

## ■ Arzneimittel im Blickpunkt - Ausgabe Nr. 16 (Teil 2) – Stand September 2008

### ***Endokrine Brustkrebstherapie bei Hormonrezeptor-sensitiven Tumoren: Aromatasehemmer im Vergleich mit Tamoxifen: First-line Therapie des fortgeschrittenen, metastasierten Mammakarzinoms***

#### **Studienüberblick**

Bisher wurden zu Anastrozol drei Studien, zu Letrozol eine und zu Exemestan ein Abstract veröffentlicht (siehe Tabelle 1 in der Anlage).

- TARGET Studie (Bonneterre et al.)<sup>1</sup>: Testung auf Nichtunterlegenheit von Anastrozol gegen Tamoxifen → P-Wert größer 0,05/ nichtsignifikantes Ergebnis bestätigt Arbeitshypothese der Nichtunterlegenheit/Äquivalenz; viele (mehr als 50%) Patientinnen mit unbekanntem Hormonrezeptorstatus
- Nabholtz et al.<sup>2</sup>: analog der TARGET Studie; Angaben zur Äquivalenztestung mit P-Wert und Signifikanz fehlen; nachträgliche Testung auf signifikanten Vorteil von Anastrozol mit positivem Ergebnis
- Milla-Santos et al.<sup>3</sup>: Eincenterstudie; kurze mediane Nachbeobachtungszeit; Anteil an überlebenden Patientinnen jedoch nach 35 Monaten erhoben; nur Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorstatus; primärer Endpunkt Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung nur bei denjenigen erhoben, die klinischen Nutzen hatten.
- Mouridsen et al.<sup>4</sup>: 50% cross-over aufgrund Fortschreitens der Erkrankung
- Paridaens et al.<sup>5</sup>

#### **Ergebnisse**

Tabelle 1 (Anlage) fasst die wichtigsten Merkmale und Ergebnisse der angeführten Studien zusammen. Von den drei verfügbaren Studien zu Anastrozol zielten zwei auf den Beweis der Gleichwertigkeit mit Tamoxifen ab. Eine der drei Studien mit Anastrozol führte zu keinem Unterschied in der Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung. Die beiden anderen mit Anastrozol verlängerten die Zeit um 5,6 bzw. 11 Monate. Die Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung war in der Studie mit Letrozol signifikant um 3,4 Monate verlängert. Abgesehen von der Studie zu Anastrozol von Milla-Santos et al. verlängerte keine Studie das Gesamtüberleben signifikant.

#### **Diskussion**

Aufgrund des zum Teil sehr unterschiedlichen Studiendesigns ist eine direkte Vergleichbarkeit der Studienergebnisse nur eingeschränkt möglich. Die beiden Äquivalenzstudien zu Anastrozol (TARGET und Nabholtz et al.) bestätigen die Hypothese einer Gleichwertigkeit mit Tamoxifen.

Im Falle der retrospektiven Auswertung der Ergebnisse von Nabholz et al., die zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens geführt haben soll ( $P=0,005$ ), bleibt zu beachten, dass eine solche Testung nicht vorgesehen war und damit auch nicht in die Beurteilung einbezogen werden sollte. Die Studie von Milla-Santos et al. testete ein sehr ausgewähltes Patientinnenkollektiv, was die Deutlichkeit des Unterschiedes zu Tamoxifen begründen könnte. So wurde die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung nur bei denjenigen Patientinnen erhoben, die vorab einen klinischen Nutzen aufwiesen. Insbesondere haben hierbei in der Anastrozolgruppe deutlich mehr ein komplettes Ansprechen gezeigt (13%) als in der Tamoxifengruppe (4%). Die Vermutung liegt entsprechend nahe, dass bei Patientinnen, die ein komplettes Ansprechen aufweisen, die Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung gegenüber einem nur partiellen Ansprechen deutlich verlängert ist. Demgegenüber könnten die Ergebnisse von Mouridsen et al. zu Letrozol durch den hohen Anteil an Therapiewechsel in ihrem Umfang gemindert worden sein. Bezüglich der abstract Präsentation von Paridaens et al. zu Exemestan sollte eine Bewertung auf die endgültigen Ergebnisse warten, wobei sich die Frage aufdrängt, warum diese Publikation immer noch aussteht.

