



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

Präsident

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

Repräsentanz der DGGG und
Fachgesellschaften
Hausvogteiplatz 12
D – 10117 Berlin
Telefon: +49 (0) 30 514883333
Telefax: +49 (0) 30 51488344
info@dggg.de
www.dggg.de

DGGG-Stellungnahmensekretariat

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

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 Therapieempfehlungen. Die AGO-Kommission Mamma ist eine ca. 40-köpfige ehrenamtliche Expertenkommission 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 zugute gekommen.

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 (ABCSSG-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 wurde Anastrozol gegenüber Tamoxifen verglichen. Hier zeigte sich für Anastrozol ein Vorteil in der Overall Response Rate (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 konfirmatorische 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