

## 31. San Antonio Breast Cancer Symposium: Update der BIG 1-98-Studie

# Signifikanter Überlebensvorteil für Upfront Letrozol

**SAN ANTONIO – Als erster Aromatasehemmer erreicht Letrozol im Rahmen der fünfjährigen Upfront-Behandlung postmenopausaler Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem frühem Mammakarzinom einen Überlebensvorteil gegenüber der adjuvanten Behandlung mit Tamoxifen. Die aktuellen Langzeitergebnisse der BIG 1-98-Studie wurden am 31. San Antonio Breast Cancer Symposium vorgestellt. Sie basieren auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von über 70 Monaten und bescheinigen Letrozol eine gute Wirksamkeit über die Therapiedauer hinaus.**

Mit der BIG 1-98-Studie startete Ende der 90er Jahre eine der grössten onkologischen Studien weltweit. Es handelt sich um eine unabhängige, von der „International Breast Cancer Study Group“ (IBCSG) koordinierte, randomisierte Phase III-Studie zur adjuvanten endokrinen Therapie

postmenopausaler Patientinnen mit frühem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom. Insgesamt wurden 8010 Patientinnen auf vier Studienarme mit sechs Kohorten randomisiert (s. Abb. 1). Die sechs Kohorten ergeben sich aus der Historie der Studie (vgl. Kasten). Das Design der BIG 1-98-Studie ermöglicht sowohl den Vergleich der fünfjährigen Monotherapie mit Tamoxifen versus Letrozol (Arm A vs. Arm B) sowie den Vergleich der jeweiligen Monotherapie mit der sequenziellen Gabe beider Substanzen in unterschiedlicher Reihenfolge (Arm C bzw. D vs. Arm A bzw. B).

### Patientinnen profitieren von Upfront Letrozol

Die aktuellen Ergebnisse zum Vergleich der beiden Monotherapien (4 Kohorten: Arm A+B; n=4922) basieren auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von 76 Monaten und zeigen einen klaren Überlebensvorteil für die initial (Upfront) mit Letrozol behandelten Patientinnen versus Tamoxifen, erläuterte der internationale Studienleiter **Prof. Henning Mouridsen**, Kopenhagen, Dänemark (Abb. 2). Obwohl etwa ein Viertel der Tamoxifen-Patientinnen (25,2%) in den Letrozol-Arm wechselte, ergab die Intent-to-Treat (ITT)-Analyse eine Reduktion des Sterberisikos um 13% (HR=0,87; p=0,08) zugunsten der mit Letrozol behandelten Patientinnen. Werden die Cross-

over Patientinnen aus der Analyse herausgerechnet (zensierte Auswertung), zeigt sich erwartungsgemäss ein zusätzlicher Benefit für die mit Letrozol behandelten Patientinnen mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um signifikante 19% (HR=0,81; Abb. 2).<sup>1</sup>

### Frühe Fernmetastasen seltener

Der Überlebensvorteil unter Letrozol basiert auf der statistisch signifikanten Reduktion von Ereignissen, die das krankheitsfreie Überleben beeinträchtigen (DFS = krankheitsfreies Überleben: HR=0,88; p=0,03). Dazu zählen invasive Rezidive der ipsilateralen Brust, der Brustwand, der kontralateralen Brust sowie Fernmetastasen, aber auch nicht brustkrebspezifische Karzinome und Tod ohne vorheriges Rezidiv. Prognostisch entscheidend war insbesondere, dass unter Letrozol-Behandlung signifikant seltener Fernmetastasen auftraten (TDR = time to distant recurrence: HR=0,85; p=0,05). Erneut ergibt die zensierte Auswertung (ohne cross-over-Patientinnen) einen noch klareren Vorteil für die mit dem Aromatasehemmer Letrozol behandelten Patientinnen (siehe Abbildung 2).

### Keine Überlegenheit der Sequenz

Neben der Auswertung der beiden Monotherapiearme liegen erstmals Ergebnisse zu den Therapiearmen C

und D mit der sequenziellen Gabe von Tamoxifen gefolgt von Letrozol (TAM-LET) bzw. vice versa vor. Die sequentielle Therapieauswertung basiert auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von 71 Monaten. Beide Sequenzen waren der fünfjährigen Upfront-Behandlung mit Letrozol nicht überlegen. Nach im Median fünf Jahren waren in allen drei Therapiearmen (B, C, D) noch knapp 90% der Patientinnen krankheitsfrei (B: 87,9%; C: 86,2%; D: 87,8%). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Die Auswertung speziell der Brustkrebs-assoziierten Ereignisse ergab jedoch leichte Differenzen. Hier schneidet die Sequenz TAM-LET (Arm C) insbesondere bei den Patientinnen mit Lymphknotenbefall etwas schlechter ab als die fünfjährige Letrozol-Monotherapie. Mouridsen führte dies auf die höhere Fernmetastasierungsraten unter Tamoxifen in den ersten zwei Therapiejahren zurück.

