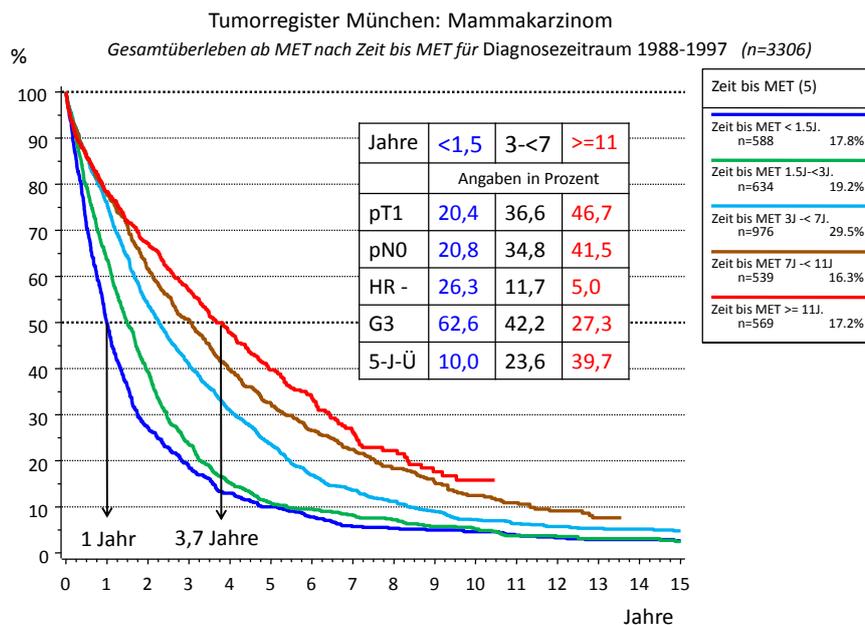


Abb.3: Zeit bis zum kontralateralen Mammakarzinom und Zeit bis zum ipsilateralen „Rezidiv“ abhängig vom primären TNM-Stadium nach brusterhaltender Operation in ausgewählten Untergruppen.

Der Sprung der kontralateralen Tumoren bei Diagnosestellung beschreibt den ca. 2%- Anteil von beidseitigen Primärbefunden. In den ausgewählten prognostisch günstigen TNM-Untergruppen sind echte Lokalrezidive selten, in der Regel sind es ipsilaterale de novo Mammakarzinome.

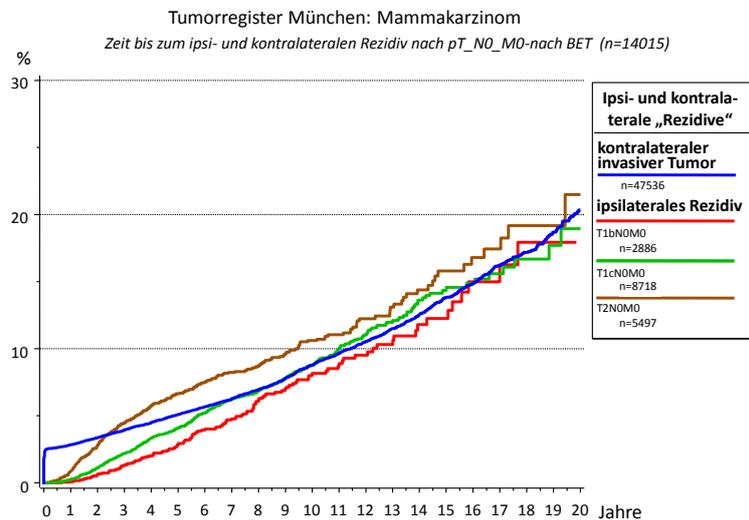


Abb.4: Schätzungen zur brustkrebsbedingten Mortalität bei einer pT2-Kohorte, die durch Metastasierungen von ipsi- und kontralateralen de novo Mammakarzinomen nach brusterhaltender Operation auftreten.

Die kumulative Inzidenz ist mit 0,66%/Jahr im Vergleich zu Abb.3 (20% nach 20 Jahren) sehr niedrig angesetzt. Dies gilt auch für die zu erwartende Mortalität von 25% beim 2. MaCa.

