

Brustkrebs: neues von der BIG 1-98 Studie

IPCW-Analyse sorgt für Klarheit

SAN ANTONIO – Beim 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS 2009) präsentierte Dr. Meredith Regan, International Breast Cancer Study Group (IBCSG), Dana-Farber Cancer Institute, Boston, erstmals die Resultate einer vertieften statistischen Auswertung der BIG 1-98 Studie (IPCW-Daten). Anders als beim ITT-Ansatz und bei der zensurierten Analyse wurde bei der IPCW-Analyse das selektive Crossover und der damit verbundene potenzielle Bias angemessen berücksichtigt.



Dr. Meredith Regan

Bei der BIG 1-98 Studie kam es im Jahr 2005 zu einer entscheidenden Wende. Damals fand eine im Protokoll vorgeschriebene Zwischenauswertung statt, aus der eine statistisch signifikante Überlegenheit von Letrozol vs. Tamoxifen im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) resultierte. Diese überzeugenden

Daten hatten weitreichende Konsequenzen: Die Daten-Monitoring-Kommission entschied zu diesem Zeitpunkt, die Monotherapie-Arme zu entblinden, und den Frauen im Tamoxifen-Arm einen Wechsel auf die wirksamere Therapie mit Letrozol anzubieten. Damit war ein selektives Crossover möglich, was

von rund einem Viertel der Frauen wahrgenommen wurde.

Folgen des selektiven Crossovers

Unter ethischen Gesichtspunkten gab es keine Alternative zur Entblindung und zum selektiven Crossover. Möglichst viele Patientinnen sollten ohne zeitliche Verzögerung vom klinischen Benefit der Letrozol-Therapie profitieren. Hinsichtlich der Datenanalyse sah man sich jedoch mit einer statistischen Herausforderung konfrontiert, konstatierte Dr. Regan: Die ursprünglich streng randomisierte BIG 1-98 wurde durch die Entblindung zu einem Hybrid aus randomisierter und Beobachtungs-Studie.

Nach einem medianen Follow-up von 76 Monaten fand ein Monotherapie-Update statt, dessen Resultate beim SABCS 2008 präsentiert und 2009 publiziert wurden.¹ Neben der ITT-Analyse, dem Goldstandard der statistischen Auswertung randomisierter kontrollierter Studien, wurde eine zensurierte Analyse durchgeführt, berichtete Dr. Regan. Doch beide statistischen Verfahren sind nicht in der Lage, das selektive Crossover adäquat einzubeziehen.

Die ITT-Analyse liess das selektive Crossover von 25 % der Frauen aus dem ursprünglichen Tamoxifen-Arm unberücksichtigt, und kam auf einen statistisch nicht signifikanten Survival-Benefit zugunsten von Letrozol von 13 % (p=0,08). In die zensurierte Analyse hingegen flossen nur die Daten bis zum Zeitpunkt des selektiven Crossovers ein. Es resultierte ein Trend für ein verbessertes Gesamtüberleben zugunsten von Letrozol (vs. Tamoxifen) von 19 %.

Zensurierte Analyse oder ITT?

Daraufhin kam die IBCSG zum Schluss, dass aus der ITT-Analyse ein Bias zugunsten von Tamoxifen und aus der zensurierten Analyse ein Bias zugunsten von Letrozol resultierte. Dies, so Dr. Regan führte zur Forderung nach einer umfassenderen statistischen Analyse, die einkalkuliert dass ein Viertel der Frauen die Möglichkeit des selektiven Crossovers genutzt hat.

IPCW-Analyse: signifikante Überlegenheit

Bei der IPCW-Analyse (Inverse Probability of Censoring Weighted Analysis) handelt es sich um ein anerkanntes statistisches Verfahren, das sich für Update-Analysen nach selektivem Crossover etabliert hat. Diese Auswertung ist in der Lage, den realen Impact von Letrozol in klinischen Alltagssituationen widerzuspiegeln. Die ITT-Analyse hingegen muss für Updates der BIG 1-98 Studie abgelehnt werden, ebenso wie

Hintergrundinformation: BIG 1-98

Bei BIG 1-98 handelt es sich um eine prospektive, randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie (Phase III), die 1998 mit einem Vergleich zwischen Tamoxifen und Letrozol startete. Das Design wurde bereits 1999 erweitert, um auch sequenzielle Therapien zu untersuchen: Zwei Jahre Tamoxifen gefolgt von drei Jahren Letrozol oder umgekehrt. Mit diesem komplexen Design sollte eine breite Datenbasis geschaffen werden, die das adjuvante Procedere für postmenopausale Frauen mit operablem, hormonrezeptorpositivem Brustkrebs festlegt. Als primären Endpunkt hatte man das DFS gewählt, und als sekundäre Endpunkte fernmetastasenfreies- und Gesamtüberleben.