### ***Unerwünschte Arzneimittelwirkungen***

Die Ergebnisse der Studien zur First-line Therapie des fortgeschrittenen, metastasierten Mammakarzinoms zeigten kein anderes Nebenwirkungsprofil auf als die Studien zur adjuvanten Therapie ([Arzneimittel im Blickpunkt Ausgabe Nr. 16 Teil I](#)). Insofern kann hier auf das dort festgestellte verwiesen werden.

### ***Begleitende Bisphosphonatgabe:***

Zur Verhinderung von Knochenkomplikationen sind Bisphosphonate bei metastasiertem Brustkrebs mit Knochenbeteiligung heute der Goldstandard.<sup>6</sup> Bei Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom ohne Knochenmetastasen empfiehlt sich eine prophylaktische Bisphosphonattherapie derzeit nicht<sup>7</sup>, es sei denn, sie erfüllt die Voraussetzungen für eine Osteoporosebehandlung.

Angesichts der Tatsache, dass sich die endokrine Therapie mit Aromatasehemmern in der Versorgung des fortgeschrittenen, metastasierten Mammakarzinoms als Regelversorgung etabliert hat, ist das hierzu verfügbare Datenmaterial überraschend gering. Mit Blick auf die beeindruckend hohen Kosten (Tabelle 2 in der Anlage) im Vergleich zur Therapie mit Tamoxifen wäre die Durchführung weiterer klinischer Studien ausgesprochen wünschenswert.

Ihre  
Kassenärztliche Vereinigung Bayerns

PS: Haben Sie uns Ihre aktuelle E-Mail-Adresse schon mitgeteilt? - Unter [arztregister@kvb.de](mailto:arztregister@kvb.de) nehmen wir sie gern entgegen!

## Literaturverzeichnis

---

- <sup>1</sup> Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, Vergote I, Webster A, Steinberg M, von Euler M; Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study; *J Clin Oncol*. 2000 Nov 15;18(22):3748-57.
- <sup>2</sup> Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, Steinberg M, Webster A, von Euler M; Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group; *J Clin Oncol*. 2000 Nov 15;18(22):3758-67.
- <sup>3</sup> Milla-Santos A, Milla L, Portella J, Rallo L, Pons M, Rodes E, Casanovas J, Puig-Gali M; Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study; *Am J Clin Oncol*. 2003 Jun;26(3):317-22.
- <sup>4</sup> Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jaenicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, Snyder R, Chaudri-Ross H, Lang R, Wyld P, Bhatnagar A.; Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group; *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11):2101-9.
- <sup>5</sup> R. Paridaens, P. Therasse, L. Dirix, L. Beex, M. Piccart, D. Cameron, T. Cufer, K. Rozenendaal, M. Nooij and M.-R. Mattiacci; First line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer (MBC) with exemestane (E) or tamoxifen (T) in postmenopausal patients (pts) - A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group; *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 515.
- <sup>6</sup> Coleman RE; Risks and benefits of bisphosphonates; *Br J Cancer*. 2008 Jun 3;98(11):1736-40. Epub 2008 May 27; Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M; Bisphosphonates for breast cancer; *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD003474.
- <sup>7</sup> Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, Cauley JA, Blumenstein BA, Albain KS, Lipton A, Brown S; American Society of Clinical Oncology; American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer; *J Clin Oncol*. 2003 Nov 1;21(21):4042-57. Epub 2003 Sep 8.

Tabelle 1

Aromatasehemmer		Anastrozol			Letrozol	Exemestan
Autor/Studie		Bonnerterre et al./TARGET	Nabholtz et al.	Milla-Santos et al.	Mouridsen et al.	Paridaens et al./abstract
Anzahl der Patientinnen		668	353	238	907	382
mediane Nachbeobachtung (Monate)		19	17,7	13,3	32	k. A.
Dosis Tamoxifen (mg)		20	20	40	20	20
Hormonrezeptorstatus		+, mehr als 50% unbekannt	+, 20% unbekannt	ER+	+ oder unbekannt	+ oder unbekannt
primärer Endpunkt	Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Monate)	8,3 (T) vs. 8,2 (A); HR <sub>T/A</sub> 0,99 <sup>a</sup> ; P=0,9; n. s.	5,6 (T) vs. 11,1 (A); HR <sub>T/A</sub> 1,44 <sup>a,b</sup>	18 (A) vs. 7 (T); HR <sub>A/T</sub> 0,13; P<0,01;*	9,4 (A) vs. 6,0 (T); HR <sub>A/T</sub> 0,72; P<0,0001;*	10,9 (A) vs. 6,7 (T); HR <sub>A/T</sub> 0,79; P=0,04;*
	Ansprechrate A vs. T (%)	32,9 vs. 32,6; P=0,8; n. s.	21,1 vs. 17,0; n. s.	36 vs. 26; n. s.	siehe sekundärer Endpunkt	k. A.
	Gesamtüberleben A vs. T (%)	k. A.	k. A.	40 vs. 11 <sup>c</sup>	k. A.	k. A.
	mediane Überlebenszeit A vs. T (Monate)	k. A.	k. A.	17,4 vs. 16,0; HR <sub>A/T</sub> 0,64; P=0,003;*	siehe sekundärer Endpunkt	k. A.

