

Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau

vorläufiger Berichtsplan

Auftrag A10-03
Version: 1.0
Stand: 29.03.2012

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
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Bei dem vorliegenden Berichtsplan handelt es sich um eine vorläufige Version. Zu diesem Berichtsplan können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Ziele der Untersuchung	7
3 Projektbearbeitung	8
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	8
4 Methoden	9
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	9
4.1.1 Population	9
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	9
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	9
4.1.4 Studientypen	10
4.1.5 Studiendauer	10
4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	10
4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	11
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	11
4.2 Informationsbeschaffung.....	12
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	12
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	12
4.2.3 Selektion relevanter Studien	12
4.3 Informationsbewertung	13
4.4 Informationssynthese und -analyse	14
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	14
4.4.2 Meta-Analysen.....	14
4.4.3 Sensitivitätsanalysen.....	15
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	15
5 Literatur	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Stadieneinteilung nach der UICC.....	2
Tabelle 2: Zulassungsstatus der selektiven Aromatasehemmer.....	5
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRCA	Breast Cancer Gene (Brustkrebsgen) 1 und 2
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ER+	östrogenrezeptorpositiv
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER-2-Status	Human Epidermal Growth Factor 2 Status
IBTR	Ipsilateral Breast Tumor Recurrence
ICD-10 C50	International Classification of Diseases, Chapter C50: Malignant neoplasms of breast
ICH	International Conference on Harmonisation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT-Prinzip	Intention-to-Treat-Prinzip
PR+	progesteronrezeptorpositiv
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SLNB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
(p)TNM	(pathologische) Tumorklassifikation mit Codesystem aus Buchstaben und Zahlen, worin der Durchmesser des Primärtumors mit T kodiert, die Lymphknoten mit N (für Nodus) und die Metastasen mit M kodiert werden
UE	unerwünschte Ereignisse
UICC	Union Internationale contre le Cancer

1 Hintergrund

Definition des Krankheitsbildes

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

Stadien der Erkrankung

Diagnostische Verfahren bestehen aus der klinischen Untersuchung, der Mammografie in 2 Ebenen, weiteren bildgebenden Verfahren und der histopathologischen Bestätigung. Die Stadieneinteilung (Staging) erfolgt – gemäß den Empfehlungen der Union Internationale contre le Cancer (UICC) – anhand der aktuellen pTNM-Klassifikation [3,4]. In Tabelle 1 ist die Klassifikation nach der UICC dargestellt. Gemäß der Klassifizierung bezeichnet T den Durchmesser des Primärtumors oder dessen Infiltration in benachbarte Gewebe, N (für Nodus) die Lymphknoten und M die Fernmetastasen. Bei der T-Kategorie beschreiben die Ziffern 1 bis 4 die zunehmende Größe und Ausbreitung des Primärtumors. Ein p vor den einzelnen TNM-Komponenten bezeichnet Komponenten, bei denen das Staging auf einer pathologischen Klassifikation basiert. Die N-Klassifikation beschreibt die Zahl und Lage der von Krebszellen befallenen regionären Lymphknoten. Regionäre Lymphknoten sind definiert als ipsilaterale axilläre (einschließlich intramammär und interpektoral), infraklavikuläre, supraklavikuläre und an der A. mammaria interna lokalisierte Lymphknoten. Bei der Bestimmung des Nodalstatus ist nach der nationalen S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) momentan das bevorzugte Verfahren [5,6]. Als Sentinel-Lymphknoten bezeichnet man den ersten, den Tumor drainierenden Lymphknoten. Alle nicht regionären Lymphknotenmetastasen werden als Fernmetastasen (M1) klassifiziert. Die M-Kategorie beschreibt den Ausschluss bzw. Nachweis von Fernmetastasen (M0 oder M1).

