
EVALUATION OF PREDICTIVE FACTORS REGARDING THE EFFECTIVITY OF AROMATASE INHIBITOR
THERAPY (PREFACE)

OFFENE, PROSPEKTIVE, MULTIZENTRISCHE PHASE IV STUDIE ZUR UNTERSUCHUNG DES
EINFLUSSES VON PHARMAKOGENETISCHEN MARKERN AUF DIE WIRKSAMKEIT UND
NEBENWIRKUNGSRATE BEI POSTMENOPAUSALEN, STEROIDHORMONREZEPTORPOSITIVEN
MAMMAKARZINOMPATIENTINNEN, DIE MIT LETROZOL BEHANDELT WERDEN

DATUM: 02.12.2024
STUDIEN-ID: AGO TRAFO-001
EUDRACT: 2008-004874-42

Sponsor	Institut für Frauengesundheit GmbH Universitätsstraße 21-23, 91054 Erlangen, Germany Tel: +49 (0) 9131 85 36167 Fax: +49 (0) 9131 91 89 8650 E-Mail: preface@ifg-erlangen.de
Leiter der klinischen Prüfung gem. §40 AMG:	Prof. Dr. Peter A. Fasching Frauenklinik Universitätsklinikum Erlangen Universitätsstraße 21-23 91054 Erlangen, Deutschland Tel.: +49 (0)9131 8533508 Fax: +49 (0)9131 8533938 Email: peter.fasching@uk-erlangen.de
Authors	Prof. Dr. Peter A. Fasching, PD Dr. Lothar Häberle, PD Dr. Matthias Rübner, Dr. Sabrina Uhrig, Dr. Anna-Katharin Theuser, Dr. Patrik Pöschke, Dr. Chloë Goossens
Version of Report:	1.0
Previous Reports	None
Protocol Version for this Report	Trafo-001 Version 4 vom 25.03.2010
Prüfpräparat	Femara® (Letrozol)
Indikation	Adjuvante Therapie des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms
Studiendesign	Prospektive, offene, einarmige klinische Prüfung
Phase	IV
Einschluss des 1. Patienten	26.02.2009
Einschluss der letzten Patientin	04.01.2011
Datum des Studienendes	04.01.2016

Die klinische Prüfung wurde gemäß der guten klinischen Praxis nach to ICH E6 (GCP) durchgeführt.

Synopsis

Sponsor	Institut für Frauengesundheit GmbH		
Handelsname des Prüfpräparates	Femara®		
Wirkstoffname des Prüfpräparates	Letrozol		
Titel der klinischen Prüfung	Offene, prospektive, multizentrische Phase IV Studie zur Untersuchung des Einflusses von pharmakogenetischen Markern auf die Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate bei postmenopausalen, steroidhormonrezeptorpositiven Mammakarzinompatientinnen, die mit Letrozol behandelt werden (TRAFO-001)		
Phase	Phase IV		
Leiter der klinischen Prüfung gem. §40 AMG	Prof. Dr. Peter A. Fasching Frauenklinik Universitätsklinikum Erlangen Universitätsstraße 21-23 91054 Erlangen, Deutschland Tel.: +49 (0)9131 8533508 Fax: +49 (0)9131 8533938 Email: peter.fasching@uk-erlangen.de		
Prüfer	Dr. Christian Löhberg/ Prof. Dr. Peter A. Fasching Prof. Dr. Eva-Maria Grischke Prof. Dr. Thomas Steck PD Dr. Oliver Hoffmann PD Dr. Hans-Christian Kolberg Prof. Dr. Uwe Köhler Prof. Dr. Marc Sütterlin Prof. Dr. Christoph Thomssen Dr. Hermann Wiebringhaus Dr. Doris Augustin Dr. Andrea Stefek Prof. Dr. Reinhard Hackenberg Dr. Clemens Liebrich Dr. Thomas Noesselt Dr. Benjamin Schnappauf Dr. Park-Simon Tjoung-Won Dr. Bernhard Martin Prof. Dr. Ricardo Felberbaum Dr. Petra Krabisch Dr. Uwe Rhein Dr. Elmar Stickeler	Prof. Dr. Wolfgang Janni Dr. Grischa Theodor Wachsmann Dr. Ina Seidenspinner Dr. Lutz Jacobasch Dr. Christoph Uleer Dr. Heike Schieder Dr. Stefan Paepke Dr. Dagmar Guth Prof. Dr. Christoph Anthuber Dr. Anke Pollmanns Dr. Oliver Steinkohl Dipl.-med. Axel Paulenz Gabriele Feisel-Schwickardi Dr. Thomas Hamm Dr. Miriam Montenarh Prof. Dr. Hans-Joachim Strittmatter Dr. Christoph Mundhenke Dr. Oliver Tomé PD Dr. Ertan Kubilay Dr. Klaus Greven Prof. Dr. Arthur Wischnik	Dr. Tomas Zeiser Dr. Daniela Rezek Prof. Dr. Michael Friedrich Dr. Joke Tio Dr. Gabriele Kaltenecker Dr. Gregor Czarnecki Dr. Frank Schmolling Dr. Horst Ostertag Dr. Frank Beldermann Dr. Susanne Mayer Dipl.-med Klaus Apel Dr. Ingo Schwaner Dr. Brigitte Königs-El-Amrawy Dr. Claudia Annette Hänle Dr. Paul Gerhard Fischer Dr. Ingo Bauerfeind Prof. Dr. Christian Jackisch Prof. Dr. Thomas Beck Prof. Dr. Sherko Kümmel Dr. Gabriele Doering Prof. Dr. Richard Berger Prof. Dr. Jürgen Hücke