**Tabelle 1:** k. A.: keine Angabe; +: positiver Hormonrezeptorstatus, d. h. Estrogen- und/oder Progesteron-positiv; ER+: Estrogenrezeptor-positiv; HR: Hazard Ratio; T: Tamoxifen; A: Aromatasehemmer; P: P-Wert; n. s.: nicht signifikant; a: Studien zur Prüfung auf Gleichwertigkeit mit einseitiger Testung auf Nichtunterlegenheit des Aromatasehemmers; b: keine Angabe von P-Wert und Signifikanz bezüglich der Gleichwertigkeit; c: Datenerhebung hier nach 35 Monaten, keine Angabe von P-Wert oder Signifikanz; \* bezeichnet ein signifikant unterschiedliches Ergebnis; OR: Odds Ratio.

<b>Aromatasehemmer</b>		<b>Anastrozol</b>			<b>Letrozol</b>	<b>Exemestan</b>
<b>Autor/Studie</b>		<b>Bonneterre et al./TARGET</b>	<b>Nabholtz et al.</b>	<b>Milla-Santos et al.</b>	<b>Mouridsen et al.</b>	<b>Paridaens et al./abstract</b>
<b>sekundärer Endpunkt</b>	<b>Ansprechrate A vs. T (%)</b>	siehe primärer Endpunkt	k. A.	k. A.	32 vs. 21; OR 1,78; P=0,0002,*	k. A.
	<b>mediane Überlebenszeit A vs. T (Monate)</b>	k. A.	k. A.	siehe primärer Endpunkt	34 vs. 30; n. s.	k. A.

**Tabelle 1:** k. A.: keine Angabe; +: positiver Hormonrezeptorstatus, d. h. Estrogen- und/oder Progesteron-positiv; ER+: Estrogenrezeptor-positiv; HR: Hazard Ratio; T: Tamoxifen; A: Aromatasehemmer; P: P-Wert; n. s.: nicht signifikant; a: Studien zur Prüfung auf Gleichwertigkeit mit einseitiger Testung auf Nichtunterlegenheit des Aromatasehemmers; b: keine Angabe von P-Wert und Signifikanz bezüglich der Gleichwertigkeit; c: Datenerhebung hier nach 35 Monaten, keine Angabe von P-Wert oder Signifikanz; \* bezeichnet ein signifikant unterschiedliches Ergebnis; OR: Odds Ratio.

**Tabelle 2****Kosten**

	<b>Tamoxifen</b>	<b>Aromatasehemmer</b>		
		<b>Anastrozol</b>	<b>Letrozol</b>	<b>Exemestan</b>
<b>Anzahl Patienten</b>	<b>14.191</b>	<b>18.722</b>		
		9.766	5.673	3.283
<b>Kosten</b>	<b>500.604 €</b>	<b>16.287.905 €</b>		
		8.475.725 €	5.000.736 €	2.811.444 €
<b>Kosten je DDD (€)</b>	<b>0,21</b>	<b>5,73</b>	<b>5,73</b>	<b>6,07</b>

**Tabelle 2:** Die Daten zu der Anzahl der Patienten und den entstandenen Kosten beziehen sich auf das gesamte erste Halbjahr 2008 in Bayern. Die Kosten pro DDD wurden berechnet anhand der Preise für die jeweilige 100 Stück-Packung der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.08.2008. Für die Berechnung der Kosten pro DDD für Tamoxifen wurden die 6 günstigsten Anbieter der 20mg Standarddosierung zugrunde gelegt.