Die pTNM-Klassifikation kann durch die Residualtumor-Klassifikation (R-Klassifikation) und das Grading (G-Klassifikation) ergänzt werden. Die R-Klassifikation beschreibt die Resektionsränder des entfernten Präparates. Bei einem positiven Resektionsrand kann unterschieden werden, ob ein makroskopisch (R2) oder mikroskopisch nachweisbarer Befall (R1) vorliegt. R0 bedeutet, dass weder makroskopisch noch mikroskopisch Tumoranteile am

Resektionsrand nachweisbar sind. Die G-Klassifikation beschreibt den histologischen Differenzierungsgrad des Tumorgewebes nach Scarff, Bloom und Richardson [7] oder nach der modifizierten Klassifikation von Elston und Ellis [8].

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach der UICC

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

pT0: Kein Primärtumor nachweisbar.
pT1mic: Mikroinvasion bis 0,1 cm.
pT1: Bis 2 cm.
pT2: > 2 cm bis 5 cm.
pT3: > 5 cm.
pT4: Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut; pTis: In-situ-Karzinom.
pN0: Keine Evidenz für regionären Lymphknotenbefall.
pN1: Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und / oder ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer/-en Metastase/n.
pN1mi: Mikrometastasen bis 2 mm.pN2: Metastasen in 4–9 axillären Lymphknoten oder klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen.
pN3: Metastasen in 10 oder mehr ipsilateralen axillären, infraklavikulären oder Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten oder klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit axillären Lymphknotenmetastasen bzw. nicht erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mehr als 3 axillären Lymphknotenmetastasen.
pM0: Keine Fernmetastasen nachweisbar.
pM1: Fernmetastasen histopathologisch bestätigt.

Epidemiologie und individuelle Krankheitslast

Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes ist bei Frauen Brustkrebs die häufigste Todesursache unter den Malignomerkrankungen und stellt insgesamt die vierthäufigste Todesursache bei Frauen dar [9]. Von den Betroffenen erkranken 80 % im Alter von 44 bis 80 Jahren; das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt bei 62 bis 64 Jahren [10]. Das

mittlere Sterbealter für Brustkrebs betrug 2006 71,5 Jahre [10]. Die Mortalität aufgrund von Brustkrebs ist in Deutschland und auch international seit Mitte der 1990er-Jahre kontinuierlich rückläufig. Nach den Angaben des Statistischen Bundesamtes traten im Jahr 2010 in Deutschland 17500 Sterbefälle bei Frauen aufgrund von Brustkrebs auf [9,10]. Die 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten betragen nach Angaben des Tumorzentrums 81 % und 64 % [10].

Die Ursachen für die Entstehung von Brustkrebs sind noch nicht abschließend geklärt. Folgende Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms werden diskutiert: eine positive Familienanamnese, hohe mammografische Dichte, bereits aufgetretene Präkanzerosen und andere Brusterkrankungen sowie das Alter [6,10]. Vererbte genetische Veränderungen können in ca. 5 % aller Frauen mit Mammakarzinomen nachgewiesen werden. Die Gene BRCA1 und BRCA2 sind hier von besonderer Bedeutung, da eine Keimbahnmutation in einem dieser Gene mit einem lebenslang erhöhten Risiko assoziiert ist [11,12]. Zusätzlich zu den oben genannten Faktoren werden auch folgende Risiko- und Schutzfaktoren, teils kontrovers, in der Literatur besprochen: Reproduktionscharakteristika, Adipositas, Fettkonsum, Hyperinsulinämie, Alkoholkonsum und körperliche Aktivität [13].

Therapie des Mammakarzinoms

Klinische Leitlinien empfehlen für die verschiedenen Stadien der Brustkrebserkrankung unterschiedliche therapeutische Maßnahmen einzusetzen, da sich die Therapieziele und die Prognose der Frauen unterscheiden [6,10,14-16]. Der vorliegende Bericht wird aus diesem Grund eine Unterscheidung der Stadieneinteilung in frühen und fortgeschrittenen (oder metastasierten) Brustkrebs vornehmen. Dabei werden unter frühem Brustkrebs die lokoregional begrenzten Stadien (nach UICC-Klassifikation I und III) bei Ersterkrankung gefasst. Davon getrennt werden das lokale / lokoregionäre rezidierte und / oder fernmetastasierte Mammakarzinom (Stadium IV) zum fortgeschrittenen Brustkrebs gezählt.