Dr. Jürgen Terhaag	Dr. Markus Becker	Dr. Barbara Schlesinger
Dr. Kristina Lübbe	Dr. Sascha Vietoris	Prof. Dr. Christoph Salat
Dr. Volker Heyl	Prof. Volkmar Müller	Dr. Kilian Nolte
Dr. Alexander Fridmann	Dr. Kersten Deutschmann	Dr. Claus-Christoph Steffens
Dr. Anja Graf	Dr. Bern Christensen	Dr. Guido Süttmann
Dr. Johanna Klein	Dr. Andrea Hocke	Dr. Stefan Schütz
PD Dr. Stefan Rimbach	Dr. Bernhard Baier	Prof. Michael Butterwege
Dr. Tomas Dewitz	Dr. Gerold Baake	Prof. Ivo Meinhold-Heerlein
Prof. Dr. Volker Hanf	Dr. Katrin Sawitzki	Dr. Bettina Conrad
Prof. Dr. Scholz Heinz	Donat Romann	Dr. Susanne Maria Feidicker
Prof. Dr. Wolfgang Wiest	PD Dr. Christina Bechtner	Prof. Dr. Christoph Lindner
Dr. Dirk Bauerschlag	Dr. Norbert Golz	Prof. Dr. Helmut Lindner
Dr. Winfried Munz	Dr. Hans Werner Tessen	Dr. Inga Schmund
Prof. Dr. Cosima Brucker	Dr. Steffi Busch	Mücella Türker
Dr. Anna-Elisabeth Balwnaz	Dr. Carsten Oberhoff	Sigrid Raupp
Dr. Angelika Lösse	Dr. Sylvine Freese	Dr. Tobias Hesse
Dr. Ingolf Junghasz-Böss	Dr. Barbara Gerstenberger	Dr. Cornelia Liedtke
Dr. Robert Landthaler	Dr. Christopher Wolf	Prof. Dr. Wolfgang Simon
Dr. Dieter Steinfeld-Birg	PD Dr. Cornelia Höß	Dr. Andreas Köhler
PD Dr. Nikos Fersis	Dr. Jörg-Uwe Deuker	Prof. Hans Tesch
Dr. Hermann Zoche	Dr. Brigitte Rack	Dr. Ulrich Groh
Dipl. med. Gunnar Fischer	Dr. Ursula Vehling-Kaiser	Prof. Matthias Kalder
Dr. Thomas Göhler	Prof. Dr. Volker Pelzer	Dr. Groschek
Dr. Michael Berghorn	Dr. Friedrich Overkamp	Dr. Gabi Stalzer
Dr. Sabine Siebold	Dr. Iris Schader	Dr. Gerd Raudies
Dr. Oliver Kurt-Georg Goette	Dr. Alexandra Bender	Dr. Thomas Fietz
Dr. Barbara Richter	Dr. Andreas Kohls	Dr. Eberhard Müller
Dr. Anne-Sophie Vesper	Prof. Dr. Carlos Villena	Dr. Britta Seifert
Dr. Margarita Achnoula	Dr. Stefanie Noerding	Dr. Maria Dietrich
Dr. David Ignatius Tenckoff	Dr. Claudia Schuhmacher	Dr. Bernd Stubert
Dr. Anja Tuczek	Dr. Dirk-Toralf Baerens	Dr. Gerhard Bartzke
Dr. Barbara Krause-Bergmann	Dr. Peter Jungberg	Dr. Andreas Ammon
Dr. Bernhard Heinrich	Dr. Florian Schütz	Dr. Thomas Kunz
Dr. Heiko Graf	Dr. Matthias Geberth	Dr. Theodor Dinkelacker
Dr. Andrea Grafe	Dr. Kathrin Heßland	Dr. Susanne Briest
Dr. Kunibert Latos	Dr. Martin Deeken	PD Dr. Markus Hahn
Dipl. med. Wolfgang Kühn	Dr. Gühlis Durmus	Prof. Michael Bauer
Dr. Brigit Ruhmland	MD Douraid Mouarrawy	Dr. Tanja Haunzenberger
Prof. Dr. Ulrich Karck	Dr. Dorothe Düpont	Dr. Wolfgang Oettler
Astrid Sabine Schlosser	Dr. Ute Marie Mattner	Dr. Albert Roßmann
Dr. Johannes Bettscheider	Dr. Michael Wagner	Dr. Sabine Lemster
Prof. Dr. Uwe-Jochen Göhring	Dr. Elke Faust	Dr. Hans-Jürgen Hurtz
Prof. Dr. Thosten Kühn	Dr. Mahdi Rezai	Dr. Cordula Müller
Prof. Dr. Michael Weigel	Dr. Richard Wojdat	Prof. Peter Jakob Albert
Dr. Stefan Buchholz	Dr. Volker Schulz	Dr. Mechthild Rey
Dr. Frank Ruhland	Dr. Anastasia Fleuster	Dr. Nicole Klutinus
Prof. Manfred Kusche	Dr. Dietmar Seeger	Dr. Yvonne Fauster
Dr. Annette Bittrich	Prof. Dr. Thomas Schwenzer	Dr. Abdallah Abdallah
Dr. Fariba Khandan	Nicole Haeusler	Prof. Dr. Stefan Niesert
	Prof. Dr. Peter Dall	Prof. Gerald Hoffmann
	Dr. Wolfgang Braun	Dr. Uta Fenske

		Dr. Daniela Dieterle Dr. Frederik Marmé Dr. Martina Beltz Dr. Burkhard Otremba	Dr. Wolfgang Meinerz Dr. Lelia Eveline Bauer Prof. Dr. Andreas Schuck
Prüfstellen	Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik	St. Marien-Hospital Lünen, Frauenklinik	Onkologische Schwerpunktpraxis Kurfürstendamm, Berlin
	Universitätsklinikum Tübingen, Frauenklinik	Klinikum Memmingen, Frauenklinik	Hermann-Josef-Krankenhaus, Klinik für Gynäkologie und familienorientierte Geburtshilfe, Erkelenz
	Klinikum Passau, Gynäkologie	Marienhospital Euskirchen, Frauenklinik	Klinikum Ludwigsburg, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
	Universitätsklinikum Essen, Gynäkologie	Gemeinschaftspraxis Dres. Tessen und Bethge, Goslar	Oberschwaben Klinik gGmbH St. Elisabeth, Frauenklinik, Ravensburg
	Marienhospital Bottrop, Gynäkologie	Onkologische Schwerpunktpraxis, Mühlhausen	Klinikum Landshut gGmbH, Frauenklinik, Landshut
	Klinikum St. Georg, Frauenklinik, Leipzig	Katholische Kliniken Essen-Nord, Frauenklinik	Sana Klinikum Offenbach, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
	Universitätsklinikum Mannheim, Frauenklinik	DRK Krankenhaus Luckenwalde, Frauenklinik	Klinikum Rosenheim, Gynäkologie und Geburtshilfe
	Universitätsklinikum Halle, Poliklinik für Gynäkologie	Robert-Koch-Krankenhaus Gehrden, Frauenklinik	Klinikum Essen-Mitte, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
	St. Barbara Klinik Hamm Heessen GmbH, Gynäkologie	Medizinisches Zentrum Ulm	Onkologische Praxis Dr. med. Doering, Bremen
	Klinikum Deggendorf, Abteilung für Senologie	Kreisklinik Ebersberg GmbH, Frauenklinik	Marienhaus Klinikum St. Elisabeth, Neuwied
	Johanniter Krankenhaus Genthin Stendal GmbH, Gynäkologie	Vinzenzkrankenhaus Hannover, Frauenklinik	Bethesda Krankenhaus Wuppertal, Gynäkologie und Geburtshilfe
	SLK-Klinikum Heilbronn GmbH, Gynäkologie	Klinikum der Universität München-Innenstadt, Frauenklinik	Marienhaus Klinikum im Kreis Ahrweiler, Gynäkologie und Geburtshilfe, Bad Neuenahr-Ahrweiler
	Klinikum der Stadt Wolfsburg, Frauenklinik	Internistische Gemeinschaftspraxis Dres. Vehling Kaiser, Greif, Landshut	Hämato-Onkologische Gemeinschaftspraxis Pr. Salat/ Dr. Stötze, München
	Sanaklinikum Hameln-Pyrmont, Frauenklinik	St. Marienhospital Bonn, Frauenklinik	Gynäkologische Gemeinschaftspraxis Dres.
	Universitätsklinikum Frankfurt, Frauenklinik	Oncologianova GmbH, Recklinghausen	
	Klinikum der Medizinischen Hochschule Hannover, Frauenklinik	Gynäkologisch-onkologische Praxis Prof. Dr. Lück, Hannover	
	Klinikum Landkries Tuttlingen, Gynäkologie	Asklepios Klinik Lich, Gynäkologie/ Geburtshilfe	
	Klinikum Kempten-Oberallgäu, Gynäkologie		