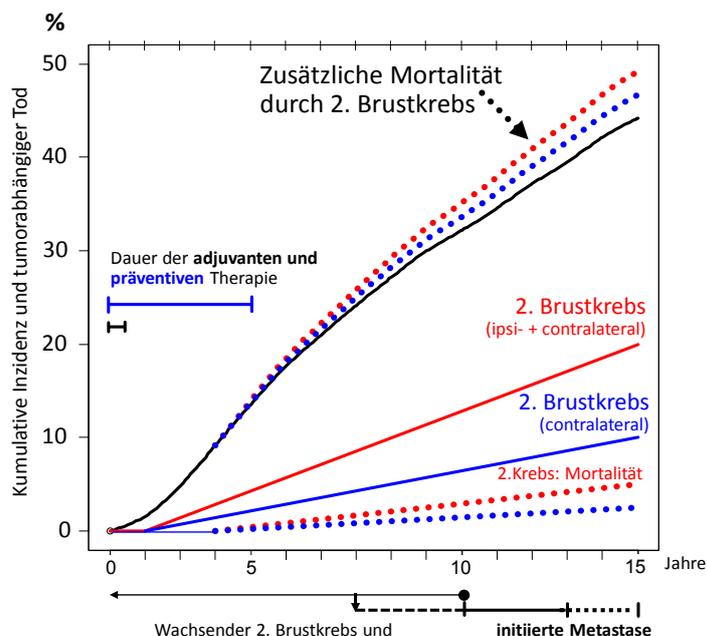
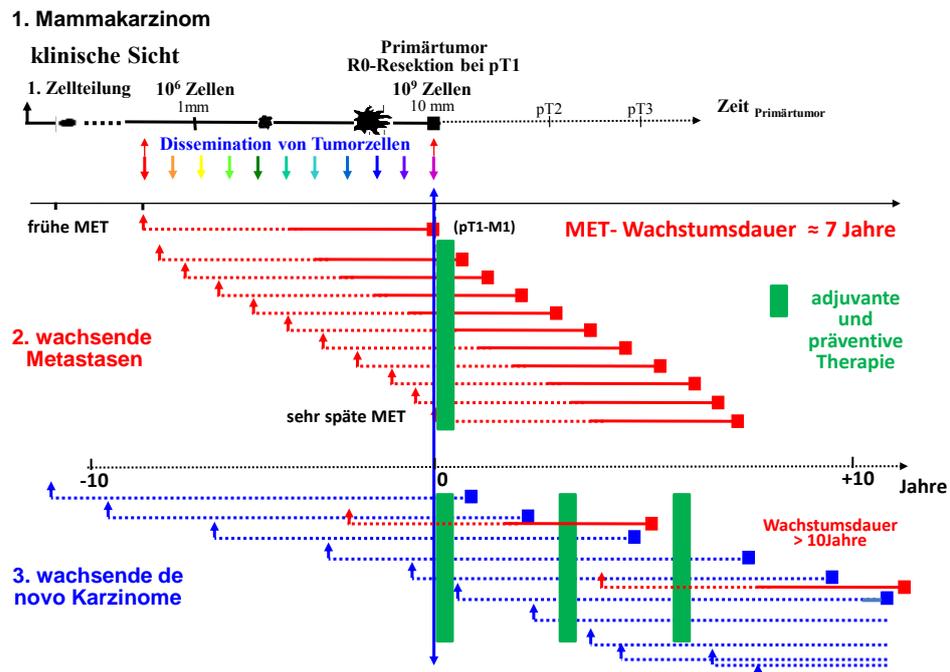


Abb.5: 1. Mammakarzinome in einer Patientenkohorte, 2. wachsende Metastasen, 3. de novo Karzinome und ■ adjuvante Therapie, die zugleich präventiv wirken kann.

↑: Initiierung eines Herdes, ■: Diagnose des Herdes



Literatur:

1. Tumorregister München. http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php.
2. Weedon-Fekjaer H, Lindqvist BH, Vatten LJ, Aalen OO, Tretli S. Breast cancer tumor growth estimated through mammography screening data. *Breast cancer research : BCR* 2008;10:R41.
3. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *The Lancet Oncology* 2015;16:67-75.
4. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2007;99:283-90.
5. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *The Lancet Oncology* 2010;11:1135-41.
6. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *Journal of the National Cancer Institute* 1989;81:1879-86.
7. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97:1652-62.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1992;339:71-85.
9. Aguirre-Ghiso JA, Bragado P, Sosa MS. Metastasis Awakening: Targeting dormant cancer. *Nature medicine* 2013;19:276-7.
10. Hölzel D, Eckel R, Emeny R, Engel J. Is tumor dormancy clinically relevant? Springer Science+Business Media Dordrecht 2013.
11. Hölzel D, Eckel R, Emeny R, Engel J. Distant metastases do not metastasize. *Cancer metastasis reviews* 2010;29:737-50.
12. Yachida S, Iacobuzio-Donahue CA. Evolution and dynamics of pancreatic cancer progression. *Oncogene* 2013.
13. Jones S, Chen WD, Parmigiani G, et al. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:4283-8.
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;386:1341-52.
15. Cortazar P, Geyer CE, Jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Annals of surgical oncology* 2015;22:1441-6.
16. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97:188-94.
17. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England journal of medicine* 2001;344:783-92.
18. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine* 2015;372:724-34.
19. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1021-8.
20. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013;14:741-8.

21. Tonyali O, Coskun U, Sener N, et al. Nine-week trastuzumab treatment versus 52-week trastuzumab treatment for HER2-positive early-stage breast cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2012;138:2145-51.
22. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *The New England journal of medicine* 2006;354:809-20.
23. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011;29:3351-7.
24. Alexander A, Crook J, Jones S, et al. Is biochemical response more important than duration of neoadjuvant hormone therapy before radiotherapy for clinically localized prostate cancer? An analysis of the 3- versus 8-month randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010;76:23-30.
25. Zhou ZR, Zhu XD, Xia J, et al. Short-term versus long-term hormone therapy plus radiotherapy or prostatectomy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2013;139:783-96.
26. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *The New England journal of medicine* 2014;371:1867-76.
27. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2012.
28. Gray RG. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013;31:suppl;Abstr. 5.
29. Goss PE. Letrozole in the extended adjuvant setting: MA.17. *Breast cancer research and treatment* 2007;105 Suppl 1:45-53.
30. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351:1451-67.
31. Hackshaw A, Roughton M, Forsyth S, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011;29:1657-63.
32. Hill-Kayser CE, Harris EE, Hwang WT, Solin LJ. Twenty-year incidence and patterns of contralateral breast cancer after breast conservation treatment with radiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006;66:1313-9.
33. Hölzel D, Emeny R, Engel J. True local recurrences do not metastasize. *Cancer metastasis reviews* 2011;30:161-76.
34. Chlebowski RT, Kim J, Haque R. Adherence to endocrine therapy in breast cancer adjuvant and prevention settings. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)* 2014;7:378-87.