Je nach Erkrankungsstadium und Indikation werden zur Behandlung des Mammakarzinoms unterschiedliche Therapien eingesetzt [6,16]. Dazu zählen die chirurgische Resektion, die Radiotherapie und die systemische Therapie (endokrine Therapie, Chemotherapie und Immuntherapie). Zusätzlich stehen Begleitbehandlungen wie die psychosoziale Betreuung, die Versorgung mit Heil- und Hilfsmitteln (z. B. Perücken) sowie die rehabilitations-spezifischen Maßnahmen (Physiotherapie, ggf. Lymphdrainage, sozialmedizinische Maßnahmen) zur Verfügung [6,14-16].

Primäres Ziel der chirurgischen Intervention ist die lokale Kontrolle des Primärtumors durch dessen Entfernung. Adjuvante Therapien werden eingesetzt, um ggf. im Körper verbliebene Krebszellen nach der chirurgischen Entfernung des Primärtumors zu zerstören oder in ihrem Wachstum zu hemmen. Werden systemische Therapien vor einer chirurgischen Entfernung des Tumors eingesetzt, um den Tumor zu verkleinern oder beim inflammatorischen Brustkrebs zu kontrollieren, spricht man von neoadjuvanten Therapien. Ist eine Entfernung des Tumors im fortgeschrittenen Stadium nicht möglich, werden systemische Therapien primär eingesetzt, um das Tumorwachstum und die Tumorsymptomatik zu kontrollieren und

so Verbesserungen bez. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und hinsichtlich des Überlebens zu erreichen [15].

Seit dem 19. Jahrhundert ist der Einfluss von Hormonen auf das Wachstum bestimmter Mammakarzinome bekannt [17]. Bei ca. 75 % der Frauen mit Brustkrebs liegt ein sogenannter hormonrezeptorpositiver Tumor vor [7], der durch eine endokrine Therapie im Wachstum gehemmt werden kann. Die endokrine Therapie als adjuvante Therapie nimmt somit einen wichtigen Stellenwert in der Behandlung des Brustkrebses ein.

Endokrine Therapie

Bei Frauen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren, den sogenannten östrogenrezeptorpositiven (ER+) und/oder progesteronrezeptorpositiven (PR+) Karzinomen, ist eine adjuvante endokrine Therapie unabhängig vom Menopausenstatus indiziert [13,18]. Zum Einsatz kommen je nach Menopausenstatus Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga (z. B. Goserelin), selektive Östrogenrezeptormodulatoren (z. B. Tamoxifen) oder hochselektive Aromataseinhibitoren [18].

Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga

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

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren

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

Aromatasehemmer

Aromatasehemmer verhindern die Umwandlung von Androgenen, die in der Nebenniere gebildet werden, in Östrogene im peripheren Gewebe – z. B. Muskulatur und Fettgewebe –, indem sie den Enzymkomplex Aromatase blockieren. Man unterscheidet nicht-steroidale und steroidale Aromatasehemmer. Letztere führen zu einer irreversiblen Hemmung der Aromatase. Hormonrezeptorpositive Tumoren werden durch die Reduktion der Estradiol- und Estronblutspiegel im Körper im Wachstum eingeschränkt. Bei prämenopausalen Frauen erfolgt die Östrogenproduktion hauptsächlich in den Ovarien. Eine relevante Beeinflussung des Östrogenspiegels durch Aromataseinhibitoren ist somit bei prämenopausalen Frauen aufgrund des Wirkmechanismus der Aromataseinhibitoren nicht möglich. Damit bei diesen Frauen mit Aromataseinhibitoren eine ausreichende Senkung des Estradiol- und

Estronblutspiegels erreicht werden kann, muss künstlich eine Postmenopause induziert werden.