Klinikum Chemnitz GmbH, Gynäkologie	Evangelisches Krankenhaus Ludwigsfelde-Teltow GmbH	Baumann/ Lange/ Nolte, Uetze
SRH-Zentralklinikum Suhl GmbH, Gynäkologie	Klinikum Mittelbaden GmbH, Baden-Baden	MVZ Klinik Dr. Hancken, Onkologie und Hämatologie, Stade
Albert-Ludwig Universitätsklinikum Freiburg, Frauenklinik	Klinikum Nordstadt, Frauenklinik, Hannover	Praxis Dr. med. Guido Süttmann, Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe, Wunstorf
Kreiskrankenhaus Eggenfelden Asklepios GmbH	St. Elisabeth Krankenhaus, Köln	
Diakonissenkrankenhaus Henriettenstiftung Kirchrode, Frauenklinik	Frauenarztpraxis Baerens, Ilsede	Onkologische Schwerpunktpraxis Bremerhaven
Asklepios Paulinenklinik Wiesbaden, Abteilung für Senologie und gynäkologische Onkologie	Praxis Dr. med. Jungberg, Chemnitz	St. Josef Stift Bremen, gynäkologische Abteilung, Bremen
Universitätsklinikum Köln, Frauenklinik	Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe	Frauenklinik des Universitätsklinikum Giessen- Marburg, Gießen
Kreiskrankenhaus Ehingen, Frauenklinik	Gynäko-Onkologische Schwerpunktpraxis Mannheim, Dr. Geberth	Diakoniekrankenhaus Bremen, Frauenklinik
Klinikum Landsberg, Gynäkologische- geburtshilfliche Abteilung	DRK Krankenhaus Sömmerda, Frauenklinik	Diakonie-Klinikum Hamburg gGmbH, Frauenklinik im Krankenhaus Elim
Klinikum Konstanz, Frauenklinik	Knappschafts Krankenhaus Püttlingen, Frauenklinik	Klinikum Ingolstadt GmbH, Institut für Strahlentherapie und radiologische Onkologie
Kreiskrankenhaus Gifhorn, Frauenklinik	Reims-Muss Kliniken Winnenden, Frauenklinik	Klinikum Ingolstadt GmbH, Institut für Strahlentherapie und radiologische Onkologie
Städtisches Klinikum Fürth, Frauenklinik	Klinikum Bremerhaven- Reinkenheide, Frauenklinik	Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum Neubrandenburg, Frauenklinik
Klinikum Neumarkt, Frauenklinik	Klinikum Lippe GmbH, Frauenklinik, Lemgo	Krankenhaus Dören gGmbH, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Dören
St. Vincenz und Elisabeth Hospital Mainz, Frauenklinik	Praxisklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Hamburg	Diakonissenkrankenhaus Karlsruhe Rüppurr, Frauenklinik-Brustzentrum, Karlsruhe
Universitätsklinikum Aachen, Frauenklinik	Städtische Kliniken Esslingen a.N., Frauenklinik	
St. Josefsklinik Offenburg, Gynäkologie	Leopoldina Krankenhaus der Stadt Schweinfurt, Frauenklinik	Diakoniekrankenhaus Rotenburg (Wümme) gGmbH, Klinik für Frauenheilkunde und gynäkologische Onkologie, Rotenburg/ Wümme
Klinikum Nürnberg Nord, Frauenklinik	Caritas-Krankenhaus St. Josef, Frauenklinik, Regensburg	
Marien-Hospital Schwerte, Gynäkologie	g.SUND, Gynäkologie Kompetenzzentrum Stralsund	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Lübeck
	Marienhospital Aachen, Frauenklinik	

St. Agnes-Hospital Bocholt, Frauenklinik	Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie, Erfurt	Robert-Bosch-Krankenhaus, Gynäkologie und Geburtshilfe/ Brustzentrum, Stuttgart
Universitätsklinikum des Saarlandes, Gynäkologie, Homburg/ Saar	Agaplesion-Markus Krankenhaus Frankfurt, Brustzentrum	Facharztpraxis für Hämatologie und Onkologie, Langen
Kreiskliniken Günzburg-Krumbach, Frauenklinik	Universitätsklinikum Ulm, Frauenklinik	CHOP GmbH Onkologische Gemeinschaftspraxis am Bethanienkrankenhaus Frankfurt am Main, Wiesbaden
Praxis Dr. med. Dieter Steinfeld Birg, Augsburg	Klinikum Sindelfingen-Böblingen, Kliniken Böblingen, Frauenklinik	Hochwaldkrankenhaus Bad Nauheim, Gynäkologie
Klinikum Bayreuth, Frauenklinik	Klinikum Friedrichshafen, Frauenklinik	Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Gynäkologie, Gynäkologische Endokrinologie und Onkologie
Klinikum Coburg, Frauenklinik	Onkologische Schwerpunktpraxis Dr. Jacobasch, Dresden	Gesellschaft für Studienmanagement Maintz/ Groschek GbR, Würselen
Krankenhaus Landkreis Mittweida, Gynäkologie	Praxisgemeinschaft Papcke/ Uleer, Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Hildesheim	Kreiskrankenhaus Sigmaringen, Brustzentrum
Praxis Dr. med. Thomas Göhler, Dresden	Onkologische Praxis im Krankenhaus Buchholz, Buchholz	Krankenhaus Bietigheim, Klinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Bietigheim-Bissingen
Allgemeines Krankenhaus Celle, Gynäkologie	Klinikum rechts der Isar, Frauenklinik der TU München	Schwerpunktpraxis für Hämatologie, Onkologie und Magen-Darm Diagnostik, Singen
Evangelisches Bethesda Krankenhaus Duisburg, Gynäkologie	Gynäkoonkologische Schwerpunktpraxis Dr. Dagmar Guth, Plauen	Marienkrankenhaus St. Wendel, Gynäkologie und Geburtshilfe, Wendel
Klinikum Saarbrücken, Gynäkologie	Klinikum Starnberg, Frauenklinik	Klinikum Izehoe, Gynäkologie
Elblandkliniken Meißen-Radebeul, Gynäkologie	Evangelisches Krankenhaus Oberhausen	Klinikum Fichtelgebirge gGmbH, Marktrechwitz
Universitätsklinikum Düsseldorf, Frauenklinik	Klinikum Dritter Orden, Frauenklinik, München	Helios Klinik Schkeuditz, Frauenklinik
Malteser Krankenhaus St. Anna, Frauenklinik	Klinikum Ernst von Bergmann, Frauenklinik, Potsdam	Helios Klinik Rottweil GmbH, Frauenklinik
Evangelisches Krankenhaus Bergisch Gladbach, Frauenklinik	Klinikum Kassel, Frauenklinik	Onkologische Schwerpunktpraxis Dres. Mayer/ Ammon, Göttingen
Paracelsus-Krankenhaus Ruit, Gynäkologie	Krankenhaus Siloah, Frauenklinik, Pforzheim	
Brustklinik Sankt-Franziskus-Hospital Münster, Gynäkologie	Kreiskliniken Esslingen, Brustzentrum Nürtingen-Ruit, Klinik Nürtingen	
Gemeinschaftspraxis Dres. med Brudler, Heinrich, Bangerter, Augsburg		
Klinikum Meinigen, Gynäkologie		