### Fazit

Laut Prof. Mouridsen geben die Daten einen klaren Hinweis, postmenopausale Patientinnen mit frühem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom postoperativ Upfront über fünf Jahre mit Letrozol zu behandeln. Patientinnen mit geringem Rezidivrisiko, z. B. jene ohne Lymphknotenbefall könnten ggf. nach zwei Jahren auf Tamoxifen umgestellt werden.

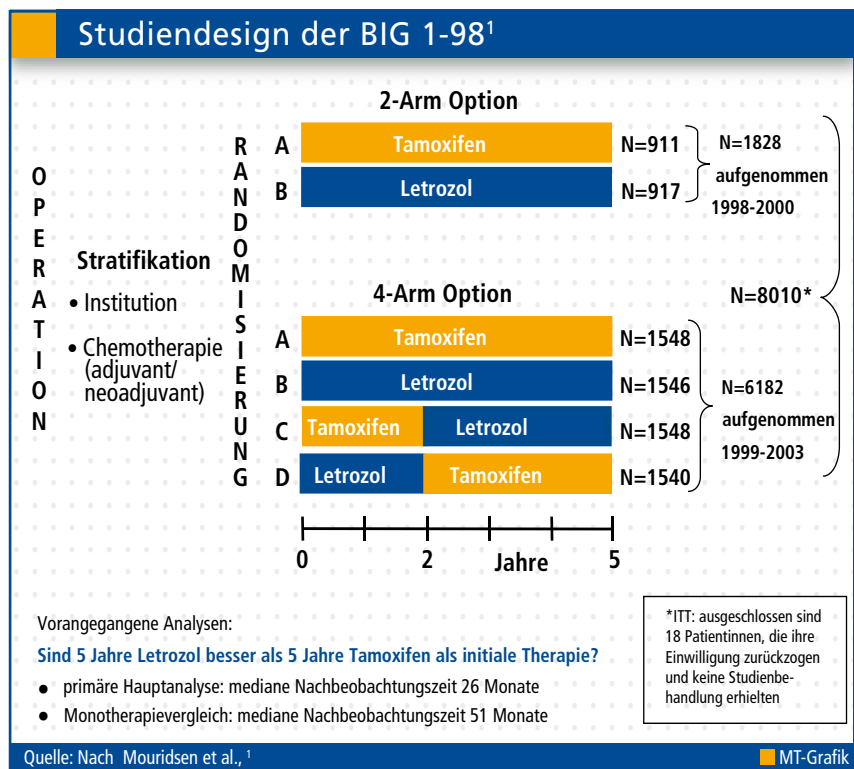


Abbildung 1

## BIG 1-98-Studie im historischen Rückblick

# Konsistente Ergebnisse im Therapieverlauf

**Schon in den vorangegangenen Auswertungen der BIG 1-98-Studie hatten sich Vorteile für die fünfjährige Upfront-Behandlung mit Letrozol versus Tamoxifen gezeigt. Der aktuelle Überlebensvorteil ist die Konsequenz der immer wieder dokumentierten Reduktion der frühen Fernmetastasen unter initialer Letrozol-Behandlung.**

Frühere Auswertungen bezogen sich jeweils auf den Vergleich der beiden Monotherapien Letrozol versus Tamoxifen (Arm A vs. B). Die Auswertung aus dem Jahr 2006 nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 51 Monaten basierte auf den Daten von insgesamt 4922 Patientinnen der Mono-

therapiearme (A + B).<sup>2</sup> Das Risiko der Fernmetastasierung konnte im Letrozol-Arm gegenüber Tamoxifen um 19% reduziert werden (HR=0,81; p=0,03).

Die Analyse bestätigte damit die primäre Hauptanalyse, die bereits nach 26 Monaten durchgeführt wurde. Für diese frühe Analyse waren die Daten aller sechs Studienkohorten bis einschliesslich des zweiten Therapiejahres analysiert worden. Innerhalb der ersten beiden Therapiejahre zeigte sich bereits eine signifikante Reduktion des Fernmetastasenrisikos um 27% (p=0,001) zugunsten der Behandlung mit dem Aromatasehemmer.<sup>3</sup> Auf der Basis dieser Daten entschied seinerzeit das die Studie begleitende unabhängige Datenmonitoring-Komitee, den Tamoxifen-Arm (Arm A)