In Deutschland sind folgende Aromatasehemmer zugelassen: Anastrozol, Exemestan und Letrozol. Tabelle 2 gibt den genauen Zulassungsstatus der in Deutschland zugelassenen Aromatasehemmer wieder.

Tabelle 2: Zulassungsstatus der selektiven Aromatasehemmer

Frauen in der Postmenopause		
	Frühes Stadium mit invasivem Tumor	Fortgeschrittenes Stadium (ggf. nach Rezidiv oder Progression, wenn Vorbehandlung stattgefunden hat)
Keine Vorbehandlung	Anastrozol (Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors)	Anastrozol (Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors)
	Letrozol (Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors)	Letrozol (Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors)
Vorbehandlung	Anastrozol (2–3 Jahre Vorbehandlung mit Tamoxifen / Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors)	Anastrozol (Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors)
	Exemestan (2–3 Jahre Vorbehandlung mit Tamoxifen / Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors)	Exemestan (nur nach Progression zugelassen) (Vorbehandlung mit Antiöstrogenen)
	Letrozol (5 Jahre Vorbehandlung mit Tamoxifen / Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors)	Letrozol (Vorbehandlung mit Antiöstrogenen)
Frauen mit künstlich induzierter Postmenopause		
Vorbehandlung		Exemestan (nur nach Progression zugelassen) (Vorbehandlung mit Antiöstrogenen)
		Letrozol (Vorbehandlung mit Antiöstrogenen)

In Studien wurden verschiedene Therapiestrategien eingesetzt. Darunter finden sich unter anderem: Tamoxifenbehandlung über 2 bis 3 Jahre, gefolgt von einer selektiven Aromatasehemmertherapie über 2 bis 3 Jahre bei einer Gesamttherapiedauer von 5 Jahren (Sequenztherapie oder Switchtherapie); selektive Aromatasehemmertherapie über 5 Jahre (Upfronttherapie); Tamoxifentherapie über 5 Jahre, gefolgt von einer selektiven Aromatasehemmertherapie (Extended-Therapie) [18]. Von einer Sequenztherapie wird gesprochen, falls die Entscheidung für oder gegen einen Wechsel von Tamoxifen zu Aromatasehemmern zum Zeitpunkt des Beginns der Therapie mit Tamoxifen getroffen wurde.

Von einer Switchtherapie wird gesprochen, falls die Entscheidung für oder gegen einen Wechsel zu Aromatasehemmern erst nach 2 bis 3 Jahren Behandlung mit Tamoxifen getroffen wurde.

2 Ziele der Untersuchung

Ziel(e) der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich zu einer anderen Behandlungsoption, darunter auch 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 hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 06.09.2011 Patientenvertreter der Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V. zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert.

Der vorliegende vorläufige Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichtsplans führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der dann gültige Berichtsplan publiziert.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Für die Nutzenbewertung werden Studien mit Frauen mit Brustkrebs (Mammakarzinom) berücksichtigt. Die Behandlung mit Aromatasehemmern setzt den Nachweis eines hormonrezeptorpositiven Tumors voraus. Dies trifft jedoch nicht für Exemestan und Letrozol bei Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium in der Anwendung nach einer Vorbehandlung mit Tamoxifen zu. Nur mit Exemestan und Letrozol können zudem auch Frauen behandelt werden, die künstlich in die Postmenopause versetzt wurden, ansonsten müssen sich die Frauen gemäß Zulassung in der natürlichen Postmenopause befinden.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

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

- Anastrozol,
- Exemestan,
- Letrozol.

Die Vergleichsinterventionen sind:

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

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

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtüberleben
- symptomatische Tumorprogression
- progressionsfreies Überleben / krankheitsfreies Überleben (die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft)
- Neoplasien (z. B. Sekundärneoplasien)

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen operationalisiert als:
 - Gesamtrate unerwünschte Ereignisse (UEs)
 - Frakturen
 - zerebrovaskuläre Ereignisse
 - kardiovaskuläre Ereignisse
 - allgemeine thromboembolische Ereignisse
 - schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Therapie- oder Studienabbrüchen wegen UEs

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten bzw. etablierten Skalen) erfasst worden sind.

