

Letrozol (Femara®)

Hintergrund

- Nichtsteroidaler Aromatasehemmer der dritten Generation.
- Hemmt bei postmenopausalen Frauen hochselektiv die Umwandlung von Androstendion in Estron und von Testosteron in 17 β -Estradiol.
- Auch bei niedrigster Dosierung des Aromatasehemmers bewegt sich die Östrogensuppression im Bereich von 80 bis 90 Prozent gegenüber dem Ausgangswert.

Zulassungen

- Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit primärem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom.
- Erweiterte adjuvante Therapie (EAT) des primären Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach abgeschlossener fünfjähriger Tamoxifen-Therapie und einer Therapiepause von bis zu sieben Jahren.
- First-Line-Therapie des fortgeschrittenen Hormonrezeptor-positiven 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 Antiöstrogenen behandelt wurden.

Daten der BIG 1-98 Studie

Studienziel

Bewertung der adjuvanten Therapie bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom im Frühstadium:

- Vergleich der fünfjährigen Monotherapie von Letrozol versus Tamoxifen.
- Vergleich der Monotherapie mit Letrozol oder Tamoxifen versus der Sequenztherapie (Letrozol gefolgt von Tamoxifen und umgekehrt).

Studiendesign

Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte klinische Phase-III-Studie:

- Geleitet von der unabhängigen Breast International Group (BIG) und koordiniert von der International Breast Cancer Study Group (IBCSG, www.ibcsg.org).
- Teilnahme von 8.010 Patientinnen aus 27 Ländern.

Auswertung der Monotherapie-Arme nach im Median 76 Monaten (2008)^{1:2}

- Die Daten weisen darauf hin, dass die Upfront-Therapie unter Letrozol gegenüber Tamoxifen das Mortalitätsrisiko um 13% verringert ($p=0,08$; $HR=0,87$; 95% KI: 0,75-1,02), obwohl die Patientinnen berücksichtigt werden, die im Jahr 2005 nach Entblindung des Tamoxifen-Arms auf Letrozol wechselten (25,2%).
- Letrozol verringert das Mortalitätsrisiko um signifikante 19% ($HR=0,81$; 95% KI: 0,69-0,94) in der Analyse ohne Cross-over, d.h. die Daten der gewechselten Patientinnen wurden ab dem Zeitpunkt des Substanzwechsels nicht mehr berücksichtigt.
- Signifikanter Langzeit-Vorteil unter Letrozol gegenüber Tamoxifen über das Therapieende hinaus:
 - um 12% in der Reduktion von Ereignissen, die das krankheitsfreie Überleben beeinflussen ($p=0,03$; $HR=0,88$; 95% KI: 0,78-0,99), das sind:
 - invasives Rezidiv der ipsilateralen Brust, der Brustwand, regional und distant,
 - invasives Rezidiv der kontralateralen Brust,
 - ein zweites, nicht brustkrebsbedingtes Karzinom,
 - Tod ohne vorheriges Rezidiv.
 - um 15% in der Reduktion des Fernmetastasenrisikos ($p=0,05$; $HR=0,85$; 95% KI: 0,72-1,00).

Auswertung der Monotherapie-Arme nach im Median 26 Monaten (2006)³

- Primäre Hauptanalyse nach im Median 26 Monaten zeigt Vorteile von Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen.
- Signifikant längeres krankheitsfreies Überleben von 19% ($p=0,003$; $HR 0,81$) in der Letrozolgruppe im Vergleich zur Tamoxifenbehandlung.
- Letrozol verringert signifikant das Auftreten von Fernmetastasen um 27% ($p=0,0012$) gegenüber Tamoxifen.
- Hochrisiko-Patientinnen (z.B. nodalpositiv oder vorbehandelt mit Chemotherapie) profitieren besonders von einer adjuvanten Letrozol-Therapie.

¹ Mouridsen H, SABCS 2008 (oral presentation), Letrozole Monotherapy vs. Tamoxifen Monotherapy or vs. Letrozole in Sequence with Tamoxifen for Postmenopausal Women with Endocrine-Responsive Early Breast Cancer (BIG 1-98/IBCSG 18-98).

² Thürlimann B, St. Gallen Oncology Conferences 2009 (oral presentation), "BIG 1-98: Where do we stand?" (BIG 1-98/IBCSG 18-98).

³ Thürlimann B et al., N Engl J Med. 2005;353:2747-2757.