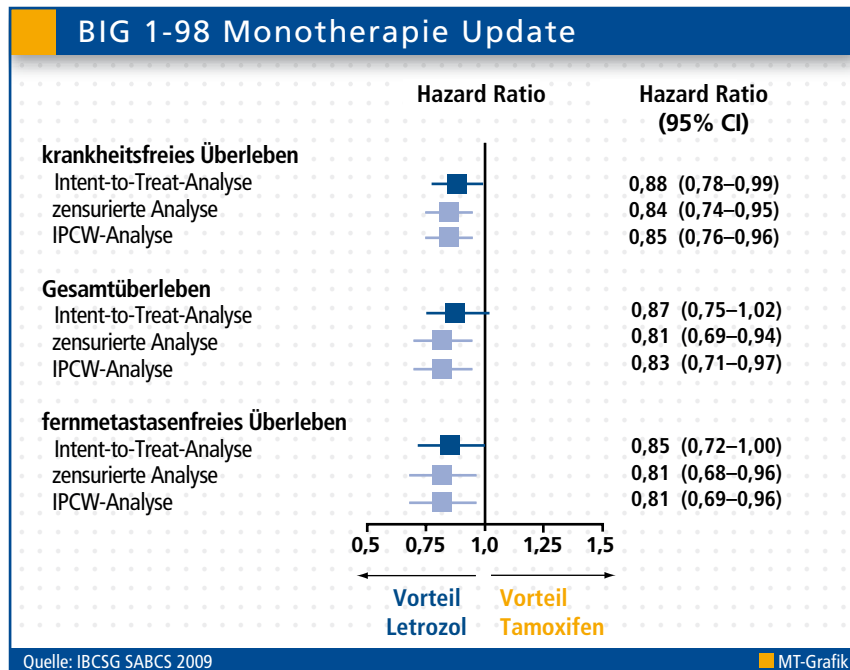
die zensurierte Analyse, so das Fazit von Dr. Regan.

Folgende Resultate der IPCW-Analyse untermauern den Vorteil von Letrozol vs. Tamoxifen in der adjuvanten Therapie postmenopausaler Frauen mit frühem Brustkrebs (siehe Grafik):

- Das krankheitsfreie Überleben wird unter Letrozol vs. Tamoxifen um 15 % verlängert.
- Die Senkung des Risikos von Fernmetastasen liegt bei 19 %.
- Das Gesamtüberleben wird um 17 % verbessert.

¹ The BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N Engl J Med 2009; 361(8): 766-776
² Regan MM et al., Adjusting for Selective Crossover in Analyses of Letrozole (Let) Versus Tamoxifen (Tam) in the BIG 1-98 Trial. December 15, 2009, Cancer Res; Vol 69; Number 24; Suppl 3; page 488s #16. 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, Oral presentation, December 10, 2009

Die gekürzte Fachinfo finden Sie auf der Indexseite in dieser Ausgabe.



Grafik: Vergleich der Resultate von ITT-, zensurierter- und IPCW-Analyse.

Experten-Kommentar zur IPCW-Analyse der BIG 1-98 Studie

Statistik berücksichtigt das selektive Crossover

SAN ANTONIO – Im Rahmen des SABCS 2009 wurde eine neue statistische Auswertung (IPCW-Analyse) der BIG 1-98 Studie vorgestellt, die im Unterschied zur ITT- oder zensurierten Analyse dem Umstand Rechnung trägt, dass 2005 ein selektives Crossover stattfand. Was genau das bedeutet, fragten wir Professor Dr. Jens Huober, Oberarzt, Brustzentrum St. Gallen.



Professor Dr. Jens Huober

Wozu wurde die IPCW-Analyse durchgeführt?