4.1.4 Studientypen

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

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

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

4.1.5 Studiendauer

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

4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen mit Brustkrebs (Mammakarzinom) (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Intervention: Behandlung mit Aromatasehemmern zur Behandlung des Mammakarzinoms (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Kontrolle: Behandlung mit einem anderen Aromatasehemmer oder anderen Behandlungsoptionen, darunter auch Tamoxifen (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCT
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
E7	Studiendauer (Beobachtungsdauer): Studien zur Indikation früher Brustkrebs: mindestens 1 Jahr (52 Wochen) Studien zur Indikation fortgeschrittener Brustkrebs: keine Einschränkung
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [17] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [19] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und – zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.	

4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht bzw. im Abschlussbericht explizit vermerkt.

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

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien soll in folgenden Quellen durchgeführt werden:

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

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Quellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien herangezogen werden:

- systematische Übersichten
- öffentlich zugängliche Studienregister
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden
- Unterlagen von Herstellerfirmen
- ggf. Informationen von Autoren einzelner Publikationen, zum Beispiel zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Informationen aus den folgenden Quellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- bibliografische Literaturrecherche
- öffentlich zugängliche Studienregister

Informationen aus den folgenden Quellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- Referenzlisten relevanter systematischen Übersichten

- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan bzw. zum Vorbericht eingereichte Informationen
- Unterlagen von Herstellerfirmen
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

4.3 Informationsbewertung

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

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunkt-spezifischen Aspekte Berücksichtigung.

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

4.4 Informationssynthese und -analyse

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

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [21].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [22]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen

nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet [23].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [24]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

4.4.3 Sensitivitätsanalysen

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

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

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-

Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

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

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

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

5 Literatur

1. Von Minckwitz G, Kaufmann M. Das Mammakarzinom: Verlauf, Rezidiv und Rezidivtherapie. *Gynakologe* 2001; 34(11): 1065-1078.
2. Kommission Mamma der AGO. Rezidierte und metastasierte Mammakarzinome. In: Kaufmann M, Beckmann MW, Emons GW, Dall P, Ebert AD, Hantschmann P et al (Ed). Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: State of the Art 2006. München: Zuckschwerdt; 2006. S. 48-78.
3. Sobin LH, Wittekind C (Ed). TNM classification of malignant tumours. New York: Wiley-Liss; 2002.
4. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F (Ed). TNM Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010.
5. Kuehn T, Bembenek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bihl ML, Untch M et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103(3): 451-461.
6. Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch H, Beckmann MW, Berg D et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Germering: Zuckschwerdt; 2008.
7. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11(3): 359-377.
8. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer; I: the value of histological grade in breast cancer; experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19(5): 403-410.
9. Statistisches Bundesamt Deutschland. Todesursachen: Sterbefälle weiblich 2010 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) [online]. [Zugriff: 14.02.2012]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleWeiblich.html?nn=50808>.
10. Bauernfeind I (Ed). Manual Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt 2011.
11. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5): 1117-1130.

12. Goldberg JI, Borgen PI. Breast cancer susceptibility testing: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6(8): 1205-1214.
13. Wolfgang J (Ed). *Manual Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. München: Zuckschwerdt; 2007.
14. National Collaborating Centre for Cancer. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment; full guideline. Cardiff: NCCC; 2009. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG80FullGuideline.pdf>.
15. National Collaborating Centre for Cancer. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment; full guideline. Cardiff: NCCC; 2009. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11778/43414/43414.pdf>.
16. Bundesministerium für Gesundheit. Dreizehnte Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (13. RSA-ÄndV). *Bundesgesetzblatt* 2006; Teil I(5): 228-244.
17. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/Step4/E3_Guideline.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs [online]. 17.03.2011 [Zugriff: 11.12.2011]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1309/2011-03-17-DMP-Brustkrebs-Empfehlungen%20zur%20Aktualisierung.pdf>.
19. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
20. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
21. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
22. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.

23. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

24. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.