Südhart-Krankenhaus Nordhausen, Frauenklinik	Luisenkrankenhaus, Düsseldorf	Westküstenklinikum Heide
St. Katharinen Hospital Unna, Gynäkologie	Mathilden-Hospital Herford, Frauenklinik	Helfensteinklinik Geislingen, Abteilung Gynäkologie, Geislingen
Onkologische Schwerpunktpraxis Dipl. Med. Wolfgang Kühn, Berlin	Praxis Frauenärzte Prüner Gang, Kiel	Universitätsklinikum Leipzig, Brustzentrum
Gynäkologische Arztpraxis Dr. med. B. Ruhmland, Berlin	St. Antonius-Hospital, Frauenklinik, Eschweiler	Facharzt für Innere Medizin Hämatolog. U. Intern. Onkologie, Ansbach
Krankenhaus Bad Cannstadt, Gynäkologie	St. Marienhospital Vechta, Frauenklinik	Evangelisches Diakoniekrankenhaus, Zentrum für Brusterkrankungen Südbaden, Freiburg
Klinikum Obergöltzsch Rodewisch, Frauenklinik	Städtisches Klinikum Dortmund	
DRK Krankenhaus Saarlouis, Gynäkologie	Städtisches Klinikum Brandenburg GmbH	Klinikum St. Marien, Frauenklinik, Amberg
Evangelische Kliniken Johanniter. Und Waldkrankenhaus, Bonn, Gynäkologie	Städtisches Klinikum Lüneburg, Frauenklinik	Asklepios Klinik, Frauenklinik, Bad Tölz
Kloster Paradiese, MVZ Soest	Zollernalb Klinikum gGmbH Standort Albstadt	Kliniken Nordoberpflanz, Brustzentrum, Weiden
St. Elisabeth-Klinik Saarlouis – Marienhaus Klinikum, Gynäkologie	Klinikum Kaufbeuren-Ostallgäu, Frauenklinik	Kreiskrankenhaus Stadthagen, Brustzentrum
Kreiskrankenhaus Schondorf, Gynäkologie	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg, Studienzentrale Gynäkologie und Onkologie	Gemeinschaftspraxis und Tagesklinik, Halle/ Saale
Universitätsklinikum Kiel, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe	Klinikum Bamberg, Frauenklinik	Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus, Gynäkologie und Geburtshilfe, Speyer
St. Vincentius Kliniken Karlsruhe, Gynäkologie	Onkologische Praxis Oldenburg/ Delmenhorst, Oldenburg	Klinikum Heidenheim, Klinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum Leverkusen, Frauenklinik	Paracelsus Klinik Henstedt-Ulzburg, Abteilung Gynäkologie	St. Elisabeth Krankenhaus Dorsten, Gynäkologie
Frauenarztpraxis Dr. Greven, Hannover	Marien-Hospital Wesel, Frauenklinik	Klinikum Pforzheim, Gynäkologie
Klinikum Augsburg, Frauenklinik	Helios Klinikum Krefeld Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	Krankenhaus Freudenstadt, Frauenklinik
Praxis Dr. med. Markus Becker, Augsburg	Universitätsklinikum Münster, Frauenklinik	Ev. Kliniken Gelsenkirchen, Brustzentrum
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim, Frauenklinik	Klinikum Karlsruhe gGmbH, Frauenklinik	Elisabeth Krankenhaus, Essen
		St. Josefs-Hospital, Frauenklinik, Wiesbaden

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Gynäkologie	Karolinen-Hospital-Hüsten, Frauenklinik, Arnsberg	Sana Kliniken Ostholstein, Eutin
Praxis Frau Dr. med Kersten Deutschmann, Dresden	Knappschafts Krankenhaus, Frauenklinik, Dortmund	St. Vincenz Krankenhaus Paderborn
Ruppiner Kliniken GmbH, Gynäkologie	Evangelisch-Lutherische Diakonissenanstalt Flensburg, Frauenklinik	Krankenhaus Weinheim, Brustzentrum
Universitätsklinikum Bonn, Gynäkologie	Karl-Olga-Krankenhaus gGmbH, Zertifiziertes interdisziplinäres Brustzentrum, Stuttgart	Praxis für Strahlentherapie Ingolstadt Prof. Dr. A. Schuck, Ingolstadt
Klinikum Dachau, Frauenklinik		
Onkologische Praxis Pinneberg	Klinik am Eichert, Frauenklinik/ Gynäkologie, Göppingen	
Evangelisches Krankenhaus Wesel, Frauenklinik	Frauenarztpraxis Dres. Med. Klaus Apel und Carolin Kolpin, Erfurt	

Veröffentlichungen Nabieva N, Häberle L, Brucker SY, Janni W, Volz B, Loehberg CR, Hartkopf AD, Walter CB, Baake G, Fridman A, Malter W, Wuerstlein R, Harbeck N, Hoffmann O, Kuemmel S, Martin B, Thomssen C, Graf H, Wolf C, Lux MP, Bayer CM, Rauh C, Hack CC, Almstedt K, Gass P, Heindl F, Brodkorb T, Lindner C, Kolberg HC, Krabisch P, Weigel M, Steinfeld-Birg D, Kohls A, Brucker C, Schulz V, Fischer G, Pelzer V, Rack B, Beckmann MW, Fehm T, Rody A, Maass N, Hein A, Fasching PA. Preexisting musculoskeletal burden and its development under letrozole treatment in early breast cancer patients. *Int J Cancer*. 2019 Oct 15;145(8):2114-2121. doi: 10.1002/ijc.32294. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30901076.

Wunderle M, Pretscher J, Brucker SY, Volz B, Hartmann A, Fiessler C, Hein A, Häberle L, Jud SM, Lux MP, Janni W, Loehberg CR, Hartkopf AD, Walter CB, Baake G, Fridman A, Malter W, Wuerstlein R, Harbeck N, Hoffmann O, Kümmel S, Martin B, Thomssen C, Graf H, Wolf C, Bayer CM, Hack CC, Almstedt K, Gass P, Heindl F, Brodkorb TF, Nabieva N, Lindner C, Kolberg HC, Krabisch P, Weigel M, Steinfeld-Birg D, Kohls A, Brucker C, Schulz V, Fischer G, Pelzer V, Wallwiener D, Rack B, Fehm T, Rody A, Maass N, Beckmann MW, Fasching PA, Rauh C. Association between breast cancer risk factors and molecular type in postmenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Apr;174(2):453-461. doi: 10.1007/s10549-018-05115-6. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30603996.

Hack CC, Häberle L, Brucker SY, Janni W, Volz B, Loehberg CR, Hartkopf AD, Walter CB, Baake G, Fridman A, Malter W, Wuerstlein R, Harbeck N, Hoffmann O, Kuemmel S, Martin B, Thomssen C, Graf H, Wolf C, Lux MP, Bayer CM, Rauh C, Almstedt K, Gass P, Heindl F, Brodkorb T, Willer L, Lindner C, Kolberg HC, Krabisch P, Weigel M, Steinfeld-Birg D, Kohls A, Brucker C, Schulz V, Fischer G, Pelzer V, Rack B, Beckmann MW, Fehm T, Rody A, Maass N, Hein A, Fasching

PA, Nabieva N. Complementary and alternative medicine and musculoskeletal pain in the first year of adjuvant aromatase inhibitor treatment in early breast cancer patients. Breast. 2020 Apr;50:11-18. doi: 10.1016/j.breast.2019.12.017. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31958661; PMCID: PMC7377331.

Ingle JN, Cairns J, Suman VJ, Shepherd LE, Fasching PA, Hoskin TL, Singh RJ, Desta Z, Kalari KR, Ellis MJ, Goss PE, Chen BE, Volz B, Barman P, Carlson EE, Haddad T, Goetz MP, Goodnature B, Cuellar ME, Walters MA, Correia C, Kaufmann SH, Weinshilboum RW, Wang L. Anastrozole has an association between degree of estrogen suppression and outcomes in early breast cancer and is a ligand for estrogen receptor α . Clin Cancer Res. 2020 Jun 15; 26(12): 2986–2996. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32098767

Hack CC, Maass N, Aktas B, Kümmel S, Thomssen C, Wolf C, Kolberg H-C, Brucker C, Janni W, Dall P, Schneeweiss A, Marme F, Ruebner M, Theuser A-K, Hofmann NM, Böhm S, Almstedt K, Kellner S, Gass P, Sütterlin MW, Lück H-J, Schmatloch S, Kalder M, Uleer C, Juhasz-Böss I, Hanf V, Jackisch C, Müller V, Rack B, Belleville E, Wallwiener D, Rody A, Rauh C, Bayer CM, Uhrig A, Goossens C, Huebner H, Brucker SY, Häberle L, Fehm TN, Hein A, Fasching PA. Long-term Follow-up and Safety of Patients after an Upfront Therapy with Letrozole for Early Breast Cancer in Routine Clinical Care - The PreFace Study. Geburtshilfe Frauenheilk. 2024 Feb 8;84(2):185-195. doi: 10.1055/a-2238-3153. eCollection 2024 Feb. PMID: 38344045

Fasching PA, Hack CC, Nabieva N, Maass N, Aktas B, Kümmel S, Thomssen C, Wolf C, Kolberg H-C, Brucker C, Jannia W, Dall P, Schneeweiss A, Marme F, Sütterlin MW, Ruebner M, Theuser A-K, Kellner S, Hofmann NM, Böhm S, Almstedt K, Lück H-J, Schmatloch S, Kalder M, Uleer C, Jurhasz-Böss I, Hanf V, Jackisch C, Müller V, Rack B, Belleville E, Wallweinder D, Rody A, Rauh C, Bayer CM, Uhrig S, Goossens C, Huebner H, Brucker SY, Hein A, Fehm TN, Häberle L. Prognostic impact of selection criteria of current adjuvant endocrine therapy trials NATALEE and monarchE in postmenopausal HRpos/HER2neg breast cancer patients treated with upfront letrozole. Eur J Cancer. 2024 Sept; 209: 114239 doi: 10.1016/j.ejca.2024.114239

Studiendauer	Einschluss des 1. Patienten:	26.02.2009
	Einschluss der letzten Patientin:	04.01.2011
	Studienende:	04.01.2016
Primäres Studienziel	Untersuchung des Rückfallfreien Überlebens (DFS) in Abhängigkeit von Keimbahngenotypen von Genen, die am Östrogenmechanismus beteiligt sind.	
Sekundäre Studienziele	(O_01)	Untersuchung des Rückfallfreien Überlebens in Abhängigkeit von Prognosefaktoren bestimmt aus formalinfixiertem, paraffineingebettetem Tumormaterial

	<p>(O_02) Untersuchung des Gesamtüberlebens (OS) in Abhängigkeit von Keimbahngenotypen von Genen, die am Östrogenmetabolismus beteiligt sind.</p> <p>(O_03) Untersuchung des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von Prognosefaktoren bestimmt aus formalinfixiertem, paraffineingebettetem Tumormaterial</p> <p>(O_04) Untersuchung der Lebensqualität in Abhängigkeit von Keimbahngenotypen von Genen, die am Östrogenmechanismus beteiligt sind</p> <p>(O_05) Erfassung des Nebenwirkungsprofils von Letrozol</p> <p>(O_06) Untersuchung der Kosten einer Therapie mit Letrozol</p> <p>(O_07) Untersuchung der Kosten des Therapiemanagements von Nebenwirkungen, die unter Letrozol auftreten.</p>
Translationale Studienziele	<p><u>Subprotokoll A</u></p> <p>In diesem wissenschaftlichen Begleitprogramm der Pharmakoökonomie soll eine detaillierte Erfassung der Nebenwirkungen unter einer Letrozoltherapie und der damit verbundenen Kosten stattfinden, um eine spezifische pharmakoökonomische Kostenkalkulation einer Therapie mit Letrozol durchzuführen.</p> <p><u>Subprotokoll B</u></p> <p>In diesem weiteren wissenschaftlichen Begleitprogramm geht es um die Identifikation von Risikofaktoren für das Auftreten eines hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms. In diesem Subprotokoll sollen genetische Veränderungen von Patientinnen mit Mammakarzinom mit Frauen, die nicht an einem Mammakarzinom erkrankt sind, verglichen werden. Durch einen Vergleich mit einem Kontrollkollektiv sollen Veränderungen der Keimbahn und zirkulierender Tumor-DNA identifiziert werden, die bei hormonrezeptorpositiven Mammakarzinompatientinnen häufiger oder seltener vorkommen als bei einem gesunden Vergleichskollektiv, über welches die Studienleiter verfügen.</p>
Methodik	<p>Die PreFace-Studie (TRAFO-001) war eine offene, einarmige, multizentrische Phase IV Studie zur adjuvanten Behandlung von postmenopausalen, hormonrezeptorpositiven Mammakarzinompatientinnen, die eine der Zulassung entsprechende Indikation für eine fünfjährige, adjuvante Therapie mit Letrozol hatten.</p> <p>An insgesamt 220 Prüfstellen wurden 3297 Patientinnen in die klinische Prüfung eingeschlossen. Alle Patientinnen erhielten Letrozol 2,5 mg täglich zur oralen Einnahme über 5 Jahre zur adjuvanten Behandlung des steroidhormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms entsprechend der Zulassung dieses Medikaments. Von den Patientinnen wurde vor Beginn der Therapie sowie 6 Monate und 12 Monate nach Beginn der Therapie, eine Blutprobe gewonnen, um u.a. Keimbahn-DNA und Serum zu gewinnen. Die Therapie wurde bis zum regulären Therapieende nach 5 Jahren oder bis zum Auftreten inakzeptabler unerwünschter Arzneimittelwirkungen, der</p>

	Rücknahme der Einwilligung oder dem (Wieder-)Auftreten eines Karzinoms verabreicht.	
Anzahl der Patienten	Geplante Patientenzahl:	3500 Patienten
	Anzahl eingeschlossener Patienten:	3529 Patienten
	Anzahl ausgewerteter Patienten:	3297 Patienten (Full Analysis Set) 2979 Patienten (Genetic Analysis Set)
Einschlusskriterien	Für den Einschluss wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patientinnen ≥ 18 Jahren 2. Histologisch nachgewiesenes steroidhormonrezeptorpositives Mammakarzinom 3. Kein Nachweis von Metastasen 4. Patientin muss postmenopausal sein 5. Postmenopausal definiert als eines der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> - Alter über 55 Jahren - Alter ≤ 55 Jahre, aber keine spontane Regelblutung seit mehr als 12 Monaten, deren Ausbleiben nicht durch eine alleinige Hysterektomie ohne Oophorektomie bedingt ist. - Alter ≤ 55 Jahre und postmenopausale Gonadotropinwerte (Luteinisierendes Hormon und Follikel stimulierendes Hormon >40 IU/L, oder nach Definition des lokalen Labors) - Beidseitige Oophorektomie 6. ECOG Performance Status von 0, 1 oder 2. 7. Patientinnen sollten fähig sein, regelmäßig an den Studienuntersuchungen und an der Nachsorge teilzunehmen. 8. Unterschriebene Einverständniserklärung 	
Ausschlusskriterien	Für den Einschluss wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patientinnen, die keine Indikation oder eine bekannte Überempfindlichkeit für eine Behandlung mit einem Aromatasehemmer in der adjuvanten Situation haben. 2. Vorliegen von Fernmetastasen 3. Vorherige antihormonelle Therapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung des Mammakarzinoms 4. Andere schwere Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Frühere Krebserkrankung mit einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 5 Jahren (ausgenommen carcinoma in situ der Cervix und nicht-melanomatöses Karzinom der Haut). - Herzinsuffizienz $> \text{NYHA II}$ oder instabile Angina pectoris, unkontrollierte arterielle Hypertension oder unkontrollierte Arrhythmien mit hohem Risiko - Vorbestehende signifikante neurologische oder psychiatrische Erkrankungen wie Psychosen, Demenz oder 	

	<p>Epilepsie, die das Verständnis der Studie und das Einverständnis beeinträchtigen würden</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestehende, unkontrollierte Infektion - Frisches Magenulkus - Instabiler Diabetes mellitus
	<p>5. Zeitgleiche Behandlung mit anderen experimentellen Medikamenten oder einer anderen Krebstherapie außer Trastuzumab beim HER2/neu positiven Mammakarzinom.</p>
	<p>6. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit nicht zugelassener Prüfsubstanz, die einen antihormonellen Wirkmechanismus hat (innerhalb von 30 Tagen vor Einschluss in die Studie)</p>
	<p>7. Bekannte Hypersensitivitätsreaktion gegen eine der Prüfsubstanzen oder einen der Begleitstoffe.</p>
	<p>8. Kontraindikation gegen Letrozol.</p>
	<p>9. Männliche Patienten</p>
Prüfpräparat, Dosierung und Art der Verabreichung	<p>Femara® (Letrozol)</p> <p>Einzeldosis: 2,5 mg, oral</p> <p>Tagesdosis: 2,5 mg, oral</p>
Behandlungsdauer	<p>Antihormonelle Therapie mit Femara® bzw. Letrozol für 5 Jahre oder bis zum Auftreten inakzeptabler unerwünschter Arzneimittelwirkungen, der Rücknahme der Einwilligung oder dem (Wieder-)Auftreten eines Karzinoms.</p>
Vergleichspräparat	<p>n/a</p>
Kriterien zur Wirksamkeitsanalyse	<p>Die Analyse der Wirksamkeit wurde im Full Analysis Set durchgeführt, das alle Patientinnen einschließt, die in die klinische Prüfung eingeschlossen wurden, die Therapie mit Letrozol begonnen haben und für die mindestens eine Visite während der Letrozoltherapie (Nachbeobachtung) dokumentiert wurde.</p> <p>Das Genetic Analysis Set schließt alle Patientinnen ein, die in die klinische Prüfung eingeschlossen wurden und für die mindestens eine Visite während der Letrozoltherapie (Nachbeobachtung) dokumentiert wurde und eine genetische Untersuchung erfolgreich durchgeführt wurde.</p>
Kriterien zur Sicherheitsanalyse	<p>Die Analyse der Sicherheit wurde im Full Analysis Set durchgeführt, das alle Patientinnen einschließt, die in die klinische Prüfung eingeschlossen wurden, die Therapie mit Letrozol begonnen haben und für die mindestens eine Visite während der Letrozoltherapie (Nachbeobachtung) dokumentiert wurde.</p> <p>Für die Analysen ist bei dieser einarmigen Studie die Auswertungspopulation sowohl für die Sicherheits- und die Wirksamkeitsanalyse dieselbe. Dies begründet sich darin, dass für Patientinnen ohne eine Nachbeobachtung weder Sicherheitsdaten vorliegen können noch eine Überlebensanalyse möglich ist.</p>

Statistische Methoden

Um Einflüsse von pharmakogenetischen Markern auf die Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate bei postmenopausalen, steroidhormonrezeptorpositiven Mammakarzinompatientinnen, die mit Letrozol behandelt wurden zu evaluieren, sollten die Assoziationen von 1.000.000 Genotypen mit dem primären Endpunkt rezidivfreies Überleben untersucht werden. Dies entsprach einer genomweiten Assoziationsanalyse mit einem SNP-Chip z.B. Version 6.0 der Firma Affymetrix, der 1 Mio. solcher Single Nucleotid Polymorphismen (SNPs) testen kann.

Die Rekrutierungsphase betrug 24 Monate und die Follow-up-Phase 60 Monate.

Die Wahl der Fallzahl beruhte auf den Kalkulationen der statistischen Power für verschiedene Szenarien, die von unterschiedlichen Rückfallraten und unterschiedlichen minor allele frequencies (MAF) und verschiedenen Odds Ratios (OR) pro Allel in beiden Patientinnengruppen (Rückfall vs. kein Rückfall) ausgingen. Die Power-Analysen wurden für den Trend-Test nach Cochran-Armitage durchgeführt, mit den Patientinnen mit und ohne Rückfall für jeden der ca. 1.000.000 SNPs verglichen wurden. Weitere Annahmen, beispielsweise bezüglich der Variabilität, mussten nicht getroffen werden.

Um eine genomweite Signifikanz von $\alpha=0,05$ zu erreichen, wurde ein p -Wert kleiner als $5 \cdot 10^{-08}$ gefordert, der durch eine Bonferroni Adjustierung von $0,05/1.000.000$ zustande kommt. Dabei handelte es sich um ein Signifikanzniveau, was international anerkannt ist für genomweite Assoziationsstudien ([1](#)).

Untenstehende Tabelle gibt die statistische Power für eine Fallzahl von 3500 Patientinnen, einer Rückfallrate von 12 % ([2](#)) und einer drop out Rate von 10% an.

Odds Ratio	Minor Allele Frequency	Power	Odds Ratio	Minor Allele Frequency	Power
1,25	0,05	0	1,5	0,05	0,004
1,25	0,1	0,002	1,5	0,1	0,055
1,25	0,15	0,012	1,5	0,15	0,212
1,25	0,2	0,053	1,5	0,2	0,442
1,25	0,25	0,146	1,5	0,25	0,656
1,25	0,3	0,291	1,5	0,3	0,804
1,75	0,05	0,044	2	0,05	0,188
1,75	0,1	0,323	2	0,1	0,703
1,75	0,15	0,663	2	0,15	0,931
1,75	0,2	0,863	2	0,2	0,985
1,75	0,25	0,947	2	0,25	0,996
1,75	0,3	0,978	2	0,3	0,999

Wie man erkennen kann, erreichte man mit einer Fallzahl von 3500 geplanten Patientinnen eine statistische Power von über 80% (also Fehler 2. Art $\beta=0,2$)

bei einer OR pro Allel von 1,5 und zwischen einer MAF von 25% und 30%, während diese Power bei einer OR von 1,75 schon bei einer MAF zwischen 20 und 25% erreicht wird. Bei einer OR von 2 können Unterschiede der Genotypen schon bei einer MAF zwischen 10 und 15% erkannt werden. Kleinere Effekte sehen die Studienleiter als klinisch für nicht relevant an, so dass eine Fallzahl von 3500 angestrebt wurde. Auch werden Allelfrequenzen unter 10% als nicht häufig genug angesehen, um eine klinische Relevanz zu haben. Aus Untersuchungen von 240 Individuen weiß man, dass eine Allelfrequenz von >10% von ca. 20% aller SNPs erreicht wird (www.hapmap.org).

Das krankheits- oder rückfallfreie Überleben wurde definiert als die Zeit vom Beginn der Letrozol-Einnahme bis zum Auftreten eines Ereignisses (Fernmetastase, Lokalrezidiv oder Tod) oder bis zum letzten bekannten Datum ohne Ereignis. Es wurde links-trunkiert für den Zeitpunkt des Studieneinschlusses, falls dieser nach Therapiebeginn war und rechtszensiert bezüglich des Studienendes. Die gleiche Verfahrensweise wurde auch für die Betrachtung des Gesamtüberlebens gewählt. Überlebensraten einschließlich 95%-Konfidenzintervall wurden mit der Kaplan-Meier Methode berechnet.

**Wirksamkeits-
ergebnisse**

Die PreFace war eine Phase IV Studie, für Patientinnen mit einer primären adjuvanten, antihormonellen Therapie mit Letrozol 2,5 mg für 5 Jahre. Die Studie registrierte in den Jahren 2009 und 2010 insgesamt 3529 Patientinnen in 220 Prüfstellen in ganz Deutschland. In die Wirksamkeitsanalyse wurden 3297 Patientinnen eingeschlossen (Full Analysis Set). Weiterführende genetische Analysen wurden für 2979 Patientinnen durchgeführt (Genetic Analysis Set)

Primärer Endpunkt war das rückfallfreie Überleben. Weiterer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Das krankheits- oder rückfallfreie Überleben wurde definiert als die Zeit vom Beginn der Letrozol-Einnahme bis zu einem Krankheitsereignis. Insgesamt traten 416 Ereignisse bei 320 Patientinnen auf. Es gab 141 Todesfälle im Beobachtungszeitraum.

Das krankheitsfreie Überleben nach 2 Jahren betrug 96% (95%CI 0,95-0,97) und nach 5 Jahren 88% (95%CI 0,88-0,90). Die Überlebensrate nach 2 Jahren für das Gesamtüberleben betrug 99% (95%CI 0,98-0,99) und 95% (95%CI 0,94-0,96) nach 5 Jahren.

In Bezug auf das krankheitsfreie Überleben zeigte sich ein deutlicher Einfluss von Nodalstatus, Tumorgröße, Grading, sowie vorherigen Therapien. Patientinnen mit einem positiven Nodalstatus hatten ein 5-Jahres krankheitsfreies Überleben von 83% (95%CI 0,81-0,86) während Patientinnen mit einem negativen Nodalstatus ein 5-Jahres krankheitsfreies Überleben von 92% (95%CI 0,90-0,93) hatten. In Bezug auf die Tumorgröße variierte das 5-Jahres rückfallfreie Überleben von 74% für Patientinnen (95%CI 0,61-0,89) mit einem pT4 Tumor bis zu 92% (95%CI 0,91-0,94) für Patientinnen mit einem

pT1 Tumor zum Zeitpunkt der Operation. Auch das Grading hatte einen starken Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben mit einer 5-Jahres krankheitsfreien Überlebensrate von 84% (95%CI 0,80-0,87) für Patientinnen mit einem G3-Tumor und 94% (95%CI 0,92-0,96) für Patientinnen mit einem G1-Tumor. Therapienaive Patientinnen hatten eine 5-Jahres krankheitsfreien Überlebensrate von 91% (95%CI 0,90-0,92) im Gegensatz zu Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie mit einer 5-Jahres krankheitsfreien Überlebensrate von 80% (95%CI 0,75-0,85). In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich ebenfalls ein Einfluss von Nodalstatus, Tumorgroße und Grading. Patientinnen mit einem positiven Nodalstatus hatten ein 5-Jahres Überleben von 91% (95%CI 0,89-0,93) im Gegensatz zu Patientinnen ohne positive Lymphknoten, die ein 5-Jahres-Überleben von 97% (95%CI 0,96-0,98) aufwiesen. In Bezug auf die Tumorgroße variierte das 5-Jahres Überleben von 97% (95%CI 0,97-0,98) bei Patientinnen mit einem pT1 Tumor zum Zeitpunkt der Operation bis zu 84% (95%CI 0,73-0,97) bei Patientinnen mit pT4. Während bei G1-Karzinomen die 5-Jahres-Überlebensrate bei 98% (95% CI 0,96-0,99) lag, war sie bei Patientinnen mit G3-Karzinomen bei 93% (95% CI 0,90-0,95). Dagegen hatten weder Alter noch BMI, Östrogenrezeptorstatus, Progesteronrezeptor-Status, HER2-Rezeptorstatus oder Tumorhistologie einen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben.

Eine genomweite Assoziationsanalyse identifizierte einen korrelierenden SNP mit dem krankheitsfreien Überleben, welcher keinem Gen oder keiner Genregion zugeordnet werden konnte. Im Rahmen der durchgeführten Analysen konnten jedoch fünf assoziierte SNPs identifiziert werden, die einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Der am stärksten assoziierte SNP befand sich im *RQCD1*-Gen, welches in Brustkrebsproben und Zelllinien hochreguliert ist und eine Rolle als Aktivator des EGFR/PI3K/Akt-Signalwegs spielt (3, 4). Drei der fünf korrelierenden SNPs befanden sich auf Chromosom 2, entweder im *USP37*-Gen oder in dessen Genregion. *USP37* steuert verschiedene Aspekte der Onkogenese. In Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs ist *USP37* hochreguliert und mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (5, 6). In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass *USP37* eine essentielle Rolle bei der Östrogen-Signaltransduktion spielt (7). Die USP37-ER α -Achse stellt dabei ein potenzielles Ziel für die Behandlung von Brustkrebs dar.

Sicherheits- ergebnisse

Insgesamt traten 7720 AEs bei 2362 Patientinnen auf. Die häufigsten AEs waren dabei Gelenkschmerzen, die bei 956 (29,0%) Patientinnen auftraten gefolgt von Hitzewallungen (602 Patientinnen, 18,3%), Knochenschmerzen (392 Patientinnen, 11,9%) und Fatigue (342 Patientinnen, 10,4%). Alle beobachteten Nebenwirkungen entsprachen in Art und Häufigkeit den bekannten Informationen aus der Fachinformation von Femara (Stand Juli 2014). Schwerwiegenden Nebenwirkungen (SAEs) traten in 548 Fällen bei 398 Patientinnen auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren

kardiale Ischämien/ Infarkte oder thrombotische Ereignisse, die jeweils bei 4 Patientinnen (0,1%) festgestellt wurden. Bei beiden handelt es sich um bekannte Nebenwirkungen entsprechend der Referenzinformationen (Fachinformation Femara Stand Juli 2014).

Es wurden insgesamt 141 Todesfälle beobachtet. 28 dieser Todesfälle traten im Rahmen eines SAEs auf. In keinem Fall ließ sich der Tod auf die Therapie mit Letrozol zurückführen.

Da es sich bei der PreFace um eine Phase IV-Studie handelt und Letrozol im Rahmen der Zulassung verabreicht wurde, liegt die gültige Fachinformation (Stand Juli 2014) der Bewertung der Unbedenklichkeit als Referenzinformation zu Grunde. Zusammenfassend konnte in der Studie kein Abweichen von den bekannten Unbedenklichkeitsdaten auf der Referenzinformation festgestellt werden. Das Nutzen-Risiko-Profil der Studie war im gesamten Verlauf als positiv anzusehen.

Schlussfolgerung

In der PreFace-Studie konnte für Letrozol in Bezug auf den primären Endpunkt des krankheitsfreien Überlebens mit einer DFS-Rate von 96% (95%CI 0,95-0,97) nach 2 Jahren sowie auf den sekundären Endpunkt des Gesamtüberlebens mit einer OS-Rate von 99% (95% CI 0,98-0,99) nach 2 Jahren eine vergleichbare Wirksamkeit wie in der BIG 1-98-Studie gezeigt werden. Bei Patientinnen, die mit Letrozol behandelt werden, konnten fünf SNPs identifiziert werden, die mit dem Gesamtüberleben korrelieren. Insbesondere zwei Gene (RQCD1 und USP37) könnten als Biomarker in Frage kommen, da bekannt ist, dass diese Gene bei Brustkrebs eine Rolle spielen.

Alle in der klinischen Prüfung beobachteten AEs entsprachen den zu erwartenden Nebenwirkungen gemäß der gültigen Fachinformation von Femara. Die Verträglichkeit wurde im Rahmen der Studie als akzeptabel bewertet. Das Nutzen-Risiko-Profil war im gesamten Studienverlauf positiv.

Datum des Berichts 02 December 2024

Änderungen bezüglich der Durchführung der klinischen Prüfung oder der Auswertung

Protokollamendments

Im Amendment 1, genehmigt am 07. Oktober 2009 mit dem zu diesem Zeitpunkt dann gültigem Protokoll in Version 3 vom 07. September 2009 wurde die geplante Patientenzahl von 1000 auf 3500 Patienten erhöht, der Rekrutierungszeitraum bis Ende Juni 2010 verlängert sowie die Anzahl der teilnehmenden Prüfstellen auf 220 erhöht.

Im Amendment 2, genehmigt am 20. April 2010 mit dem bis zum Abschluss der Studie dann gültigem Protokoll in Version 4 vom 25. März 2010 wurde erneut der Rekrutierungszeitraum bis Ende September 2010 verlängert. Darüber hinaus wurden die Ein- und Ausschlusskriterien an die gültige Fachinformation von Femara® angepasst. Darüber hinaus wurde die Rekrutierung bereits nach Abschluss der operativen Therapie anstelle von nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie ermöglicht, um die klinische Routine besser darzustellen. Weiterhin wurde die Anzahl der Monitoring-Besuche pro Prüfstelle angepasst nach örtlichen Gegebenheiten und Anzahl der Patientinnen.

Änderungen der geplanten Auswertungen

In Übereinstimmung mit dem SAP wurden diesen Abschlussbericht folgende Studienziele nicht berücksichtigt: **O_01, O_03, O_04, O_06, O_07**. Diese werden separat ausgewertet. Explorative Studienziele werden nicht Teil des Abschlussberichtes sein, sondern ebenfalls in einer separaten Auswertung betrachtet.

Alle Analysen wurden in Übereinstimmung mit dem SAP durchgeführt.