vorübergehend zu entblinden und den Patientinnen einen Wechsel

in den Letrozol-Arm (Arm B) zu ermöglichen. Ein Viertel der Tam-

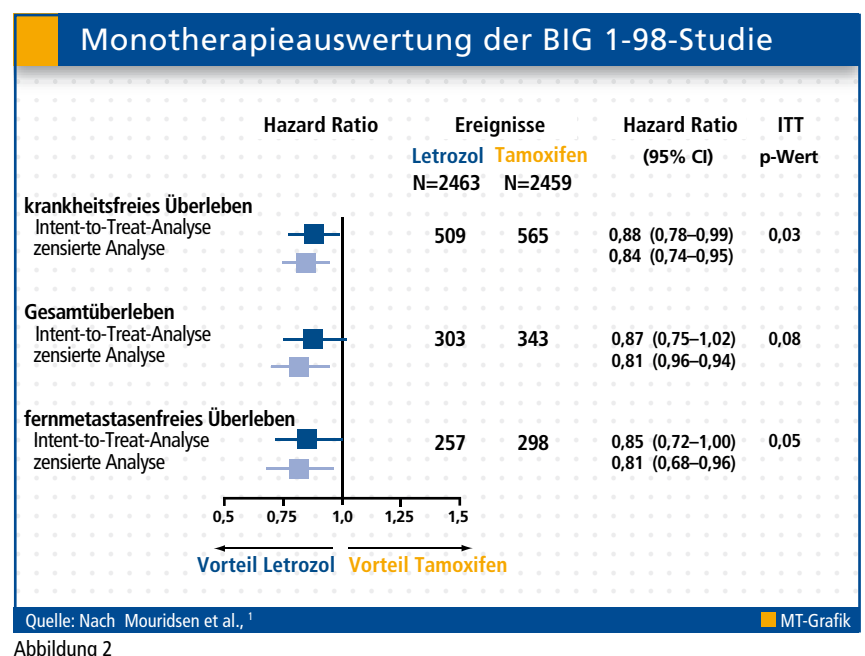


Abbildung 2

oxifen-Patientinnen (25,2%) entschied sich für diesen Wechsel. Die Studienarme B, C und D blieben dagegen verblindet. Die geringere Rate an Fernmetastasen hat sich jetzt in einem Überlebensvorteil zugunsten des Aromatasehemmers versus Tamoxifen niedergeschlagen. Ausserdem wurde erstmals der Vergleich der Letrozol-Monotherapie mit den beiden Sequenzen vorgestellt, welche der Monotherapie nicht überlegen sind.

### Referenzen:

- Mouridsen et al., Cancer Res 2009; 69 (suppl): (2); January 15, 2009; SABCS 2008; December 10-14, 2008; abstract 13 and oral presentation december 11, 2008
- Coates et al., JCO 2007; 25: 486–492
- Thürlimann et al., NEJM 2005; 353: 2747–2757

**Femara®** 2,5 mg, **Filmtabletten** Wirkstoff: Letrozol. **Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält: Arzneilich wirksamer Bestandteil: 2,5 mg Letrozol; sonstige Bestandteile: Hochdisperses Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke, Poly(0-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Hypromellose, Macrogol 8000, Talkum, Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat (E172). **Anwendungsgebiete:** Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem primärem Mammakarzinom. Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antioöstrogenen behandelt wurden. Bei Patientinnen mit hormonrezeptornegativem Brustkrebs ist die Wirksamkeit nicht belegt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile. Prämenopausaler Hormonstatus, Schwangerschaft, Stillzeit. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig (≥10%): Arthralgie, Schweißausbrüche, Hitzewallungen, Müdigkeit inkl. Schwächegefühl. Häufig (≥1% ≤10%): Appetitlosigkeit, erhöhter Appetit, Hypercholesterinämie, Depression, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Diarrhö, Alopezie, Hautausschlag, Myalgie, Knochenschmerzen, Osteoporose, Knochenfrakturen, Unwohlsein, periphere Ödeme, Gewichtszunahme. Gelegentlich (≥0,1% ≤1%): Harnwegsinfektionen, Tumorschmerzen (nicht zutreffend in der adjuvanten und erweiterten adjuvanten Therapie), Leukopenie, generalisierte Ödeme, Angststörungen einschl. Nervosität, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Gedächtnisstörungen, Empfindungsstörungen einschl. Parästhesie und Hypästhesie, Geschmacksstörungen, zerebrovaskulärer Insult, Katarakt, Augenreizung, verschwommenes Sehen, Herzklopfen, Tachykardie, Thrombophlebitis einschl. oberflächlicher und tiefer Thrombophlebitis, Blutdruckanstieg, ischämische kardiale Ereignisse, Atemnot, abdominale Schmerzen, Stomatitis, Mundtrockenheit, Anstieg der Leberenzyme, Pruritus, trockene Haut, Urtikaria, Arthritis, häufige Miktion, Vaginalblutung, Ausfluss, trockene Vagina, Brustschmerzen, Fieber, trockene Schleimhäute, Durstgefühl, Gewichtsverlust. **Selten** (<0,01% ≤0,1%): Lungenembolie, arterielle Thrombose, Hirninfarkt. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. Weitere Angaben siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Darreichungsformen und Packungsgrößen:** 30 Filmtabletten (N1); 100 Filmtabletten (N3).

### IMPRESSUM

**Idee und Konzeption:** INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel  
**Information:** Novartis Pharma Schweiz AG  
**Objektleitung:** Dr. med. Christine Mücke  
**Redaktion:** Dr. med. Pohlmann, Winfried Powollik  
**Layout:** Manuela Fuchs  
**Produktion:** Patrik Brunner  
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

MT\_08/2009