Prof. Huober: Die Notwendigkeit der IPCW-Analyse geht auf die Zwischenauswertung der BIG 1-98 Studie im Jahr 2005 zurück. Diese hat gezeigt, dass die mit Letrozol vs. Tamoxifen (jeweils als Monotherapie) behandelten Frauen ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben aufwiesen. Daraufhin war es ethisch nicht länger vertretbar, die Verblindung aufrechtzuerhalten. Die Studie wurde entblindet und den Frauen im Tamoxifen-Kollektiv angeboten, auf die besser wirksame Therapie mit Letrozol zu wechseln. Diese Option haben etwa 25 % der Frauen gewählt.

Das hatte allerdings Konsequenzen für die Auswertung der Langzeit-

Resultate. Da ein Viertel der Patientinnen der Tamoxifen-Gruppe nach 2005 auf Letrozol gewechselt hat, ist das randomisierte Design der Studie „verwässert“. Man kann daher die Studie nicht nur so auswerten, als ob alle Frauen des Kontrollarms über fünf Jahre Tamoxifen erhalten hätten. Aber genau das hat die ITT-Analyse gemacht: das selektive Crossover blieb unberücksichtigt, und dementsprechend resultierte eine Verzerrung möglicherweise zugunsten von Tamoxifen. Um dies zu umgehen, wurde die zensurierte Analyse herangezogen, bei der die Patientendaten lediglich bis zum Zeitpunkt des Crossovers in die Auswertung eingingen. Allerdings kann hier eine Verzerrung zugunsten von

Letrozol nicht ausgeschlossen werden, da Patientinnen mit Rezidiv zum Zeitpunkt des Crossovers in diese Auswertung nicht eingingen. Das war der Status quo nach dem SABCS 2008.

Um aus diesem Dilemma herauszukommen, wurde die IPCW-Analyse durchgeführt. Dabei werden die wichtigsten Faktoren, die das Crossover wie auch das Outcome beeinflussen, berücksichtigt. Ein solches selektives Crossover nach der ersten Zwischenanalyse gab es übrigens auch bei anderen grossen Studien wie der HERceptin Adjuvant-Studie. Auch hier ist jetzt eine IPCW-Analyse geplant, um ein realistisches Bild des Therapieeffekts zu erhalten.

Die Statistik-Gruppe der IBCSG um Professor Dr. Richard Gelber hat die komplexen Daten aufgearbeitet und entsprechend analysiert. Diese Gruppe ist weltweit führend, was statistische Analysen anbelangt. Dr. Meredith Regan, die dieser Gruppe angehört, stellte die IPCW-Resultate beim SABCS 2009 vor.

Welche aktuellen Resultate brachte die IPCW-Analyse?

Prof. Huober: Auch schon in der ITT-Analyse zeigte sich ein signifikanter Vorteil bezüglich des DFS mit Letrozol im Vergleich zur alleinigen Tamoxifen-Therapie über fünf Jahre. Das bestätigte nun die IPCW-Analyse. Im Gegensatz zur ITT-Analyse ergab sich zusätzlich ein signifikanter Gesamtüberlebensvorteil von 17 % zugunsten von Letrozol.² Die Autoren betonen, dass die IPCW-Analyse bei Studien mit selektivem Crossover die Therapieeffekte verlässlicher darstellt als die ITT-Analyse, und daher für „patient care“ relevanter ist.

Take-Home Message

- Beim Update der Resultate von BIG 1-98 lieferte die ITT-Analyse – wegen des selektiven Crossover – irreführende Daten. Denn die Evidenz aus Studien spricht für einen Benefit beim Switch von Tamoxifen auf Letrozol. Daher besitzen die ITT-Resultate keine Praxisrelevanz.
- Mit der IPCW-Analyse steht ein statistisches Modell zur Verfügung, das der Situation in BIG 1-98 gerecht wird.
- Die IPCW-Analyse liefert klare Evidenz; sie zeigt ein um 17 % verbessertes Gesamtüberleben zugunsten von Letrozol über fünf Jahre vs. Tamoxifen.²

IMPRESSUM

Idee und Konzeption:
 INTER MEDICAL, Grossepoststrasse 23,
 Postfach, 4002 Basel
 Information: Novartis Pharma (Schweiz) AG
 Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
 Redaktion: Dr. Renate Weber, Winfried Powollik
 Layout: Olivier Kilchherr, Patrik Brunner
 Produktion: Patrik Brunner
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages