

# Aromatshämmande läkemedel vid behandling av postmenopausala kvinnor med tidig ER-positiv bröstcancer

SBU ALERT-RAPPORT NR 2014-02 • 2014-03-04 • WWW.SBU.SE/ALERT



## Sammanfattning och slutsatser

I Sverige opereras varje år mer än 8 000 kvinnor pga bröstcancer, varav cirka 5 800 är kvinnor som har passerat klimakteriet (postmenopausala). I den postmenopausala patientgruppen har cirka 85 procent en ER-positiv (östrogenreceptorpositiv) tumör som är radikalt opererad utan kliniska tecken till fjärrspridning. Efter kirurgi ges tilläggsbehandling med hormonella läkemedel till minst 90 procent av dessa kvinnor (cirka 4 400) med syfte att minska risken för återfall och för tidig död. Eftersom tumörcellerna i de flesta fall är beroende av östrogen för att kunna dela sig kan antiöstrogena läkemedel minska risken för återfall och förbättra långtidsöverlevnaden. Sedan 1980-talet fram tills för cirka tio år sedan var tamoxifen (TAM) förstahandsläkemedlet vid behandling av ER-positiv bröstcancer. Aromatshämmande läkemedel (AI) har nu sedan flera år också använts i detta syfte, men långtidsdata som bekräftar överlevnadsvinst och som beskriver risken för långtidsbiverkningar har varit tillgängliga först de sista åren.

År 2005 utgav SBU en Alert-rapport om aromatshämmande läkemedel vid bröstcancer ([www.sbu.se/200503](http://www.sbu.se/200503)). Rapporten konkluderade att aromatshämmande läkemedel (letrozol, anastrozol och exemestan) som förstahandsbehandling vid avancerad bröstcancer har visats förlänga tiden till dess att sjukdomen progredierar jämfört med TAM (Evidensstyrka 1) och att adjuvant behandling (tilläggsbehandling) med AI minskar risken för återfall jämfört med TAM, baserat på studier med uppföljning upp till cirka fem år (Evidensstyrka 1). Dock saknades vetenskaplig dokumentation om effekterna på längre sikt beträffande överlevnad och biverkningar. Det fanns begränsad kunskap om kostnadseffektiviteten.

Denna rapport utvärderar effekterna av AI som adjuvant behandling vid olika behandlingsstrategier vid tidig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor, där tumören avlägsnats kirurgiskt (och där kliniska tecken på fjärrmetastaser inte finns), avseende sjukdomsfri och total överlevnad vid fem års uppföljning eller mer. Därutöver redovisas biverkningar vid behandling med AI i form av död utan återfall, cancer i livmodern, blodproppar samt biverkningar från hjärtats och hjärnans kärl. Dessutom rapporteras hälsorelaterad livskvalitet, kognitiva biverkningar och prediktiva värden av biomarkörer.

### Slutsatser

- ▶ AI som monoterapi eller sekvensterapi förlänger den sjukdomsfria överlevnaden (Disease Free Survival, DFS) jämfört med TAM. Även förlängd behandling med AI efter fem års behandling med TAM förlänger den sjukdomsfria överlevnaden jämfört med placebo.
- ▶ AI som monoterapi ökar även den totala överlevnaden (Overall Survival, OS), dock kan man inte avgöra om det finns kliniskt betydelsefulla skillnader i total överlevnad vid sekvensterapi eller förlängd behandling.
- ▶ Behandling med AI ökar frakturens risk jämfört med TAM, men minskar risken för livmodercancer och blodproppar i venerna jämfört med TAM.
- ▶ Inga väsentliga skillnader kan påvisas mellan AI och TAM avseende biverkningar som drabbar blodkärlen i hjärt- och kärlsystemet, hjärnan eller död utan återfall.
- ▶ Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniska betydelsefulla skillnader mellan behandling med AI jämfört med TAM när det gäller effekten på kognitiva funktioner (tanke och minnesfunktioner).
- ▶ Inga väsentliga skillnader har kunnat påvisas i hälsorelaterad livskvalitet mellan AI och TAM.
- ▶ Förekomst av östrogenreceptorer (ER) i tumören har behandlingsprediktivt värde för effekt av hormonell terapi med såväl TAM som AI, men inte för prediktion av effekten av AI jämfört med TAM. Förekomst av progesteronreceptorer (PgR), proliferationsmarkörer eller överuttryck av HER2 har inte påvisat något behandlingsprediktivt värde vid behandling med AI jämfört med TAM.
- ▶ Redan före utgången av patenttiderna hade behandling med AI med stor sannolikhet en kost-

nad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) under 430 000 kronor, oavsett om de användes som monoterapi, sekvensterapi eller förlängd terapi. Eftersom priset för AI numera är väsentligt lägre innebär det att kostnaden per QALY för behandling med AI har minskat betydligt och att behandling med AI med stor sannolikhet är kostnadseffektivt.

### Etiska aspekter

Bröstcancer är en allvarlig sjukdom som utan behandling är dödlig. Dödligheten i sjukdomen har minskat genom åren på grund av tidig diagnostik och modern systemisk tilläggsbehandling, t ex hormonell terapi. Hormonell behandling med AI är idag ett etablerat behandlingsval vid postmenopausal östrogenkänslig bröstcancer på grund av dess dokumenterade effekt på sjukdomsfri överlevnad.

Biverkningsprofilen är gynnsam hos de flesta patienter vid behandling med AI, men ungefär en tredjedel av patienterna drabbas av symtomgivande biverkningar och negativ inverkan på livskvaliteten som kan medföra svårigheter att fullfölja behandlingen [36]. Den negativa inverkan på patientupplevd livskvalitet är lika stor vid behandling med TAM som vid behandling med AI, men biverkningsprofilen är olika mellan preparaten. Risk för kognitiva biverkningar har diskuterats i samband med endokrin behandling, vilket även gäller behandling med AI men kunskapsunderlaget är bristfälligt, vilket försvårar tolkningen av data och gör det svårt att ge adekvat information till patienten. Den låga följsamheten vid all

hormonell behandling understryker att alla patienter som rekommenderas denna behandling bör få adekvat information om de vanligaste biverkningarna och patientupplevd livskvalitet före start av behandling för att patienten ska kunna göra ett informerat ställningstagande till behandlingsförslaget. Det ställer krav på att alla forskrivare är väl informerade om bieffekter vid hormonell terapi och att dessa diskuteras med patienten. Den negativa inverkan på livskvaliteten vid hormonell terapi är vanligast under det första behandlingsåret och försvinner oftast efter utsatt behandling. Det är därför även värdefullt att få möjlighet till en snar uppföljande vårdkontakt som kan ge råd om symtomlindring av biverkningar och eventuellt göra ett terapibyte.

Sammanfattningsvis finns inte några identifierade stora etiska problem vid adjuvant behandling med AI. Det är en behandling som har stor sannolikhet av kostnadseffektivitet och måttliga biverkningar som dock kan medföra att patienten inte fullföljer avsedd behandling. Uppföljning efter insättande av AI för symtomkontroll av biverkningar bör ske på ett enhetligt sätt för alla patienter för att följsamheten till behandlingen ska bli högre än den rapporteras vara i nuläget. Därmed kan effekten av läkemedlet förväntas bli ännu bättre.

### Ekonomiska aspekter

Byte till exemestan efter två till tre års behandling med tamoxifen är med stor sannolikhet kostnadseffektivt jämfört med att fortsätta med tamoxifen vid en betalningsvilja per QALY på minst 300 000 kronor. När det gäller anastrozol och letrozol är dessa med mycket stor sannolikhet kostnadseffektiva behandlingar, oavsett betalningsviljan för en QALY.

LÄS HELA RAPPORTEN PÅ [WWW.SBU.SE/201402](http://WWW.SBU.SE/201402).

SBU:S METOD BESKRIVS PÅ [WWW.SBU.SE/METODBOK](http://WWW.SBU.SE/METODBOK).

KONTAKTPERSON: MARIANNE HEIBERT ARNLIND (REGISTRATOR@SBU.SE)

### Projektgrupp

- **Johan Ahlgren**, överläkare, docent i onkologi, verksamhetschef Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset Örebro
- **Lisa Rydén**, överläkare, docent i kirurgi, Kirurgkliniken Lund, Skånes universitetssjukhus
- **Marianne Heibert Arnlind**, projektledare, SBU
- **Malin Höistad**, biträdande projektledare, SBU
- Övriga medverkande från SBU: Emelie Heintz, hälsoekonom, Therese Kedebring, projekt-

administratör, Anders Norlund, hälsoekonom, Hanna Olofsson, informationsspecialist, Sally Saad, informationsspecialist, Sigurd Vitols, medicinsk sakkunnig.

### Granskare

- **Carl Blomkvist**, överläkare, professor, Uppsala universitet/Helsingfors universitetssjukhus
- **Per Karlsson**, docent, överläkare, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg.

# Aromatshämmande läkemedel vid behandling av postmenopausala kvinnor med tidig ER-positiv bröstcancer

## Problembeskrivning

År 2005 utgav SBU en Alert-rapport angående aromatshämmande läkemedel vid bröstcancer ([www.sbu.se/200503](http://www.sbu.se/200503)). Rapporten konkluderade att aromatshämmande (letrozol, anastrozol och exemestan) som förstahandsbehandling vid avancerad bröstcancer har visats förlänga tiden till dess att sjukdomen progredierar jämfört med TAM (Evidensstyrka 1) och att adjuvant behandling med AI minskar risken för återfall jämfört med TAM baserat på studier med uppföljning upp till cirka fem år (Evidensstyrka 1). Dock saknades vetenskaplig dokumentation om effekterna på längre sikt beträffande överlevnad och biverkningar. Det fanns begränsad kunskap om kostnadseffektiviteten. Kostnaden för AI har efter rapporten minskat pga patentutgångar.

Denna rapport utvärderar effekterna av AI som adjuvant behandling (tilläggsbehandling) med olika behandlingsstrategier vid tidig bröstcancer, där tumören avlägsnats kirurgiskt (och där kliniska tecken till fjärrmetastaser inte finns), avseende sjukdomsfri och total överlevnad vid fem års uppföljning eller mer. Därutöver redovisas biverkningar vid behandling med AI i form av död utan återfall, endometriecancer, frakturer, tromboembolism samt kardiovaskulära och cerebrovaskulära biverkningar. Dessutom rapporteras hälsorelaterad livskvalitet, kognitiva biverkningar och prediktiva värden av biomarkörer.

## Målgrupp

Postmenopausala kvinnor med tidig bröstcancer som är östrogenreceptorpositiv (ER+) och utan kliniska tecken till fjärrmetastaser med tilläggsbehandling efter kirurgi med hormonella läkemedel.

## Frågor och avgränsningar

Utvärderingen evidensgraderar effekterna av adjuvant hormonell behandling (minst fem års behandling) med långtidsuppföljning beträffande överlevnad, biverkningar och hälsorelaterad livskvalitet.

*Population:* Postmenopausala kvinnor med tidig bröstcancer som är östrogenpositiv (ER+).

*Intervention:* AI som adjuvant behandling (med olika behandlingsstrategier):

- "monoterapi" AI (≤5 år)
- "sekvensterapi" TAM (2–3 år) följt av AI (2–3 år), eller AI (2–3 år) följt av TAM (2–3 år), totalt fem års hormonell behandling

- "förlängd" terapi TAM (fem år) följt av AI i upp till fem år.

*Kontroll:*

- TAM (≤5 år), östrogenreceptor-modulerare
- AI (≤5 år).

*Effektmått:*

Sjukdomsfri och total överlevnad vid maximal uppföljningstid, biverkningar, hälsorelaterad livskvalitet samt behandlingseffekt i förhållande till tumörens egenskaper.

## Inklusions- och exklusionskriterier

Med AI avses i denna rapport anastrozol, letrozol och exemestan. Med tidig bröstcancer menas att den är primärt operabel och utan tecken på spridd sjukdom, dvs framför allt tumörstadium I och II.

- Stadium 0, eller cancer *in situ* (cancer på plats), innebär att canceren endast växer i de celler där den uppstår. Det är en mycket tidig cancerform som kan betraktas som ett förstadium till bröstcancer.
- Stadium I innebär att tumören är ≤2 cm i diameter när den upptäcks och att canceren inte spridit sig till lymfkörtlarna.
- Stadium II innebär att tumören 2–5 cm och/eller förekomst av lymfkörtelmetastaser i armhålan.
- Stadium III avses tumörer som är >5 cm och har spridit sig till lymfkörtlar i armhålan eller tumör med växt i hud eller underliggande bröstkorgsvägg eller tumörer med omfattande spridning till regionala lymfkörtlar. I detta stadium måste ofta operation föregås av (preoperativ) medicinsk behandling.
- Stadium IV innebär att canceren spridit sig och bildat dottertumörer i andra organ, dvs fjärrmetastaser.

Rapporten exkluderar palliativ och preoperativ behandling, metastaserad sjukdom och *in situ* cancer samt premenopausala patienter. Data från randomiserade kontrollerade studier har använts för värderingen av evidensstyrkan, framför allt när det gäller sjukdomsfri överlevnad och total överlevnad. För att värdera evidensstyrkan på biverkningar och livskvalitet (HRQoL) har andra typer av studiedesign accepterats, som exempelvis kohortstudier, registerstudier samt studier med kvalitativ analysmetodik. Internationella systematiska litteratursammanställningar och metaanalyser har också beaktats.

## Beskrivning av metoden

### Hormonell behandling

Vid (ER+) bröstcancer kan en minskning av östrogennivåerna eller blockering av östrogenreceptorerna leda till att tumörceller dör och att tumörer minskar i storlek. Detta förhållande har sedan lång tid utnyttjats vid behandling av bröstcancer, och vid adjuvant behandling efter bröstcancerkirurgi där patienten inte visar tecken till metastaser kan man förbättra överlevnaden och varaktigt slå ut kvarvarande cancerceller som kan spridas via blodbanan till andra organ.

### Tamoxifen

Från början av 1980-talet fram till för cirka tio år sedan var TAM förstahandsläkemedlet vid behandling av ER-positiv bröstcancer. TAM är en selektiv östrogenreceptormodulerare med effekt vid både pre- och postmenopausal bröstcancer. Metaanalyser av studier som jämför fem års behandling med TAM med ingen hormonell behandling har visat en relativ riskreduktion för återfall på 39 procent samt en absolut minskning av återfall efter 15 år på 13 procent. Motsvarande riskminskning för att avlida i bröstcancer var 30 procent i relativa tal och 9 procent i absolut vinst för TAM-behandlade kvinnor [1]. Den relativa riskminskningen i olika undergrupper med avseende på progesteronreceptorinnehåll, ålder, lymfkörtelmetastaser samt cytostatikabehandling var väsentligen likvärdig [1].

### Aromatashämmande läkemedel

Under senaste decenniet har aromatashämmande läkemedel (AI) till stor del ersatt TAM som förstahandsmedel vid ER-positiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Bakgrunden till detta är att östrogensyntesen hos postmenopausala kvinnor är beroende av enzymet aromatas som blockeras av AI, vilket leder till en sänkning av cirkulerande östrogener med 80–90 procent, som bedöms vara fullt tillräckligt för att uppnå en god klinisk effekt vid behandling av bröstcancer.

Vid behandling av metastaserad bröstcancer visar en systematisk översikt att AI ger en signifikant bättre total överlevnad än TAM [2]. Däremot saknar AI effekt vid premenopausal bröstcancer eftersom det mesta av östrogenbildningen före klimakteriet sker i äggstockarna beroende av aromatas [3]. Vid adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor som har genomgått operation för ER-positiv bröstcancer och som inte har kliniska tecken till spridd tumörsjukdom har behandlingsregimer som inkluderar AI visat bättre effekt jämfört med enbart TAM.

### Relation till andra metoder

Trots utförd kirurgi för invasiv bröstcancer finns en viss risk för återfall. Risken för återfall inom tio år varierar beroende på förekomst av riskfaktorer såsom patientens

ålder, lymfkörtelmetastaser, tumörstorlek, tumörens differentieringsgrad, proliferationsindex i tumören, amplifiering av HER2-genen (så kallad HER2-positiv cancer) samt uttryck av PgR. Förutom prognostiskt syfte har ett par av dessa faktorer även behandlingsprediktivt värde: ER-positivitet är ett krav för att hormonell behandling ska kunna ha effekt, medan ER-negativitet innebär att eventuell medicinsk tilläggsbehandling måste bestå av cytostatika. Vid påvisad HER2-positivitet finns förutsättning för att anti-HER2-riktad terapi (trastuzumab) ska kunna ge effekt mot tumören [4].

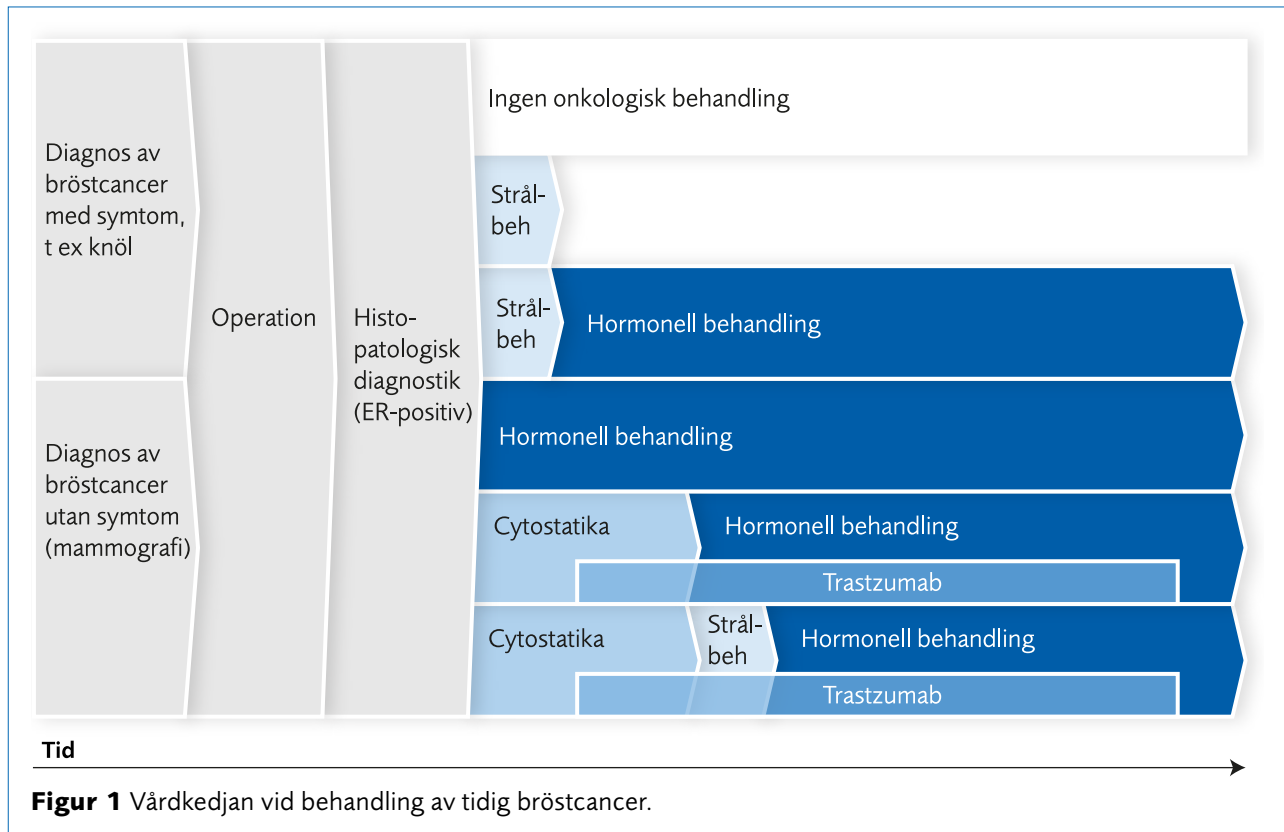
Vid ER-positiv primär bröstcancer gäller följande: Om risken för recidiv är mycket låg (mindre än 5–10 % på 5–10 år) kan man avstå från adjuvant terapi. Om risken är låg till måttlig erbjuds i regel enbart hormonell adjuvant behandling i fem år och om risken för återfall bedöms som relativt hög till hög erbjuds i regel cirka fyra månaders cytostatikabehandling följt av hormonell behandling. Hormonell behandling anses ge samma relativa riskreduktion oavsett om det ges med eller utan cytostatika. Den hormonella behandlingen inleds när cytostatikaterapi avslutats. För HER2-positiv bröstcancer rekommenderas cytostatika kombinerat med specifik anti-HER2-riktad antikroppsbehandling. Antikroppsbehandlingen ges under tolv månader varav i regel två månader parallellt med cytostatika. Den hormonella behandlingen av HER2-positiv och ER-positiv bröstcancer pågår i fem år och inleds således oftast då cirka tio månader återstår av antikroppsbehandlingen.

De flesta kvinnor som opererats för bröstcancer genomgår också strålbehandling mot det opererade bröstet. Ibland ges även strålbehandling mot bröstkorgsväggen efter mastektomi. Strålning av lymfkörtelområden i anslutning till bröstet ges oftast då lymfkörtelmetastaser har påvisats. Strålbehandlingen pågår i regel 3–5 veckor och inleds 1–2 månader efter operationen eller någon månad efter avslutad cytostatikabehandling om det sistnämnda är aktuellt. Den hormonella behandlingen kan påbörjas samtidigt med strålbehandlingen eller direkt efter densamma. Se Figur 1.

## Patientnytta

### Behandlingsstrategier

Flera olika strategier vid aromatashämmande behandling har använts: monoterapi avser fem års behandling med AI jämfört med TAM i fem år, sekvensterapi innebär 2–3 års TAM med byte till AI som ges i 2–3 år med en total behandlingstid på fem år jämfört med TAM enbart i fem år, eller den omvända sekvensen där man börjar med AI i två år följt av TAM i tre år, och slutligen förlängd terapi, där fem års TAM följs av AI i fem år, jämfört med TAM i fem år följt av placebo i fem år, se Figur 2.



Samtliga strategier har vid kort uppföljning (<5 år) visat signifikant förbättrad sjukdomsfri överlevnad med relativ riskreduktion på 19–65 procent [5]. Dessa resultat har lett till att andelen postmenopausala kvinnor i Sverige som fått AI som en del av sin hormonella behandling snabbt ökat sedan 2004–2005. Det är dock endast de sista åren som de relevanta studierna rapporterat resultat på längre sikt (>5 år) inklusive tillförlitliga data avseende total överlevnad samt långtidsbiverkningar.

### Mått på överlevnad

I regel redovisar de inkluderade studierna mått på överlevnad som ett hazard ratio (HR), medan det i SBU:s metaanalyser sammanvägs absoluta data och resultatet redovisas som en riskkvot, även kallat relativ risk (RR).

### Sjukdomsfri överlevnad (disease-free survival, DFS)

Det primära utfallsmått som traditionellt redovisas i kliniska behandlingsstudier av botbar cancersjukdom är sjukdomsfri överlevnad. Även i svenska texter används ofta den engelska förkortningen DFS (disease-free survival). Måttet är en sammanslagning av flera olika händelser: alla typer av recidiv (lokala och regionala samt fjärrrecidiv), även ny kontralateral bröstcancer och död utan föregående recidiv räknas in. Tyvärr kan DFS ha olika definitioner i olika studier, t ex varierar det om ductal cancer in situ i det kontralaterala bröstet ska räknas som

en händelse. DFS uttrycks i regel som en riskkvot, dvs andelen med recidiv i experimentgruppen dividerat med andelen med recidiv i kontrollgruppen. En riskkvot (HR) på 0,80 säger alltså att den relativa riskminskningen för recidiv är 20 procent. I tillägg till HR bör skillnaden mellan grupperna anges i absoluta tal som procentenheter vid en given tidpunkt, i bröstcancerstudier oftast utfallet vid fem eller tio års uppföljning (i regel räknat från datum då den aktuella behandlingen inleddes). DFS anses vara ett utfall som har en relativt stark koppling till överlevnaden och används ofta som primärt effektmått eftersom händelserna inträffar i genomsnitt några år tidigare än dödsfall. DFS är betydelsefullt ur patientperspektivet eftersom alla återfall, även de med god prognos (t ex lokala återfall i bröstet), i regel kraftigt påverkar livskvaliteten på ett negativt sätt.

### Total överlevnad (overall survival, OS)

Total överlevnad är det mest tillförlitliga effektmåttet eftersom händelsen dödsfall saknar subjektiv dimension. Både dödsfall pga den aktuella cancersjukdomen samt de dödsfall som inträffar utan föregående recidiv, dvs utan att bröstcanceren kommit tillbaka, räknas. OS presenteras på samma sätt som DFS i form av HR och absolut skillnad mellan grupperna som en procentsiffra vid en viss tidpunkt i uppföljningen. Ökade möjligheter till långtidsöverlevnad är givetvis av mycket stor betydelse ur patientperspektivet.

**Faktaruta 1** Definitioner.

**Adjuvant** – Tilläggsbehandling efter kirurgi

**Monoterapi** – Monotherapy, avser fem års behandling med AI eller TAM

**Sekvensterapi** – Sequential therapy, avser 2–3 års behandling med TAM efterföljt av 2–3 års behandling med AI, eller omvänd sekvensordning

**Förlängd behandling** – Extended therapy, avser fem års behandling med TAM eller AI, efterföljt av fem års behandling med TAM eller AI

**Sjukdomsfri överlevnad** – Disease Free Survival (DFS), innefattar alla typer av återfall i bröstcancer och ibland även en ny bröstcancer i det friska bröstet

**Total överlevnad** – Overall Survival (OS), dödsfallen innefattar död i bröstcancer eller icke bröstcancerrelaterad död

**Recidiv** – Recurrence, återfall av bröstcancer

**Biverkningar** – Adverse effects, biverkningar av behandling kan noteras under pågående behandling (ON treatment), men även efter avslutad behandling (OFF treatment) vid längre tids uppföljning

**Död utan återfall** – Death without recurrence, ett samlat överordnat mått på död utan föregående diagnos av återfall som därmed tolkas som en överdödlighet vars orsak kan vara biverkningsrelaterad

**Fraktur** – Benbrott som är röntgenverifierade

**Tromboemboliska komplikationer** – Omfattar venösa blodproppar (tromboser) i nedre extremiteter, men även lungembolier

**Kardiovaskulära komplikationer** – Omfattar ischemisk hjärtsjukdom och hjärtinfarkt, men även rytmrubbningar, hjärtsvikt samt hypertoni. Har ibland även inbegripit "cerebrovaskulära händelser"

**Cerebrovaskulära komplikationer** – Omfattar hjärnblödning, stroke samt transitoriska-ischemiska attacker

**ER** – Estrogen Receptor, östrogenreceptor

**PR eller PgR** – Progesteronreceptor

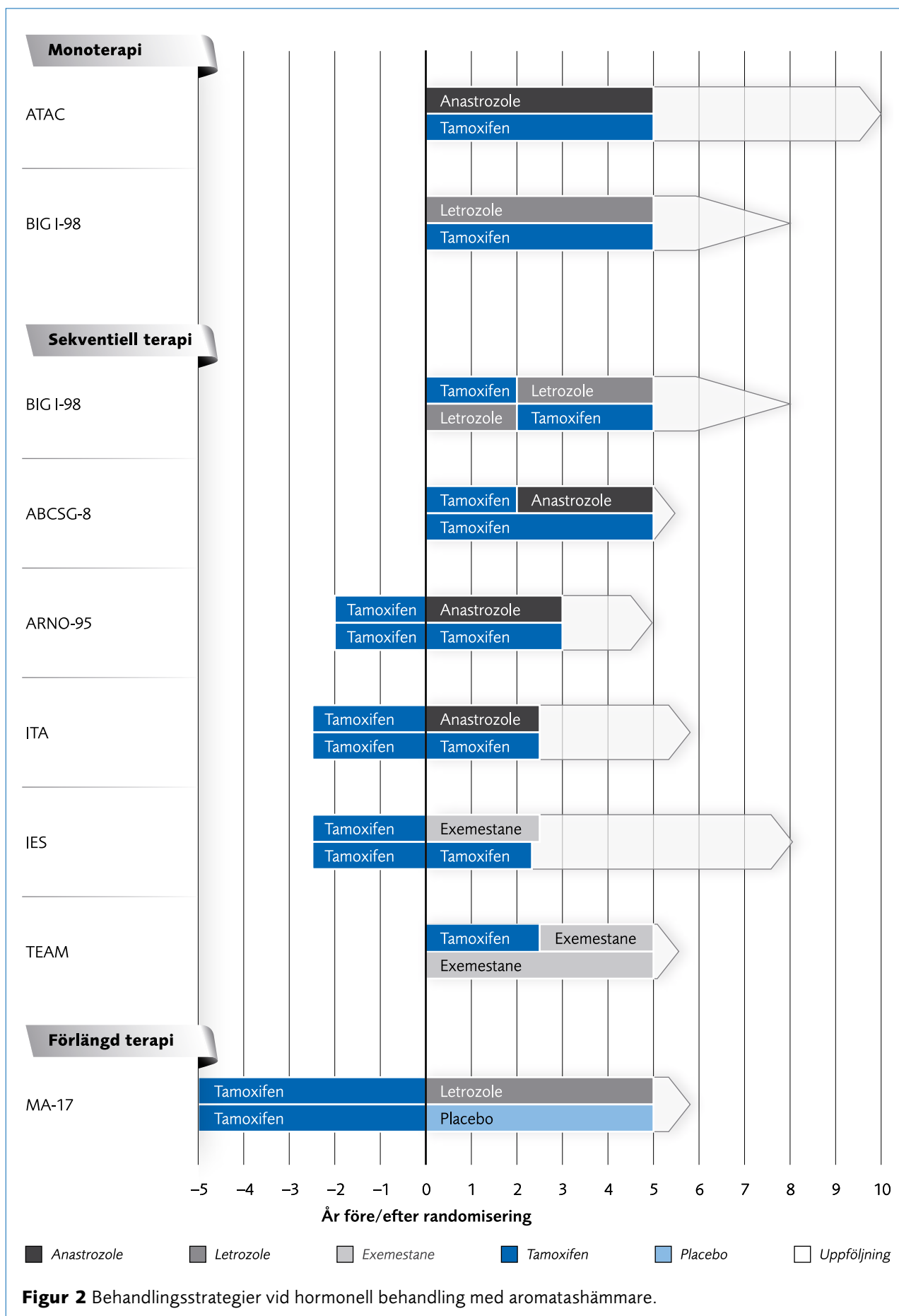
**HER2** – Human Epidermal Growth factor receptor 2, även kallat ERBB2. Ett receptor-tyrosinkinase som förekommer hos cirka 15 procent av all tidig bröstcancer och påverkar celldelningshastigheten. Har sämre prognos än icke HER-positiv bröstcancer

**Ki67** – Ett protein som förekommer i cellkärnan, när den befinner sig i den aktiva delen av cellcykeln, framför allt när den delar sig. Används som mått på celldelningshastighet (proliferation)

**HR** – Hazard Ratio

**RR** – Risk Ratio, relativ risk

**OR** – Oddsquot



## Sammanfattande evidensgraderade resultat

### Effekter på överlevnad

#### Sjukdomsfri överlevnad (DFS)

- Det finns starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕) för att monoterapi med AI i jämförelse med TAM i fem år, ökar den sjukdomsfria överlevnaden.
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊖) för att sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år, eller omvänd sekvensordning) i jämförelse med TAM i fem år, ökar den sjukdomsfria överlevnaden.
- Det finns starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕) för att sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år, eller omvänd sekvensordning) inte är bättre än enbart AI i fem år, avseende sjukdomsfri överlevnad.
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕⊖⊖) för att förlängd behandling med AI (fem år AI givet efter fem år med TAM) jämfört med placebo (fem år placebo givet efter fem år med TAM), ökar den sjukdomsfria överlevnaden.

#### Total överlevnad (OS)

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊖) för att monoterapi med AI i jämförelse med TAM i fem år, ökar den totala överlevnaden.
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕⊖⊖) för att sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år, eller omvänd sekvensordning) i jämförelse med TAM i fem år, inte ökar den totala överlevnad.
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊖) för att sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år, eller omvänd sekvensordning) i jämförelse med AI i fem år, inte ger någon skillnad i total överlevnad.
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕⊖⊖⊖) för att förlängd behandling med AI (AI fem år efter TAM fem år) i jämförelse med placebo i fem år, inte ger någon skillnad i total överlevnad.

### Biverkningar

#### Död utan återfall

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊖) för att monoterapi med AI i jämförelse med TAM i fem år, inte ger någon skillnad i risken för död utan sjukdomsåterfall.

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕⊖⊖) för att sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år) i jämförelse med TAM i fem år, minskar risken för död utan sjukdomsåterfall.

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕⊖⊖) för att sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år) i jämförelse med AI i fem år, inte ger någon skillnad i risken för död utan sjukdomsåterfall.

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕⊖⊖⊖) för att avgöra om det finns skillnader mellan förlängd behandling med AI (AI fem år efter TAM fem år) i jämförelse med placebo i fem år för död utan sjukdomsåterfall.

#### Endometrieccancer

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊖) för att monoterapi med AI i jämförelse med TAM i fem år minskar risken för endometrieccancer.

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊖) för att sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år) i jämförelse med TAM i fem år minskar risken för endometrieccancer.

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕⊖⊖) för att sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år) i jämförelse med AI i fem år, ökar risken för endometrieccancer under pågående behandling.

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕⊖⊖⊖) för att avgöra om det finns skillnader i risk för endometrieccancer vid förlängd behandling med AI (AI fem år efter TAM fem år) i jämförelse med placebo i fem år.

#### Frakturer

- Det finns starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕) för att monoterapi med AI i jämförelse med TAM i fem år ökar risken för frakturer.

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕⊖⊖) för att monoterapi med AI i jämförelse med TAM i fem år inte ökar risken för frakturer *efter avslutad behandling*.

- Det finns starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕) för att sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år) i jämförelse med TAM i fem år, ökar risken för frakturer.

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕⊖⊖⊖) för att avgöra om det finns skillnader i risk för frakturer vid sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år) i jämförelse med TAM i fem år *efter avslutad behandling*.



- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○) för att sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år, eller omvänd sekvensordning) i jämförelse med AI i fem år, minskar risken för frakturer.
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att avgöra om det finns skillnader i risk för frakturer vid förlängd behandling med AI (AI fem år efter TAM fem år) i jämförelse med placebo i fem år *under pågående behandling*.

#### Venösa tromboemboliska biverkningar

- Det finns starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕) för att monoterapi med AI i jämförelse med TAM i fem år, minskar risken för venösa tromboemboliska biverkningar.
- Det finns starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕) för att sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år) i jämförelse med TAM i fem år, minskar risken för venösa tromboemboliska biverkningar.
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att för att avgöra om det finns skillnader i risk vid sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år) i jämförelse med TAM i fem år *efter avslutad behandling*.
- Det finns starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕) för att sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år, eller omvänd sekvensordning) i jämförelse med AI i fem år, ökar risken för venösa tromboemboliska biverkningar.
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att avgöra om det finns skillnader mellan förlängd behandling med AI (AI fem år efter TAM fem år) i jämförelse med placebo i fem år avseende risken för venösa tromboemboliska biverkningar.

#### Kardiovaskulära biverkningar

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) för att monoterapi med AI i jämförelse med TAM i fem år, inte ökar risken för kardiovaskulära biverkningar.
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) för att sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år) i jämförelse med TAM i fem år, inte ökar risken för kardiovaskulära biverkningar.
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år) i jämförelse med TAM i fem år, ökar risken för kardiovaskulära biverkningar *efter avslutad behandling*.

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○) för att sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år, eller omvänd sekvensordning) i jämförelse med AI i fem år, minskar risken för kardiovaskulära biverkningar.
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) för att förlängd behandling med AI (AI fem år efter TAM fem år) i jämförelse med placebo i fem år, inte ökar risken för kardiovaskulära biverkningar *under pågående behandling*.

#### Cerebrovaskulära biverkningar

- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○) för att monoterapi med AI i jämförelse med TAM i fem år inte ökar risken för cerebrovaskulära biverkningar.
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) för att sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år, eller omvänd sekvensordning) i jämförelse med TAM i fem år inte ökar risken för cerebrovaskulära biverkningar.
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) för att sekvensterapi med TAM → AI (TAM 2–3 år följt av AI 2–3 år, eller omvänd sekvensordning) i jämförelse med AI i fem år inte ökar risken för cerebrovaskulära biverkningar.
- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att avgöra om det finns skillnader i risk för cerebrovaskulära biverkningar vid förlängd behandling med AI (AI fem år efter TAM fem år) i jämförelse med placebo i fem år.

#### Kognitiva biverkningar

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att avgöra om det finns kliniska betydelsefulla skillnader mellan behandling med AI jämfört med TAM när det gäller effekten på kognitiva funktioner (exempelvis tankeförmåga).

#### Hälsorelaterad livskvalitet

- Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) för att det inte finns kliniska betydelsefulla skillnader vid monoterapi med AI jämfört med TAM när det gäller effekten på hälsorelaterad livskvalitet.
- Det finns begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○) för att det inte finns kliniska betydelsefulla skillnader vid sekvensterapi med AI jämfört med TAM när det gäller effekten på hälsorelaterad livskvalitet.

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att avgöra om det finns kliniska betydelsefulla skillnader vid förlängd behandling med AI jämfört med placebo när det gäller effekten på hälsorelaterad livskvalitet.

#### Biomarkörer

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○) för att avgöra om det finns kliniska betydelsefulla skillnader mellan behandling med AI jämfört med TAM avseende sjukdomsfri och total överlevnad beroende på uttryck av biomarkörer (PgR, HER2 och proliferationsmarkörer).

**Table 1** Summary of RCT studies: Disease-free survival (DFS) and Overall Survival (OS).

Characteristics of included studies: Randomized controlled trials							
Author Year, reference	Study name	ΣN patients	Follow-up, months (median)	Intervention	Comparator	Quality	
<b>Monotherapy</b>							
Cuzick et al 2010 [5]	ATAC	5 216	120	ANA	TAM	High	
Regan et al 2011 [6]	BIG1-98	4 922	96	LET	TAM	High	
<b>Sequence therapy versus TAM</b>							
Regan et al 2011 [6]	BIG1-98	3 096	71	TAM-LET	TAM	High	
Regan et al 2011 [6]	BIG1-98	3 088	71	LET-TAM	TAM	High	
Dubsky et al 2012 [7]	ABCSG-8	3 714	60	TAM-ANA	TAM	Moderate	
Kaufmann et al 2007 [8]	ARNO-95	979	54	TAM-ANA	TAM	Moderate	
Boccardo et al 2006 [9]	ITA	448	64	TAM-ANA	TAM	Moderate	
Bliss et al 2012 [10]	IES	4 724	91	TAM-EXE	TAM	High	
<b>Sequence therapy versus AI</b>							
Regan et al 2011 [6]	BIG1-98	3 094	71	TAM-LET	LET	High	
Regan et al 2011 [6]	BIG1-98	3 086	71	LET-TAM	LET	High	
van de Velde et al 2011 [11]	TEAM	9 766	61	TAM-EXE	EXE	Moderate	
<b>Extended therapy</b>							
Ingle et al 2008 [12]	MA-17	5 170	64	LET	PLA	Moderate	

ANA = Anastrozole; EXE = Exemestane; HR = Hazard Ratio as reported by original study; LET = Letrozole; NR = Not reported; PLA = Placebo; TAM = Tamoxifen

**Faktaruta 2** Gradering av styrkan i det vetenskapliga underlag som en slutsats grundas på görs i fyra nivåer.

**Starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕⊕).

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

**Måttligt starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕○).

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

**Begränsat vetenskapligt underlag** (⊕⊕○○).

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

**Otillräckligt vetenskapligt underlag** (⊕○○○).

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Outcome results: Disease free survival (DFS)					Outcome results: Overall survival (OS)				
Intervention		Comparator		HR (95% CI)	Intervention		Comparator		HR (95% CI)
Events	Number of patients	Events	Number of patients		Events	Number of patients	Events	Number of patients	
735	2 618	824	2 598	0,86 (0,78; 0,95) <sup>1</sup>	563	2 618	586	2 598	0,95 (0,84; 1,06) <sup>1</sup>
646	2 463	727	2 459	0,86 (0,78; 0,96)	410	2 463	463	2 459	0,87 (0,77; 0,999)
353	1 548	371	1 548	NR	217	1 548	208	1 548	NR
348	1 540	371	1 548	NR	194	1 540	208	1 548	NR
196	1 865	212	1 849	0,91 (0,75; 1,10)	83	1 865	94	1 849	0,87 (0,65; 1,16)
38	489	56	490	0,66 (0,44; 1,00)	15	489	28	490	0,53 (0,28; 0,99)
39	223	63	225	0,57 (0,38; 0,85)	12	223	21	225	0,56 (0,28; 1,15)
530	2 352	622	2 372	0,82 (0,73; 0,92)	352	2 294	405	2 305	0,86 (0,75; 0,99)
353	1 548	329	1 546	1,07 (0,92; 1,25)	217	1 548	197	1 546	1,10 (0,90; 1,33)
348	1 540	329	1 546	1,06 (0,91; 1,23)	194	1 540	197	1 546	0,97 (0,80; 1,19)
714	4 868	712	4 898	0,97 (0,88; 1,08)	476	4 868	485	4 898	1,00 (0,89; 1,14)
164	2 583	235	2 587	0,68 (0,55; 0,83)	154	2583	155	2 587	0,98 (0,78; 1,22)

Number of events and patients data used in the meta-analyses, Figures 3–4.

<sup>1</sup> ER+ population only.

## Effekter på överlevnad

### Monoterapi

Två av studierna som rapporten innehåller bygger på monoterapi där fem års behandling med anastrozol (ATAC) [5] respektive letrozol (BIG1-98) [6] har jämförts med TAM i fem år. Båda dessa studier bedöms vara av hög kvalitet och har dessutom publicerats med lång uppföljning: ATAC med 120 månaders uppföljning och BIG1-98 med 96 månader. ATAC-studien inleddes redan 1996, en tidpunkt då det ansågs acceptabelt att inkludera kvinnor vars tumör hade okänd ER-status. I de senaste publikationerna har man därför rapporterat data på de patienter (83,4 %) som var ER-positiva.

För sjukdomsfri överlevnad (DFS) visar båda studierna en minskad risk för recidiv i AI-gruppen med en HR på 0,86 (95 % KI, 0,78 till 0,95) för ATAC och HR 0,86 (95 % KI, 0,78 till 0,96) för BIG1-98, och den absoluta skillnaden var i båda studierna drygt 3 procent.

För total överlevnad (OS) visade ATAC ingen skillnad mellan grupperna HR 0,95 (95 % KI, 0,84 till 1,06) medan BIG1-98 visade en förbättring av den totala överlevnaden i letrozolgruppen (HR 0,87 (95 % KI, 0,77 till 0,999), se Tabell 1, och en absolut skillnad på 2,2 procent. Detta trots att 25 procent av de som randomiserades till TAM korsade över till letrozol i BIG-studien, vilket innebär att effekten på OS troligtvis underskattas vid letrozolbehandling.

Vid SBU:s metaanalys av ATAC och BIG-studierna fann vi ett starkt vetenskapligt stöd (⊕⊕⊕⊕) för att monoterapi med AI under fem år i jämförelse med TAM i fem år, ökar den sjukdomsfria överlevnaden med en relativ risk på 0,89 (95 % KI, 0,83 till 0,94), se Figur 3A.

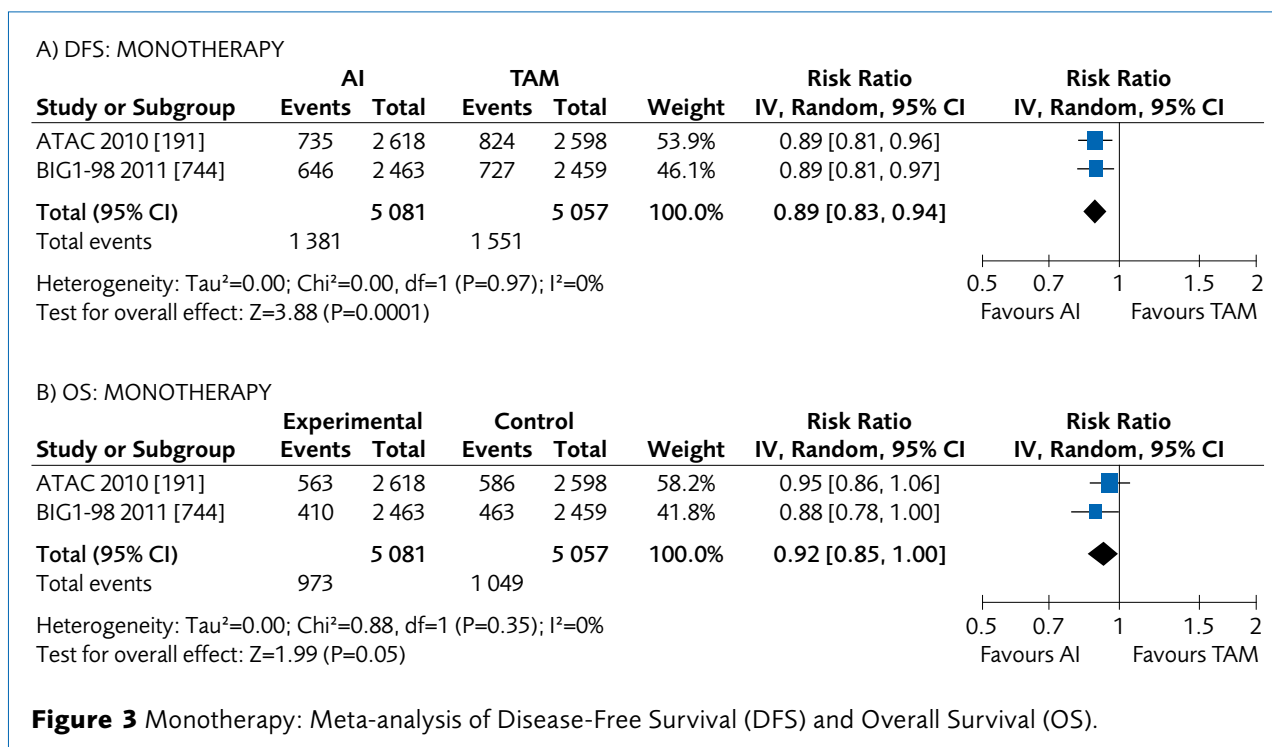
Motsvarande metaanalys för total överlevnad visade ett måttligt starkt vetenskapligt stöd (⊕⊕⊕○) för att monoterapi med AI i fem år jämfört med TAM i fem år, ökar den totala överlevnaden med en relativ risk på 0,92 (95 % KI, 0,85 till 1,00), se Figur 3B.

### Sekvensterapi

Sex studier har undersökt sekvensterapi innehållande AI. Två av dem bedöms vara av hög kvalitet (BIG1-98 och IES) och övriga (ABCSCG-8, ARNO-95, ITA och TEAM) bedöms vara av medelhög kvalitet.

Fem av studierna undersökte 2–3 års behandling med TAM följt av 3–2 år med AI [6–10]. I BIG 1-98 [6] och ABCSCG-8 [7] randomiserades patienterna innan endokrin behandling hade påbörjats, men i de andra studierna ARNO-95 [8], ITA [9] och IES [10]), randomiserade man recidivfria patienter efter 2–3 års TAM (Figur 2). Sistnämnda design anses kunna leda till viss selektion av hormonellt känsliga tumörer eftersom de med tidigt recidiv aldrig inkluderas.

BIG-1-studien var designad med två sekvensar (TAM 2 år → LET 3 år, respektive LET 2 år → TAM 3 år) som



**Figure 3** Monotherapy: Meta-analysis of Disease-Free Survival (DFS) and Overall Survival (OS).

jämfördes med letrozol i fem år (744). Någon skillnad mellan de två sekvensarmarna jämfört med letrozol monoterapi kunde inte fastslås (Tabell 1), men formellt kan man heller inte säkert säga att sekvensterapi och monoterapi är lika bra eftersom studien inte var dimensionerad som en non-inferiority-studie (Faktaruta 3). I Tabell 1 redovisas även data där sekvensarmarna jämförs mot TAM som kontroll, vilket dock kan leda till att en eventuell skillnad underskattas då 25 procent av TAM-gruppen korsade över till letrozol.

ITA, ARNO-95 och ABCSG-8 studerade samtliga sekvensterapi med anastrozol. Den största av dessa studier är ABCSG-8 som uppvisar negativa resultat både för DFS och OS [7]. Man kan spekulera i att det förutom patientpopulationens lågriskprofil också kan bero på att ABCSG-8 randomiserade direkt efter kirurgi. ITA [9] och ARNO-95 [8] uppvisade bättre DFS för de kvinnor som fick sekvensterapi jämfört med de som fick TAM i fem år med HR 0,57 (95 % KI, 0,38 till 0,55) respektive HR 0,66 (95 % KI, 0,44 till 1,00) vilket motsvarade en absolut förbättring på 10,5 procent ITA [9] respektive 3,6 procent ARNO-95 [8].

OS var signifikant bättre i ARNO-95 med HR 0,53 (0,28–0,99) motsvarande 2,6 procent i absoluta tal, men man ska notera att uppföljningstiden endast var 54 månader. HR för OS i ITA studien var 0,56 med brett konfidensintervall (95 % KI, 0,28 till 1,15), pga få händelser, varför resultatet inte är signifikant.

IES-studien jämförde TAM följt av exemestan till total behandlingstid på fem år med TAM i fem år [10]. Studien har publicerats med långtidsuppföljning, 91 månader i median, och DFS visar en signifikant förbättring i sekvensgruppen jämfört med TAM, HR 0,82 (95 % KI, 0,73 till 0,92) och en absolut skillnad på 3,7 procent. För OS är skillnaden signifikant med HR 0,86 (95 % KI, 0,75 till 0,99) och en absolut skillnad till sekvensarmens fördel på 2,3 procent.

TEAM-studien var från början planerad som en monoterapi-studie av exemestan jämfört med TAM [11], båda i fem år, men studien modifierades så att patienterna kor-

sades över till exemestan efter 2,5–3 års TAM. TEAM-studien har rapporterats med 60 månaders medianuppföljning, men några skillnader i DFS eller OS kunde inte ses mellan exemestan i fem år och TAM följt av exemestan (Tabell 1).

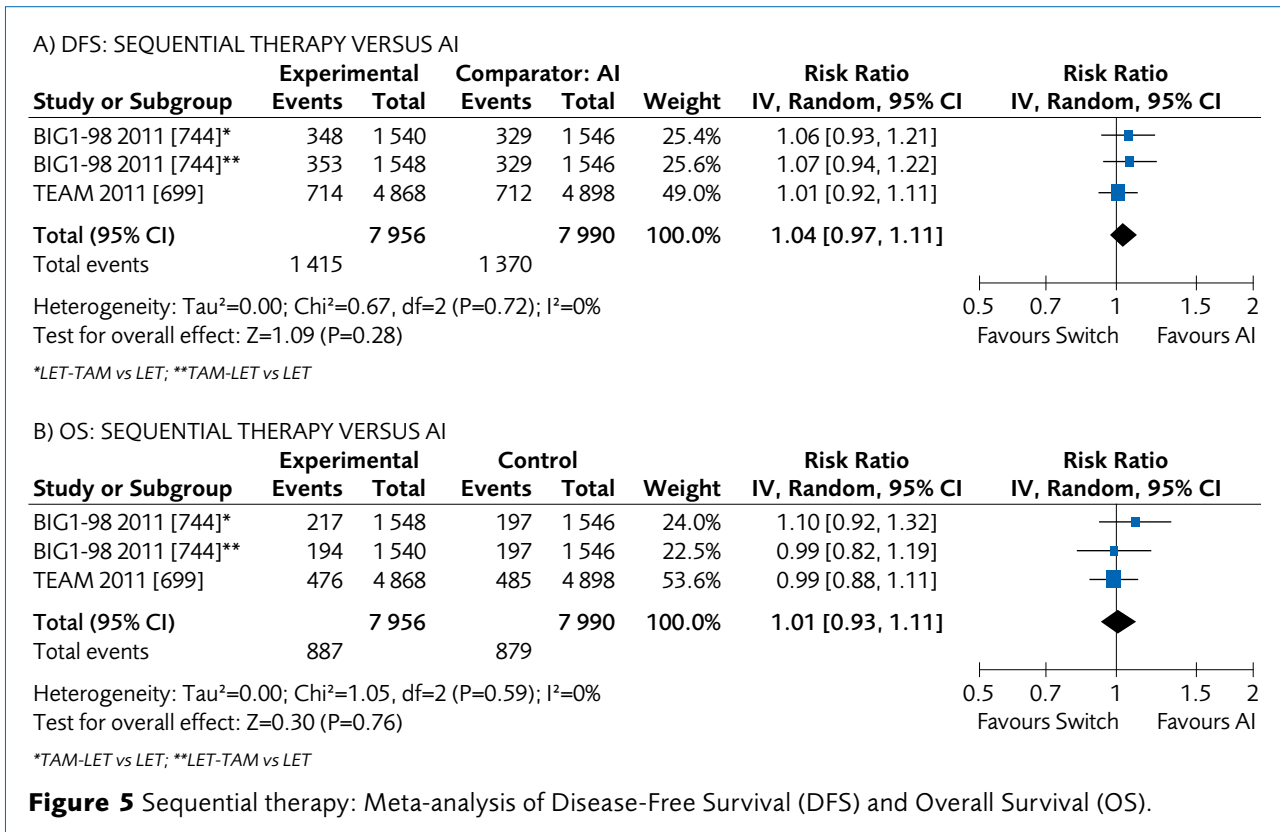
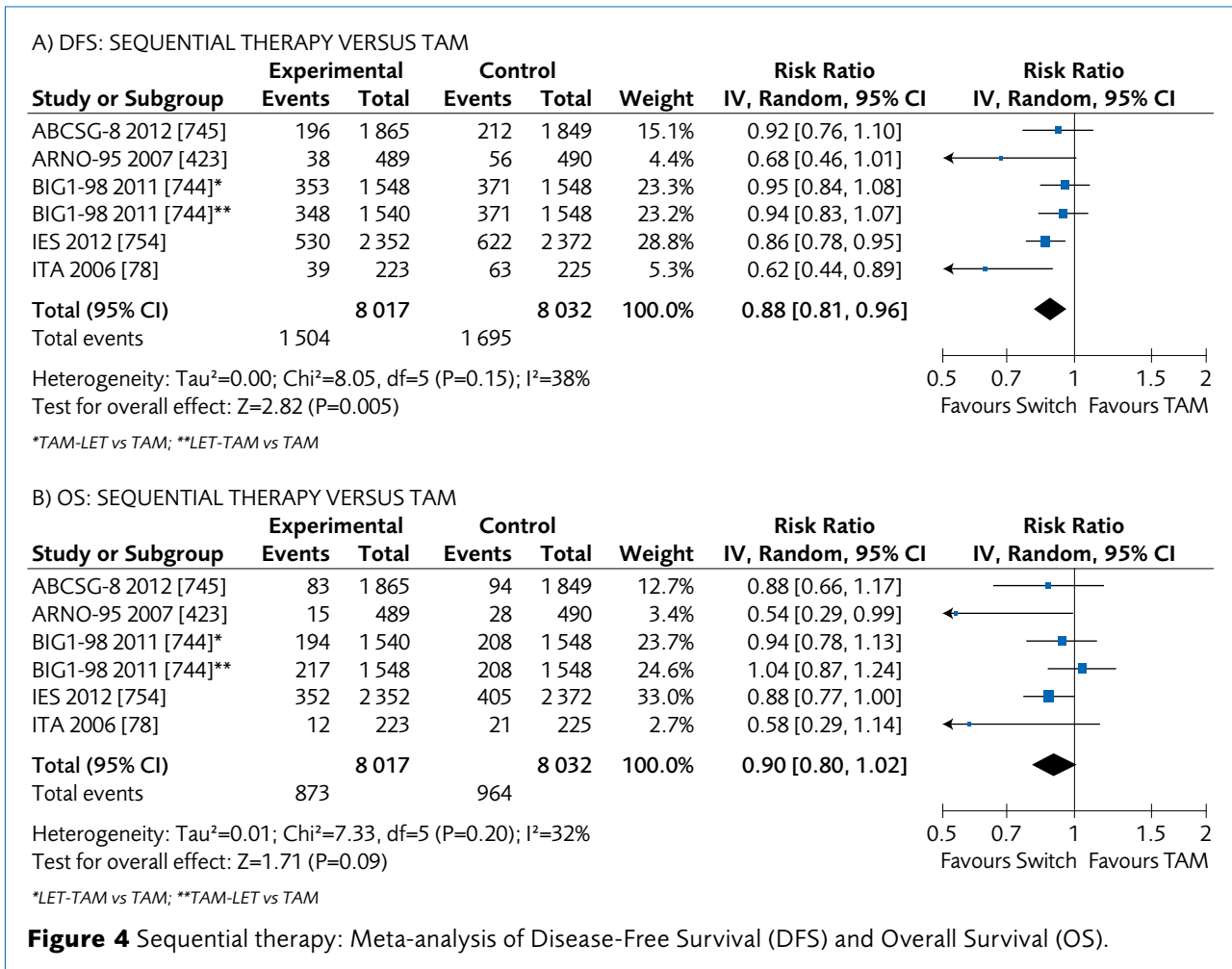
Vid SBU:s metaanalys av sekvensstudierna fann vi ett måttligt starkt vetenskapligt stöd (⊕⊕⊕○) för att sekvensterapi med TAM-AI i jämförelse med TAM ökar den sjukdomsfria överlevnaden med en relativ risk på 0,88 (95 % KI, 0,81 till 0,96), se Figur 4A.

Vid sekvensterapi TAM-AI jämfört med AI fann vi ett starkt vetenskapligt stöd (⊕⊕⊕⊕) för att TAM-AI inte gav bättre sjukdomsfri överlevnad än enbart AI med en relativ risk på 1,04 (95 % KI, 0,97 till 1,11), se Figur 4B.

Motsvarande metaanalys för total överlevnad visade ett begränsat vetenskapligt stöd (⊕⊕○○) för att sekvensterapi med TAM-AI i jämförelse med TAM inte ökar den totala överlevnaden ökar med en relativ risk på 0,90 (95 % KI, 0,80 till 1,02), se Figur 5A.

Vid sekvensterapi TAM-AI jämfört med AI fann vi ett måttligt starkt vetenskapligt stöd (⊕⊕⊕○) för att TAM-AI inte ger någon skillnad i total överlevnad, med en relativ risk på 1,01 (95 % KI, 0,93 till 1,11), se Figur 5B.

Det är endast BIG-studien som även inkluderat en behandlingsarm där man börjat med AI istället för TAM. Denna sekvensarm jämfördes i originalpublikationen både med letrozol monoterapi samt TAM monoterapi. Efter åtta års uppföljning såg man inte någon bättre effekt av AI-TAM jämfört med TAM i fem år respektive letrozol i fem år. Detta gällde både för sjukdomsfri och total överlevnad. Formellt kan inte fastslås att AI-TAM är lika effektivt som TAM eller letrozol i fem år eftersom studien inte var designad som en non-inferiority-studie, det finns alltså ett otillräckligt vetenskapligt stöd (⊕○○○) för att dra slutsatsen att AI-TAM är lika effektivt som AI i fem år. Alla andra sekvensstudier påbörjar behandlingsarmarna med TAM. I SBU:s metaanalyser har samtliga sekvensterapier analyserats tillsammans, oavsett sekvensordning.



### Förlängd terapi

I MA-17-studien randomiserades patienterna efter fem års TAM till förlängd terapi med letrozol i fem år eller placebo till en total behandlingstid på cirka tio år [12]. Denna studie bedöms vara av medelhög kvalitet med avdrag för att studien avblindades efter cirka tre år eftersom placebo-armen ansågs oetisk i och med att letrozol visade sig vara effektivare än placeboarmen. 66 procent av kvinnorna i placebo-armen valde att inleda behandling med letrozol efter att ha tagit placebo i median 2,8 år. Detta har påtagligt försvagat studien och förhindrat insamlandet av relevanta långtidsdata. I den publikation som innehåller den längsta medianuppföljningstiden på 64 månader har analyserna gjorts enligt intention-to-treat-principen (ITT).

För DFS sågs en signifikant förbättring med letrozol jämfört med placebo, HR 0,68 (95 % KI, 0,55 till 0,83) och en absolut förbättring på 2,8 procent [12]. För OS låg HR på 0,98 (95 % KI, 0,78 till 1,22). På grund av att 66 procent av placebogruppen sattes in på letrozol är det helt klart att effekterna av förlängd hormonell behandling underskattas.

Vid SBU:s metaanalys av studien på förlängd behandling med AI i jämförelse med placebo fann vi att det finns ett begränsat vetenskapligt stöd (⊕⊕○○) för att den sjuk-

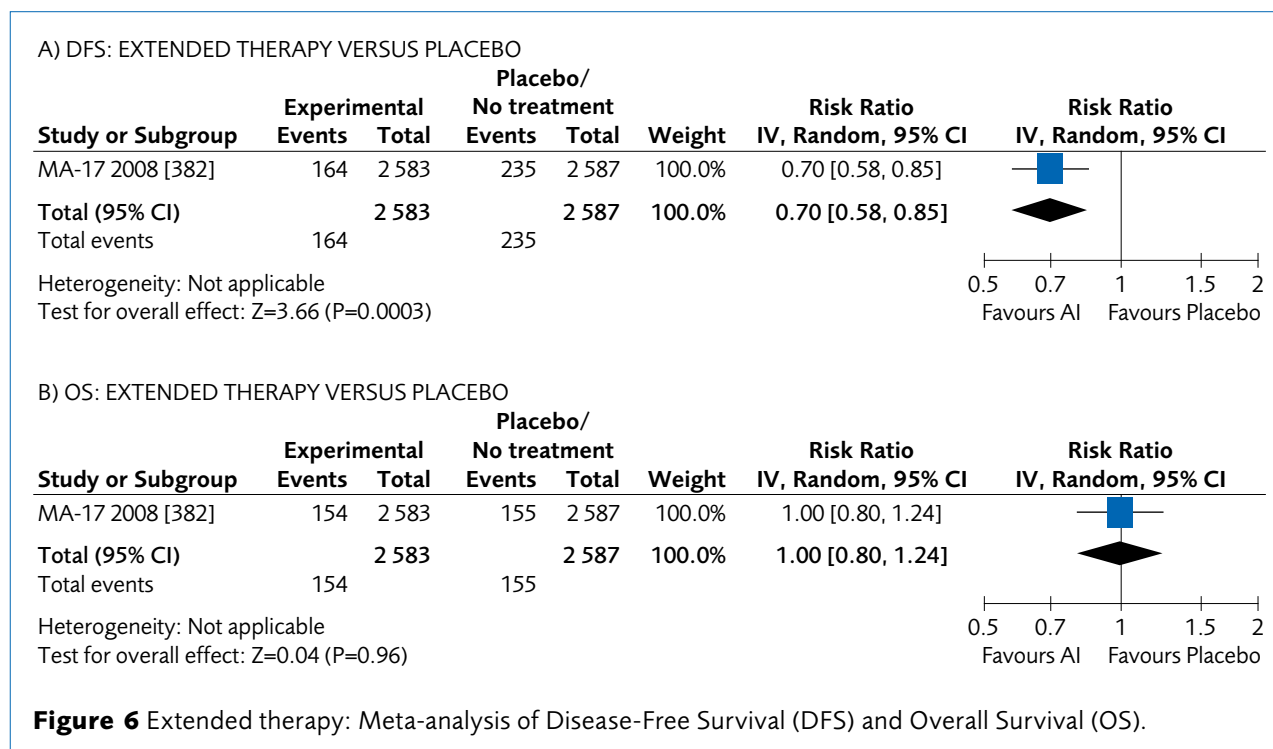
domsfria överlevnaden ökar med relativ risk på 0,70 (95 % KI, 0,58 till 0,85), se Figur 6A.

Motsvarande metaanalys för total överlevnad visade otillräckligt vetenskapligt stöd (⊕○○○) för att förlängd behandling med AI i jämförelse med placebo inte ger någon skillnad med en relativ risk på 1,00 (95 % KI, 0,80 till 1,24), se Figur 6B.

### Effekter på överlevnad, sammanfattning

Den sjukdomsfria överlevnaden är bättre med AI monoterapi fem år jämfört med TAM i fem år. Även sekvensterapi med TAM → AI till en total behandlingstid på fem år ger bättre sjukdomsfri överlevnad än TAM i fem år. Sekvensterapi med TAM → AI är inte bättre än AI monoterapi i fem år. Slutligen har man visat att förlängd hormonell behandling med AI (TAM fem år följt av AI fem år) ger bättre sjukdomsfri överlevnad än placebo i fem år. För total överlevnad har man visat att den är bättre med AI monoterapi i fem år jämfört med TAM i fem år.

Det finns även en trend att sekvensterapi med TAM → AI till en total behandlingstid på fem år ger bättre total överlevnad än TAM i fem år. Slutligen är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att avgöra om förlängd hormonell behandling med AI (TAM fem år följt av AI fem år) ger bättre total överlevnad än placebo i fem år (Tabell 2).



**Tabell 2** Sammanfattande resultat tabell (GRADE): DFS och OS.

Effekt-mått/ Behandlings-strategi	Jäm-förelser	Antal studier	Antal patienter	Upp-följning (måna-der)	RR (95% KI) OR (95% KI)	ON/ OFF Treat-ment	Referens, Meta-analys	GRADE	Kommentar
<b>Sjukdomsfri överlevnad (Disease-free survival, DFS)</b>									
mono	AI vs TAM	2 RCT	10 138	96–120	RR 0,89 (0,83; 0,94)	ON+OFF	Figur 3A	⊕⊕⊕⊕	
sekvens	Sekvens vs TAM	5 RCT	16 049	54–91	RR 0,88 (0,81; 0,96)	ON+OFF	Figur 4A	⊕⊕⊕○	–1 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs AI	2 RCT	15 946	60–71	RR 1,04 (0,97; 1,11)	ON+OFF	Figur 5A	⊕⊕⊕⊕	
förlängd	AI vs Placebo	1 RCT	5 170	64	RR 0,70 (0,58; 0,85)	ON+OFF	Figur 6A	⊕⊕○○	–1 studiekvalitet –1 oprecisa data
<b>Total överlevnad (Overall Survival, OS)</b>									
mono	AI vs TAM	2 RCT	10 138	96–120	RR 0,92 (0,85; 1,00)	ON+OFF	Figur 3B	⊕⊕⊕○	–1 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs TAM	5 RCT	16 049	54–91	RR 0,90 (0,80; 1,02)	ON+OFF	Figur 4B	⊕⊕○○	–2 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs AI	2 RCT	15 946	60–71	RR 1,01 (0,93; 1,11)	ON+OFF	Figur 5B	⊕⊕⊕○	–1 oprecisa data
förlängd	AI vs Placebo	1 RCT	5 170	64	RR 1,00 (0,80; 1,24)	ON+OFF	Figur 6B	⊕○○○	–1 studiekvalitet –1 oprecisa data –1 överförbarhet

KI = Konfidensintervall; OR = Oddskvot; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvoter

### Komplikationer och biverkningar

Två befintliga systematiska översikter tar upp biverkningar och bieffekter av AI-behandling, Amir och medarbetare [13] och Josefsson och medarbetare [14]. Amir och Josefsson inkluderar samma studier som i denna SBU-rapport, dock inkluderar Amir även NSAS-studien och Josefsson inkluderade ABCSG6a och NSABP B-33 som vi exkluderade pga låg kvalitet. Även uppföljningstider i de ingående studierna i de två översikterna skiljer sig åt (Tabell 12 i Bilaga 4). Denna rapport fokuserar på de allvarliga biverkningarna som rapporterats på ett någorlunda enhetligt sätt (endometrie-cancer, frakturer, tromboemboliska händelser, kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser samt död utan återfall). I de fall det funnits publicerade data med längre uppföljningstider än de i de systematiska översikterna har dessa data tabellerats och metaanalyserats (Figur 8–13 i Bilaga 2). I vissa fall har även ON- och/eller OFF-data redovisats i studierna, avseende effekter under pågående eller efter avslutad behandling. Uppföljningstider för publicerade komplikationer och biverkningar framgår i Tabell 12 samt i respektive sammanfattande GRADE-tabeller (Tabell 3–8).

### Död utan återfall i bröstcancer

Död utan återfall i bröstcancer, interkurrent död, är ett viktigt övergripande mått på studiepreparatets säkerhet. Med interkurrent död avses död av annan orsak än bröstcancer. Resultaten från monoterapi-studierna som jämför fem års behandling med AI med TAM visar att risken för död utan återfall inte är ökad efter fem års behandling (on treatment) [5] respektive tre år efter avslutad behandling (off treatment) [6]. Dessa resultat som även inkluderar off-data talar för att fem års behandling med AI är ett säkert preparatval jämfört med fem års TAM. Det finns ett begränsat vetenskapligt stöd för att risken för interkurrent död är minskad vid sekvensterapi TAM-AI jämfört med TAM [13]. För sekvensterapi med TAM → AI jämfört med AI noteras ett begränsat vetenskapligt stöd för att risken för död utan bröstcancer inte skiljer sig åt mellan grupperna [11]. Kunskapsläget för risken för död utan bröstcancer vid sekvensterapi är dock mer osäkert med den hittills publicerade uppföljningstiden. Vid denna rapports skrivning fanns inte några publikationer avseende död utan bröstcancer för förlängd behandling med AI efter fem års TAM-behandling.



**Tabell 3** Sammanfattande resultattabell (GRADE): Död utan återfall.

Behandlingsstrategi	Jämförelser	Antal studier	Antal patienter	Uppföljning (månader)	RR (95% KI) OR (95% KI)	ON/OFF Treatment	Referens, Meta-analys	GRADE	Kommentar
mono	AI vs TAM	2 RCT	10 138	96–120	OR 0,99 (0,85; 1,14)	ON+OFF	Figur 8A	⊕⊕⊕○	–1 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs TAM	1 SÖ (4 RCT)	9 094	28–64	OR 0,75 (0,58; 0,98)	ON+OFF	[12]	⊕⊕○○	–1 oprecisa data –1 överförbarhet
sekvens	Sekvens vs AI	1 RCT	9 766	61	OR 0,91 (0,74; 1,11)	ON+OFF	Figur 8B	⊕⊕○○	–1 oprecisa data –1 överförbarhet

KI = Konfidensintervall; OR = Oddsquot; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvoter; SÖ = Systematisk översikt

**Tabell 4** Sammanfattande resultattabell (GRADE): Endometrieccancer.

Behandlingsstrategi	Jämförelser	Antal studier	Antal patienter	Uppföljning (månader)	RR (95% KI) OR (95% KI)	ON/OFF Treatment	Referens, Meta-analys	GRADE	Kommentar
mono	AI vs TAM	1 SÖ (2 RCT)	14 149	76–100	RR 0,34 (0,16; 0,71)	ON+OFF	[13]	⊕⊕⊕○	–1 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs TAM	1 SÖ (3 RCT)	8 398	28–64	OR 0,46 (0,23; 0,92)	ON+OFF	[12]	⊕⊕⊕○	–1 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs AI	1 RCT	9 766	61	OR 2,45 (1,02; 5,92)	ON	Figur 9A	⊕⊕○○	–1 oprecisa data –1 överförbarhet

KI = Konfidensintervall; OR = Oddsquot; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvoter; SÖ = Systematisk översikt

### Endometrieccancer

Monoterapi under fem år med AI ger en lägre risk att insjukna i endometrieccancer jämfört med fem års behandling med TAM (måttligt starkt vetenskapligt stöd), även om den absoluta risken totalt sett är liten vid fem års monoterapi (0,8 % i TAM gruppen jämfört med 0,2 % i aromatashämmargruppen) [14]. Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt stöd för att risken för endometrieccancer minskar vid sekvensterapi med TAM → AI jämfört med TAM [13]. Skillnaden i risk för endometrieccancer tycks kvarstå efter avslutad behandling vid såväl monoterapi som sekvensterapi [13]. Sekvensterapi med TAM → AI jämfört med AI tycks öka risken för endometrieccancer (begränsat vetenskapligt stöd). Avseende förlängd behandling med AI är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att avgöra om skillnader finns jämfört med placebo (Tabell 4).

### Frakturer

Behandling med AI medför en ökad risk för frakturer vid behandling med AI jämfört med TAM vid såväl monoterapi som sekvensterapi (RR 1,43 95 % KI, 1,26 till 1,62 [14]

respektive OR 1,45 95 % KI, 1,18 till 1,77), (Figur 10A). Det finns ett begränsat vetenskapligt stöd för att avgöra om frakturrisken minskar efter avslutad behandling med AI vid såväl monoterapi som sekvensterapi jämfört med TAM [5,10] i och med att inga signifikanta skillnader erhöles vid analys av off-data, se Tabell 5 och Figur 10.

Även vid sekvensterapi med TAM-AI jämfört med AI finns ett måttligt starkt stöd för att risken för frakturer minskar, medan det ännu inte finns uppgifter om effekten efter avslutad behandling (Figur 10C).

Förlängd behandling med AI jämfört med placebo visar att det i nuläget inte finns vetenskapligt underlag för att avgöra om frakturrisken är påverkad och även här saknas data vid uppföljning efter avslutad behandling [15] (Figur 10D).

Utöver frakturrisken noteras även fler muskuloskeletal biverkningar vid aromatashämmarbehandling jämfört med TAM, däribland led- och muskelsmärta [7]. Även dessa försvinner efter avslutad behandling.

**Tabell 5** Sammanfattande resultattabell (GRADE): Frakturer.

Behandlingsstrategi	Jämförelser	Antal studier	Antal patienter	Uppföljning (månader)	RR (95% KI) OR (95% KI)	ON/OFF Treatment	Referens, Meta-analys	GRADE	Kommentar
mono	AI vs TAM	2 RCT	14 149	76–100	RR 1,43 (1,26; 1,62)	ON+OFF	[12]	⊕⊕⊕⊕	
sekvens	AI vs TAM	1 RCT	6 184	120	OR 0,98 (0,74; 1,30)	OFF	[4]	⊕⊕○○	–1 oprecisa data –1 överförbarhet
sekvens	Sekvens vs TAM	4 RCT	9 717	54–64	OR 1,45 (1,18; 1,77)	ON+OFF	Figur 10A	⊕⊕⊕⊕	
sekvens	Sekvens vs TAM	1 RCT	4 141	91	OR 1,20 (0,94; 1,55)	OFF	Figur 10B	⊕○○○	–2 oprecisa data –1 överförbarhet
sekvens	Sekvens vs AI	2 RCT	14 266	60–71	OR 0,76 (0,67; 0,87)	ON+OFF	Figur 10C	⊕⊕⊕○	–1 överensstämmelse
förlängd	AI vs placebo	1 RCT	5 149	30	OR 1,16 (0,90; 1,50)	ON	Figur 10D	⊕○○○	–2 oprecisa data –1 överförbarhet

KI = Konfidensintervall; OR = Oddskvot; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvoter

### Tromboemboliska händelser

Litteraturen visar ett starkt vetenskapligt stöd för att AI under fem år medför en minskad risk för tromboembolisk sjukdom, framför allt djup ventrombos, jämfört med fem års behandling med TAM.

Det finns därutöver ett starkt vetenskapligt stöd för att AI innehållande sekvensterapier medför en minskad risk för tromboemboliska händelser jämfört med behandling med TAM, medan risken efter avslutad behandling ännu är ofullständigt klarlagd. Det finns även ett starkt vetenskapligt stöd för att det finns en förhöjd risk för tromboemboliska händelser vid TAM → AI jämfört med behandling med AI under fem år. Avseende risken för tromboembolism vid förlängd behandling med AI jämfört med placebo finns otillräckligt vetenskapligt stöd för att några slutsatser ska kunna dras (Tabell 6).

### Kardiovaskulära biverkningar

I de publicerade långtidsuppföljningarna noteras ett begränsat vetenskapligt underlag för att fem års behandling med AI inte medför någon ökad risk att insjukna i hjärt- och kärlsjukdomar jämfört med fem års behandling med TAM [5,6]. För patienter som får sekvensterapi TAM → AI jämfört med TAM finns däremot ett begränsat vetenskapligt stöd för att TAM → AI ökar risken för hjärt-kärlsjukdomar, medan det efter avslutad behandling finns ett otillräckligt vetenskapligt stöd för att TAM → AI ökar risken för hjärt-kärlsjukdomar jämfört med TAM [10].

För de patienter som fått sekvensterapi TAM → AI jämfört med AI noteras ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för en minskad risk för hjärt-kärlsjukdomar vid fem års uppföljning [11].

**Tabell 6** Sammanfattande resultattabell (GRADE): Venösa tromboemboliska biverkningar.

Behandlingsstrategi	Jämförelser	Antal studier	Antal patienter	Uppföljning (månader)	RR (95% KI) OR (95% KI)	ON/OFF Treatment	Referens, Meta-analys	GRADE	Kommentar
mono	AI vs TAM	1 SÖ (2 RCT)	14 149	76–100	RR 0,53 (0,37; 0,74)	ON+OFF	[13]	⊕⊕⊕⊕	
sekvens	Sekvens vs TAM	1 SÖ (3 RCT)	8 398	28–64	OR 0,57 (0,40; 0,80)	ON+OFF	[12]	⊕⊕⊕⊕	
sekvens	Sekvens vs TAM	1 RCT	4 141	91	OR 1,02 (0,54; 1,91)	OFF	Figur 11A	⊕○○○	–2 oprecisa data –1 överförbarhet
sekvens	Sekvens vs AI	2 RCT	14 266	60–71	OR 1,98 (1,59; 2,48)	ON+OFF	Figur 11B	⊕⊕⊕⊕	

KI = Konfidensintervall; OR = Oddskvot; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvoter; SÖ = Systematisk översikt

**Tabell 7** Sammanfattande resultattabell (GRADE): Kardiovaskulära biverkningar.

Behandlingsstrategi	Jämförelser	Antal studier	Antal patienter	Uppföljning (månader)	RR (95% KI) OR (95% KI)	ON/OFF Treatment	Referens, Meta-analys	GRADE	Kommentar
mono	AI vs TAM	1 SÖ (2 RCT)	11 081	76–100	RR 1,13 (0,96; 1,33)	ON+OFF	[13]	⊕⊕○○	–2 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs TAM	3 RCT	6 002	30–91	OR 1,15 (1,00; 1,32)	ON+OFF	Figur 12A	⊕⊕○○	–2 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs TAM	1 RCT	4 141	91	OR 1,21 (1,00; 1,47)	OFF	Figur 12B	⊕○○○	–2 oprecisa data –1 överförbarhet
sekvens	Sekvens vs AI	2 RCT	14 266	60–71	OR 0,84 (0,75; 0,95)	ON+OFF	Figur 12C	⊕⊕⊕○	–½ överensstämmelse –½ oprecisa data
förlängd	AI vs placebo	1 RCT	5 749	30	OR 1,04 (0,82; 1,32)	ON	Figur 12D	⊕⊕○○	–1 precision –1 överförbarhet

KI = Konfidensintervall; OR = Oddsquot; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvoter; SÖ = Systematisk översikt

Vid förlängd behandling med AI jämfört med placebo finns ett otillräckligt vetenskapligt stöd för att AI inte ökar risken för hjärt-kärlsjukdomar. Kunskapsläget avseende risken för hjärt-kärlsjukdomar efter behandling med AI är därför ännu oklart och behöver ytterligare belysas genom förlängd uppföljning (Tabell 7).

### Cerebrovaskulära biverkningar

De publikationer som rapporterar cerebrovaskulära sjukdomar avseende såväl monoterapi som sekvensterapi (TAM → AI jämfört med AI) ger ett måttligt till starkt vetenskapligt stöd för att AI-innehållande regimer inte visar någon skillnad jämfört med TAM när det gäller att få en cerebrovaskulär händelse. Det finns även ett begränsat vetenskapligt stöd för att TAM → AI jämfört med AI inte ökar risken för cerebrovaskulära händelser, medan det vetenskapliga underlaget vid förlängd behandling är otillräckligt (Tabell 8).

### Sammanfattning av allvarliga biverkningar

Ett av huvudsyftena med denna uppföljande SBU-rapport var att belysa långtidseffekterna av allvarliga biverkningar vid adjuvant behandling med AI, och för flera av effektmåtten redovisas därför såväl utfall under som efter avslutad behandling. Det finns inte några hållpunkter för att behandling med AI under fem år jämfört med TAM ökar risken för död utan återfall, medan kunskapsläget är mer osäkert avseende övriga behandlingsstrategier. Behandling med AI jämfört med TAM oavsett behandlingsstrategi minskar risken för venös tromboembolisk sjukdom och endometrie-cancer, men ökar risken för frakturer. Risken för hjärt-kärlsjukdom tycks vara likvärdig vid fem års monoterapi med AI eller TAM, medan sekvensstudier indikerar att den behandlingsarm som fått längst behandling med TAM har en minskad risk för hjärt-kärlsjukdomar jämfört med den behandlingsarm som fått längst AI-behandling. Kunskapsläget är dock osäkert, och

**Tabell 8** Sammanfattande resultattabell (GRADE): Cerebrovaskulära biverkningar.

Behandlingsstrategi	Jämförelser	Antal studier	Antal patienter	Uppföljning (månader)	RR (95% KI) OR (95% KI)	ON/OFF Treatment	Referens, Meta-analys	GRADE	Kommentar
mono	AI vs TAM	1 SÖ (2 RCT)	11 163	51–100	OR 0,84 (0,62; 1,14)	ON+OFF	[12]	⊕⊕⊕○	–1 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs TAM	1 RCT	4 606	71	OR 1,04 (0,71; 1,52)	ON+OFF	Figur 13A	⊕⊕○○	–1 oprecisa data –1 överförbarhet
sekvens	Sekvens vs AI	2 RCT	14 266	60–71	OR 0,89 (0,69; 1,14)	ON+OFF	Figur 13A	⊕⊕○○	–1 överensstämmelse –1 oprecisa data

KI = Konfidensintervall; OR = Oddsquot; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvoter; SÖ = Systematisk översikt

längre tids uppföljning behövs för att några slutsatser ska kunna dras utifrån sekvensstudiernas resultat på detta effektmått. Avseende cerebrovasculära händelser ses inga noterbara skillnader, men studierna har i allmänhet rapporterat detta effektmått på ett oenhetligt sätt.

### Kognitiva biverkningar

Kognitiva biverkningar av cancerbehandling har fått ökad uppmärksamhet de senaste åren. Neuropsykiatriska test-instrument som ska vara validerade används och utmynnar i poängsummer som speglar olika domäner av människans kognition, t ex uppmärksamhet, exekutiv förmåga, minne och verbal förmåga. Man jämför utfallen mellan behandlingsgrupperna över tid. Helst bör en obehandlad kontrollgrupp ingå. Utfallet är relevant för patienterna eftersom oro att den kognitiva förmågan ska påverkas förekommer. Tyvärr är studierna inom detta område få och i bästa fall av medelhög kvalitet, se Tabell 13 i Bilaga 4. Till exempel saknas ofta kognitiva mätdata före det att hormonell behandling inleds eller adekvat kontrollgrupp.

I en liten studie [16] där patienterna rekryterades från BIG1-98 (AI vs TAM) som bedömdes vara av medelhög kvalitet, testades kognitiv förmåga under det femte behandlingsåret. Man såg bättre kognitiv förmåga hos kvinnor som stod på letrozol jämfört med TAM, och skillnaderna bedömdes som små till måttliga. Studien innehöll ingen kontrollgrupp utan hormonell behandling. I en fortsättning på samma studie gjordes en uppföljande analys av kognitiv funktion ett år efter avslutad hormonell behandling (= år 6) [17]. Studien visade ingen skillnad mellan letrozolgruppen och TAM-gruppen, vilket var primär effektvariabel. Men för båda grupperna sågs en måttlig förbättring av kognitiv förmåga från år fem till år sex [17].

Samma patientmaterial har bidragit med data avseende subjektiv kognitiv funktion. I denna studie [56] av medelhög kvalitet fick kvinnorna själva rapportera graden av upplevd kognitiv funktion via enkäter. Man kunde inte se någon skillnad i subjektiv kognitiv funktion mellan de två behandlingsgrupperna och heller ingen skillnad mellan måttillfället år fem jämfört med år sex. Man kunde inte heller se någon korrelation mellan objektiv och subjektiv kognitiv funktion. Däremot sågs en koppling mellan subjektiv kognitiv funktion år fem och år sex, dvs de som hade egenskattad god kognitiv förmåga år fem hade större chans att även ha det år sex, och de som hade sämre kognitiv förmåga år fem hade större chans att även ha det år sex.

En studie baserad på patienter som ingick i TEAM-studien (exemestan fem år versus TAM → exemestan i totalt fem år) bedömdes vara av medelhög kvalitet med avdrag

framför allt för risken för selektion. Man kunde inte se någon skillnad mellan exemestangruppen och friska kontroller efter att mätdata hade justerats för kognitiv resultat före inledande av behandling. För TAM-gruppen såg man sämre resultat jämfört med friska kontroller avseende verbalt minne och exekutiv funktion. Dessutom var funktion avseende processhastighet att bearbeta information sämre jämfört med exemestan [18].

Vi identifierade också en liten prospektiv kohortstudie av kvinnor som stod på TAM eller anastrozole [19]. Dessa kvinnor utgjorde från början kontrollgrupp i en cytostatikastudie med kognition som utfallsmått. I ett senare skede rekryterades en kontrollgrupp för att möjliggöra jämförelser. Studien bedömdes ha låg kvalitet pga inadekvat kontrollgrupp samt att studien innehöll få individer. Man fann att både TAM-gruppen och anastrozolgruppen oftare hade sämre kognitiv förmåga efter 5–6 månaders behandling jämfört med inför behandlingsstarten när man jämförde med obehandlade kontroller (39 % och 64 % respektive 7 %).

Sammanfattningsvis kan inga skillnader vad gäller risken för kognitiva biverkningar påvisas mellan AI och TAM. Tillgängliga studier är dock relativt små och innehåller metodologiska begränsningar. En studie har dock visat förbättrad kognitiv funktion ett år efter avslutad hormonell behandling (både för TAM och AI), vilket indikerar att hormonell behandling eventuellt kan ge viss negativ kognitiv påverkan. Detta fynd behöver dock konfirmeras.

### Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet (health related quality of life, HRQoL) mäts bl a genom frågeformulär som patienterna fyller i (FACT-B, TOI, SF36, MENQOL).

Enkäterna innehåller frågor som avspeglar både fysiska, psykiska, funktionella och sociala domäner. HQoL presenteras ibland som ett globalt effektmått som uttrycks i en poängsumma där man mäter skillnader mellan behandlingsgrupperna vid givna tidpunkter och förändring över tid. Fyra av de stora randomiserade studierna har genererat livskvalitetsdata [20–24], se Tabell 14 i Bilaga 4.

Från ATAC-studien, som är en monoterapi-studie, har rapporterats livskvalitetsdata som registrerades från månad 0 till månad 60 [20]. Studien bedöms vara av hög kvalitet med 87 procent av alla formulär besvarade. Man kunde inte se någon skillnad mellan anastrozolgruppen och TAM-gruppen. Båda grupper förbättrade sitt globala livskvalitetsmått över tid. Ett särskilt formulär som mätte endokrina symtom fylldes i av patienterna. Inte heller detta kunde visa någon skillnad mellan armarna, och även här sågs en viss förbättring över tid.

IES-studien är rapporterad på ett likartat sätt som ATAC-studien med två publikationer, den första med uppföljning 0–2 år (hög kvalitet) [21] och den andra med uppföljning 0–5 år (medelhög kvalitet) [22]. Man har inte kunnat påvisa någon kliniskt meningsfull skillnad mellan TAM monoterapi och sekvensterapi med TAM → exemestan [21]. Dessa studier visade inte heller någon skillnad mellan grupperna avseende endokrina symtom.

Den placebokontrollerade studien MA-17 där experimentarmen innehöll förlängd behandling med letrozol har rapporterat livskvalitetsdata med en medianuppföljning på 30 månader [23]. För de sammanslagna fysiska och mentala domänerna sågs ingen signifikant skillnad, men för vissa specifika variabler sågs ett sämre utfall med letrozol jämfört med placebo (fysisk funktion, smärta och vitalitetskänsla). Även för sexuell funktion och vasomotorisktymtom (svettningar/värmevallningar) gav letrozol mer besvär än placebo.

Slutligen har QoL rapporterats från TEAM-studien där exemestan i fem år jämfördes med TAM i 2–3 år följt av exemestan till en total behandlingstid på fem år [24]. Studien bedömdes ha medelhög kvalitet. Livskvalitetsmätningarna utfördes efter 12 och 24 månaders behandling. I praktiken är alltså studien en direkt jämförelse mellan exemestan och TAM. Man såg inga signifikanta skillnader mellan behandlingsarmarna avseende global livskvalitet. För de olika domänerna emotionell och sexuell funktion sågs numeriskt lägre livskvalitet för exemestan jämfört med TAM, men dessa skillnader ansågs inte kliniskt relevanta. Av de enstaka symtom som kvinnorna rapporterade fann man signifikant mer sömnsvårigheter i exemestangruppen.

Sammanlagt fyra randomiserade livskvalitetsstudier har publicerats. Dessa är samtliga substudier som utförts inom ramen för några av de största randomiserade stu-

dierna inom området (MA-17, ATAC, IES). För de övergripande livskvalitetsutfallen har ingen skillnad kunnat påvisas mellan AI och TAM (fyra publikationer från tre studier). För AI jämfört med placebo (1 studie) fann man heller ingen skillnad i sammanslagen livskvalitet, men vissa specifika variabler visade sämre utfall med AI (letrozol) än för placebo (Tabell 9).

### Biomarkörer

Det finns en omfattande publicerad litteratur om effekten av behandling med AI jämfört med TAM-behandling i förhållande till tumörens biologiska egenskaper och uttryck av biomarkörer baserad på de randomiserade studierna. En betydande andel av dessa har vid granskningen bedömts ha låg kvalitet, framför allt pga ett betydande bortfall av patienter med tillgänglig tumörvävnad. Flera studier som analyserat nya, potentiellt intressanta markörer såsom genprofiler (Oncotype DX) har därför tyvärr inte kunnat bidra till kunskapsläget och exkluderats. De inkluderade publikationerna innefattar samtliga studiedesigner av adjuvant aromatishämmande behandling: AI jämfört med TAM under fem år [25–29], sekvensterapi [30,31] liksom förlängd behandling efter fem års TAM-behandling [32], se Tabell 15. De inkluderade biomarkörstudierna har rapporterat effekt av aromatishämmande behandling i förhållande till de i klinisk rutin använda biomarkörerna ER, PgR, HER2 och Ki67. Dessa markörer har analyserats på paraffinbäddad vävnad i likhet med användningen i klinisk rutin.

ATAC-studien påbörjade inklusionen av patienter för över ett decennium sedan och innefattar därmed även patienter där hormonreceptorstatus saknades vid randomiseringen eller där senare bestämning på ett referenslaboratorium funnit att även patienter med hormonreceptornegativa tumörer inkluderats. De inkluderade studierna har därför kunnat bekräfta att uttryck av ER, jämfört med avsaknad av uttryck av ER, är en förutsätt-

**Tabell 9** Sammanfattande resultat (GRADE): Hälsorelaterad livskvalitet.

Behandlingsstrategi	Jämförelser	Antal studier	Antal patienter	Uppföljning (månader)	RR (95% KI) OR (95% KI)	ON/OFF Treatment	Referens, Meta-analys	GRADE	Kommentar
mono	AI vs TAM	1 RCT	682	60	ej signifikant	ON	[19]	⊕⊕○○	-1 oprecisa data -1 överförbarhet
sekvens	Sekvens vs TAM	2 RCT	582	24–60	ej signifikant	ON	[20,21]	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 oprecisa data
förlängd	AI vs placebo	1 RCT	3 612	30	ej signifikant	ON	[22]	⊕⊕○○	-1 studiekvalitet -1 oprecisa data -1 överförbarhet

KI = Konfidensintervall; OR = Oddsquotient; RCT = Randomiserad kontrollerad studie; RR = Riskkvoter

ning för en signifikant behandlingseffekt av AI oavsett behandlingsstrategi [25–27,29,30,32]. Den förbättrade behandlingseffekten av AI jämfört med TAM kunde inte förklaras av skillnad i effekt beroende på uttryck av ER och PgR [25–27,29,30].

Övervägande andelen av publikationerna baseras på den i Sverige använda cut-off-nivån för ER och PgR (10 % eller fler infärgade tumörceller). Flera publikationer har använt en bedömningskala (Histo score och Allred score) som inte används i klinisk rutin, och detta medför att den externa validiteten måste ifrågasättas för dessa studier [25,30].

Publikationerna avseende ER och PgR redovisar resultat såväl av prospektiv analys av hormonreceptorstatus på ett lokalt laboratorium [26,32] och/eller retrospektivt insamlad vävnad från primärtumören för att utföra hormonreceptorbestämning vid ett centralt referenslaboratorium [25,29,30]. I BIG-studien har man jämfört behandlingseffekten av endokrin terapi i förhållande till hormonreceptorstatus utförd på ett lokalt laboratorium och ett centralt referenslaboratorium där överensstämmelsen mellan dessa analyser var mellan 75 och 82 procent beroende på hur analysen utfördes [29].

Effekten av letrozol i förhållande till TAM var högre för de patienter som bedömdes ha en hormonreceptorpositiv tumör (ER+, PgR+ respektive ER+ och/eller PgR+) vid ett centralt laboratorium (HR 0,70) jämfört med när bedömningen baserades på lokal receptorbestämning (HR 0,83). ATAC-studiens publikationer har använt tissue microarray-teknik (TMA) i sina biomarkörstudier [25], medan övriga studier bestämt biomarkörstatus på helglas på samma sätt som i klinisk rutin.

I SBU-rapporten från 2005 om användning av AI fanns preliminära data baserade på preoperativa studier som indikerade att HER2-positiva tumörer skulle ha bättre effekt av behandling med AI jämfört med TAM än de med HER2-negativa tumörer. I denna rapport finns två publikationer som redovisar effekt av AI jämfört med TAM i förhållande till HER2-status. Båda studierna med 68 respektive 51 månaders uppföljning bekräftar att patienter med HER2-positiva tumörer har en försämrad prognos oavsett behandling med TAM eller AI, och effekten av AI är oberoende av HER2-status (avsaknad av signifikant interaktion mellan behandlingen, AI jämfört med TAM, och HER2-status). HER2-status är en viktig prognostisk faktor och en prediktiv biomarkör för trastuzumab-behandling [33], men är inte en prediktiv biomarkör vid val av endokrin terapi.

Två publikationer med olika behandlingsdesign (monoterapi respektive sekvansterapi) har även redogjort för

effekten av aromatashämmande behandling i förhållande till proliferationsmarkören Ki67 [28,31]. I BIG1-98-studien finns en indikation att patienter med ER+-tumörer som är högprolifererande (høgt Ki67) har bättre effekt av AI än TAM [28], medan sekvensstudiens resultat antyder att patienter med lågprolifererande tumörer har bättre effekt av AI än TAM efter två års behandling med TAM [31]. Studierna har använt olika cut-off-nivåer (medianvärde respektive 10 %), men framför allt olika studiedesign, vilket medför att några slutsatser inte kan dras av dessa.

*Sammanfattningsvis* har den omfattande litteraturen om biomarkörer vid behandling med AI bekräftat att ER-positivitet hos tumören är en förutsättning för effekt av aromatashämmande behandling oavsett behandlingsstrategi (monoterapi/sekvens/förlängd terapi) och att bestämning bör utföras på ett referenslaboratorium eller ett lokalt laboratorium som använder liknande bestämningsrutiner som referenslaboratoriet. Värdet av analys av PgR i tillägg till ER är i dessa publikationer oklart, medan HER2-status är en central prognostisk faktor men inte en behandlingsprediktiv markör för AI. Proliferationsmarkören Ki67 kan i nuläget inte heller användas som urvalskriterium för val av endokrin terapi.

### Följsamhet

Studier på följsamhet är inte baserad på någon systematisk litteratursökning med kvalitetsgranskning, men sammantaget föreligger en övertygande dokumentation för att bristande följsamhet är ett betydande kliniskt problem. Detta måste uppmärksammas och bemötas i de rutiner som tillämpas på landets bröstcancerenheter. Problemet med bristande följsamhet understryker att en god patientmedverkan är av största betydelse för att uppnå bästa möjliga bröstcancerbehandling. Även patientorganisationer är viktiga samarbetspartner när det gäller att nå ut med informationen. Att avbryta behandlingen kan vara ett rimligt beslut i de fall man får kraftiga biverkningar som inte lindras trots adekvata åtgärder, inklusive att man provat med att byta till annat läkemedel. Ett beslut att avbryta behandlingen förutsätter att patienten fått adekvat information om vad detta innebär med tanke på risken för sämre prognos.

Hormonella läkemedel mot bröstcancer kännetecknas av en lindrig biverkningsbild i jämförelse med de flesta andra cancerläkemedel. Dock kan även måttliga biverkningar ge stora effekter på följsamheten till behandlingen eftersom behandlingen ska pågå i minst fem år. För TAM finns ett flertal RCT som visar att 2–3 års behandling är sämre än fem års behandling (EBCTCG 2005). Patienter som avbryter sin behandling löper därför rimligen en större risk för återfall och i förlängningen även ökad risk att avlida i bröstcancer. I en metaanalys avseende avbruten adjuvant hormonell behandling inom ramen för kliniska

studier fann man att behandlingen avbröts av 23–28 procent av patienterna. Det var ingen skillnad mellan TAM och AI [34].

I en amerikansk registerstudie omfattande 2 207 kvinnor med primärt operabel bröstcancer som startade hormonell behandling gjorde 21 procent av patienterna behandlingsavbrott på minst 60 dagar under det första året. Under år fem var det endast 27 procent av patienterna som inte gjort ett uppehåll på 60 dagar eller mer [35]. Regressionsanalys visade att den enda riskfaktorn för bristande följsamhet var åldern >70 år, HR 2,00 (95 % KI, 1,36 till 2,94).

I en holländsk studie som var ett subprotokoll till TEAM-studien (exemestan i fem år vs TAM 2–3 år → exemestan 2–3 år till totalt fem år), inkluderades 3 142 kvinnor vars följsamhet till behandlingen registrerades [36]. Behandlingsavbrott inom ett år förekom i 7 procent hos kvinnor <65 år, 7,5 procent hos kvinnor 65–74 år och 13,2 procent hos kvinnor ≥75 år (p < 0,001). I alla ålderskategorier angavs biverkningar vara den vanligaste orsaken för avbruten behandling med 85 procent, 83 procent respektive 89 procent.

I en svensk registerstudie identifierades 1 741 kvinnor som under 2005 inledde hormonell behandling [37]. Via läkemedelsregistret följdes kvinnornas uttag av TAM eller AI under en treårsperiod. Trettioen procent av kvinnorna uppvisade bristande följsamhet, vilket definierades som att man tagit ut mindre än 80 procent av ordinerat läkemedel från apoteket eller att mer än 180 dagar gick mellan förnyat uttag. God följsamhet var kopplat till lägre ålder, större tumör, att vara gift samt att vara född i ett nordiskt land. Man kunde inte se någon koppling mellan socioekonomisk status och nedsatt följsamhet.

### Hälsoekonomiska aspekter

Detta avsnitt av rapporten består av två delar. Den första beskriver årskostnaden för behandling med aromatashämmare och relevanta jämförelsealternativ. I den andra delen presenteras resultatet från litteratursökningen gällande studier som analyserat aromatashämmarnas kostnadseffektivitet. För en närmare presentation av de hälsoekonomiska begrepp och metoder som används i detta Kapitel hänvisas till SBU:s handbok i utvärdering av medicinska teknologier, Kapitel 11, se [www.sbu.se/metodbok](http://www.sbu.se/metodbok).

### Kostnader

SBU har utifrån priserna i TLV:s prisdatabas (2014) skattat en årskostnad för behandling med tamoxifen och behandling med aromatashämmarna anastrozol, letrozol eller exemestan (Tabell 10). Då det finns generiska produkter på marknaden har SBU valt att presentera kostnaden för den billigaste produkten för varje aromatashämmare.

**Tabell 10** Årskostnad för behandling med tamoxifen eller aromatashämmare (apotekens utförsäljningspris (AUP), svenska kronor).

Substans	AUP per tablett	Årskostnad
Tamoxifen (20 mg)	2,32	847
Anastrozol (1 mg)	0,51	186
Letrozol (2,5 mg)	0,82	299
Exemestan (25 mg)	6,98	2 548

Källa: TLV:s prisdatabas (2014-01-15)

### Kostnadseffektivitet

Litteratursökningen av hälsoekonomisk litteratur identifierade 217 studier (Figur 15). Dessa relevansbedömdes och kvalitetsgranskades med tillämpning av SBU:s hälsoekonomiska granskningsmallar för studiekvalitet, se Bilaga 8 på [www.sbu.se/metodbok](http://www.sbu.se/metodbok). Huruvida resultaten från hälsoekonomiska studier utförda i andra länder är relevanta för svensk hälso- och sjukvård beror till stor del på hur hälso- och sjukvårdssystemen är utformade. Därför har endast hälsoekonomiska studier från länder som kan anses ha sjukvårdssystem rimligt jämförbara med svensk sjukvård (Europa, Kanada och Australien) inkluderats.

Efter att patenten gick ut år 2010 har priserna på aromatashämmarna reducerats med mer än 90 procent (Figur 7), och idag är priserna för vissa av aromatashämmarna istället tillräckligt lägre än de för tamoxifen. De inkluderade studierna som bygger på äldre priser kan därför anses vara irrelevanta. Eftersom den totala kostnaden inte bara påverkas av läkemedelspriserna utan även av skillnader i effekt och biverkningar har SBU ändå bedömt att det bidrar med relevant information att kortfattat presentera den litteratur som identifierats.

I litteratursökningen identifierades en brittisk systematisk översikt [38] av hög kvalitet som gjort sökningar av hälsoekonomisk litteratur fram till sista veckan i maj 2005. SBU har därför bara granskat de studier som tillkommit efter detta datum. Sökorden i den brittiska översikten skiljde sig något från SBU:s sökning men bedömdes vara tillräckligt lika för att ha fångat de relevanta hälsoekonomiska studierna inom området. I översikten uppfyllde endast en studie inklusionskriterierna [39]. Då studien var gjord utifrån ett amerikanskt perspektiv exkluderades den från SBU:s hälsoekonomiska översikt.

Av de studier som publicerats efter den brittiska översikten bedömdes tolv studier ha medelhög eller hög kvalitet, varav samtliga är modellstudier [38,40–50]. Dessa presenteras i Tabell 16–18 i Bilaga 4 uppdelat på vilken behandlingsstrategi studien analyserat. Då vissa av stu-

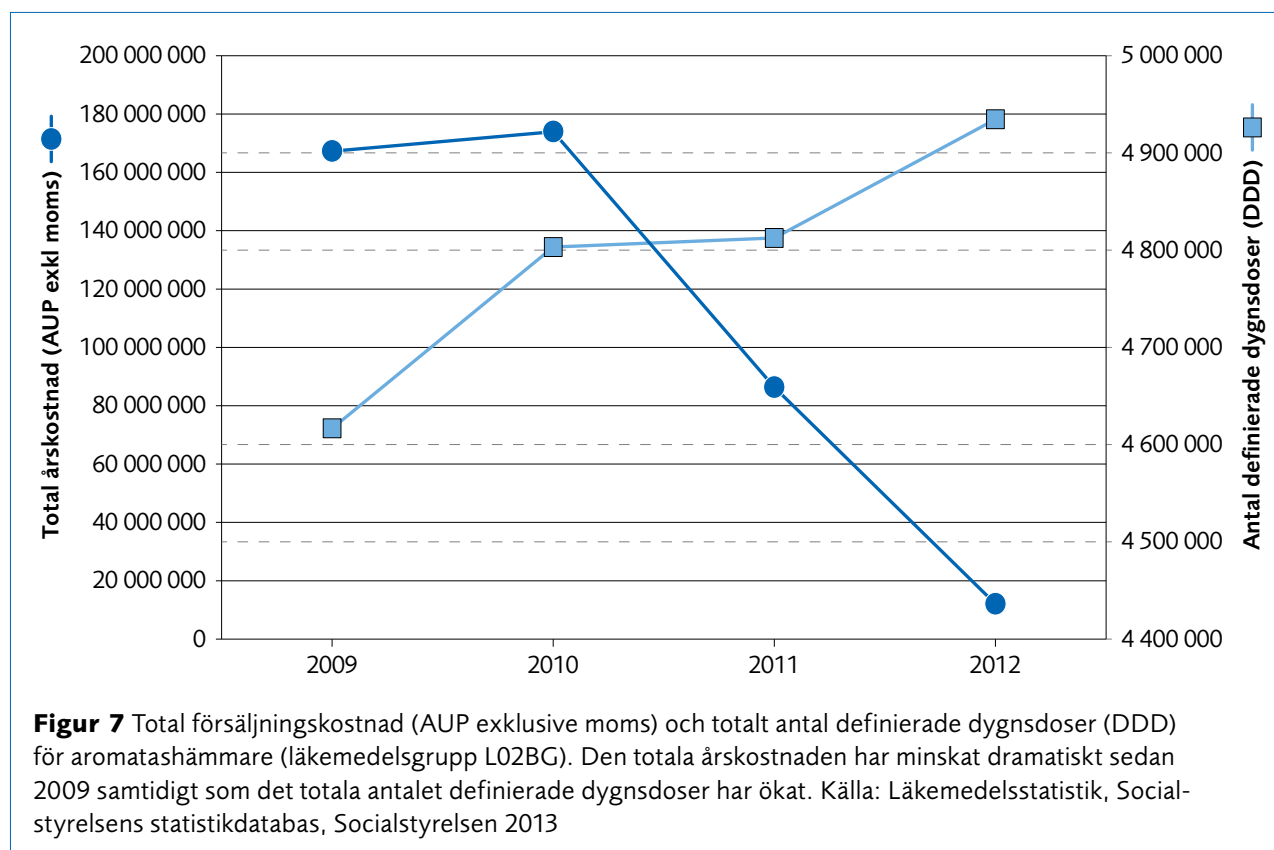
dierna innehåller jämförelser av flera olika behandlingsstrategier kan studierna förekomma i fler än en tabell. De inkluderade studierna avspeglar epidemiologiska förhållanden och priser för olika länder: Spanien [41], Tyskland [42,45], Kanada [40,44,48,50], England [38,43] Belgien [49] och Sverige [46]. Det finns inga studier som direkt jämför aromatashämmarnas kostnader och effekter i relation till varandra.

Majoriteten av inkluderade studier anger, oavsett jämförda alternativ och behandlingsstrategi (monoterapi, sekvensterapi och tilläggsbehandling), att aromatashämmare utgör en kostnadseffektiv behandling vid en betalningsvilja på minst 430 000 kronor per QALY (studierna är gjorda mellan åren 2006 och 2010). För att sätta beloppets storlek i perspektiv kan det nämnas att en kostnad per QALY mellan 100 000 och 500 000 kronor beaktas som medelhög av Socialstyrelsen [51,52]. Det bör noteras att den enda studien som visar en kostnad på över 500 000 kronor per QALY är en studie som jämför en fem år lång behandling med anastrozol med fem års behandling med tamoxifen och finansieras av konkurrenter till anastrozol (tillverkarna av exemestan) [41]. De flesta studierna i SBU:s översikt har finansierats med medel från tillverkarna av det läkemedel som utvärderas i studien. Att den enda oberoende studien visar en kost-

nad på högst 323 000 kronor per QALY (31 965 pund per QALY) för de tre behandlingsstrategierna stöder emellertid den bild som de industrifinansierade studierna ger [38].

Enligt inkluderade studier var priset för aromatashämmare mellan 6 och 37 gånger högre än priset för tamoxifen. Numera är prisrelationen betydligt jämnare, dvs priset för aromatashämmare är kraftigt reducerat sedan patenttiden gått ut (Figur 7). I dagsläget är det lägsta priset för exemestan cirka tre gånger så högt som det för tamoxifen. Det innebär alltså att kostnaden per QALY för byte till behandling med exemestan istället för tamoxifen efter två till tre år med tamoxifenbehandling är betydligt lägre än vad den var i de studier som SBU:s hälsoekonomiska översikt visar. För anastrozol och letrozol är priset t o m lägre än det för tamoxifen.

Sammanfattningsvis betyder detta att ett byte till exemestan efter en två till tre år lång behandling med tamoxifen med stor sannolikhet är kostnadseffektivt jämfört med att fortsätta med tamoxifen vid en betalningsvilja per QALY på minst 300 000 kronor. När det gäller anastrozol och letrozol är dessa till mycket stor sannolikhet kostnadseffektiva behandlingar oavsett betalningsviljan för en QALY.





## Sjukvårdens struktur och organisation

Beslutet att rekommendera adjuvant behandling med hormonella läkemedel såsom AI bör tas på postoperativ multidisciplinär terapikonferens (MDT-konferens) där kirurg, onkolog, patolog, mammografiläkare samt bröstsjuksköterskor brukar delta. Vid MDT-konferensen fastställs att operationen är radikal och att ytterligare kirurgi inte behövs. Om så är fallet kontrollerar man att tumörstadium och relevanta tumörmarkörer har rapporterats. Utifrån dessa resultat, och med hänsyn tagen till patientens övriga hälsotillstånd, ger MDT-konferensen sin behandlingsrekommendation som ska utgå från det nationella och regionala vårdprogram som tillämpas.

Efter MDT-konferensen får patienten ett återbesök med information om operationens resultat inklusive den mikroskopiska diagnosen. Information ges också om fortsatt vårdplan där patienten får veta om hormonell behandling är aktuell. Beroende på den lokala organisationen är det antingen en bröstkirurg eller en onkolog som står för nästan all nyförskrivning av adjuvant hormonell behandling. Receptet förlängs årsvis antingen i samband med återbesök till läkare eller efter uppföljning utförd av bröstsjuksköterska. På en del ställen får patienten själv ansvara för att ta kontakt med mottagningen för att få receptförnyelse. I vissa län remitteras patienterna ut till primärvården som på så sätt kan bli ansvarig för fortsatt förskrivning. Det är viktigt att de enheter som förskriver adjuvant hormonell behandling vid bröstcancer är organiserade på så sätt att patienter som ska byta behandling (från AI till TAM eller vice versa) får information och påminnelse om detta. Kunskapen att upp till 30 procent av kvinnorna slutar sin behandling innan de stipulerade fem åren [37] gör också att man i vårdprogrammen framhåller vikten av att bröstcancerbehandlande enheter måste ha en mycket god tillgänglighet, så att patienterna vid behov lätt kan få ytterligare information om den hormonella behandlingen samt råd för att på bästa sätt hantera de biverkningar som ofta uppstår.

## Etiska aspekter

Bröstcancer är en allvarlig sjukdom som utan behandling är dödlig. Dödligheten i sjukdomen har minskat genom åren pga tidig diagnostik och modern systemisk tilläggsbehandling, t ex hormonell terapi. Hormonell behandling med AI är idag ett etablerat behandlingsval vid postmenopausal östrogenkänslig bröstcancer pga dess dokumenterade effekt på sjukdomsfri överlevnad, se Figur 1.

I Sverige är fem års överlevnad i bröstcancer 87 procent och för patienter med hormonkänsliga tumörer i tidigt stadium överstiger den 95 procent. För dessa patienter med låg risk för återfall i bröstcancer kan biverkningarna överväga den gynnsamma effekten av adjuvant behand-

ling med AI enligt risk/nytta-principen. Det är därför viktigt att patienten noggrant informeras om kända bieffekter och effekter på livskvalitet av behandlingen så att behandlingsalternativ med TAM eller t o m ingen tilläggsbehandling övervägs i dialog med patienten. Sekvensterapi har enligt flera författare framförts medföra den lägsta risk/nytta-kvoten jämfört med fem års behandling med enbart AI, men kunskapsläget är ännu begränsat eftersom endast ett fåtal studier har publicerade data med långtidsuppföljning [10]. Den ökade kardiovaskulära risken som noterats vid aromatasterapi jämfört med TAM-behandling vid sekvensterapi återfinns inte i monoterapistudierna, och kunskapsläget är därför otillräckligt för en generell rekommendation om preparatval för patienter med känd kardiovaskulär sjukdom.

Biverkningsprofilen är hos de flesta patienter gynnsam vid behandling med AI, men ungefär en tredjedel av patienterna drabbas av symtomgivande biverkningar och negativ inverkan på livskvaliteten som kan medföra svårigheter att fullfölja behandlingen [37]. Den negativa inverkan på patientupplevd livskvalitet är lika hög vid behandling med TAM som vid behandling med AI, men biverkningsprofilen är olika mellan preparaten. Risk för kognitiva biverkningar har diskuterats i samband med endokrin behandling, vilket även gäller behandling med AI men kunskapsunderlaget är bristfälligt, vilket försvårar tolkningen av data och adekvat information till patienten. Osäkerheten kring detta kan i sin tur leda till minskad livskvalitet, vilket i sig kan vara ett problem. Den låga följsamheten vid all hormonell behandling understryker att alla patienter som rekommenderas denna behandling bör få adekvat information om de vanligaste biverkningarna och patientupplevd livskvalitet före start av behandling för att ett informerat ställningstagande till behandlingsförslaget ska kunna göras av patienten. Det ställer etiska krav på att alla förskrivare är väl informerade om bieffekter vid hormonell terapi och att dessa diskuteras med patienten. Den negativa inverkan på livskvaliteten vid hormonell terapi är vanligast under det första behandlingsåret och försvinner oftast efter utsatt behandling. Det är därför även värdefullt att få möjlighet till en snar uppföljande vårdkontakt som kan ge råd om symtomlindring av biverkningar och eventuellt göra ett terapibyte.

Sedan läkemedelspatenten för AI gått ut är adjuvant behandling med AI kostnadsneutralt jämfört med TAM-behandling. Det finns därför i nuläget inte någon anledning att reservera behandling med AI till patienter med högre risk för återfall, t ex de med lymfkörtelmetastaser, utan behandlingsvalet mellan AI och TAM bör i första hand ta hänsyn till biverkningsprofil och eventuella kontraindikationer hos den enskilda patienten.

Sammanfattningsvis finns inte några identifierade stora etiska problem vid adjuvant behandling med AI. Det är en behandling som har stor sannolikhet av kostnadseffektivitet och måttliga biverkningar som dock kan medföra att patienten inte fullföljer avsedd behandling. Uppföljning efter insättande av AI för symtomkontroll av biverkningar bör ske på ett enhetligt sätt för alla patienter för att följsamheten till behandlingen ska bli högre än den rapporteras vara i nuläget. Därmed kan effekten av läkemedlet förväntas bli ännu bättre.

### Användning av metoden i Sverige

AI ingår sedan mer än fem år i standardbehandlingen vid tidig östrogenkänslig bröstcancer i Sverige, antingen som fem års adjuvant behandling (monoterapi) eller som sekvensbehandling i 2–3 år följt av 2–3 års behandling med TAM. Det finns därmed en betydande förtrogenhet med preparatet i vårt land hos aktuella vårdgivare. Trots detta kan man fortfarande notera regionala skillnader i användningen av preparatet liksom i preparatval i landet. I vissa delar av Sverige erbjuds inte patienter med lymfkörtelnegativ sjukdom behandling med AI som standardval eftersom effekten av AI för en "lågrisk"-patientkategori inte bedömts vara tillräckligt stor jämfört med TAM för att motivera den tidigare kostnadsskillnaden. Sedan behandling med AI blivit kostnadsneutralt jämfört med TAM, betonas dock allmänt att behandlingsval för den enskilda patienten även bör styras av eventuella biverkningar och kontraindikationer, eftersom det ekonomiska incitamentet har försvunnit. De regionala skillnaderna i förskrivningsmönster kommer därmed successivt att försvinna.

Förlängd behandling med AI efter fem års behandling med TAM förlänger sjukdomsfri överlevnad av bröstcancer hos postmenopausala patienter med östrogenkänslig och körtelpositiv sjukdom, men behandlingen har ännu inte på ett systematiskt sätt införts i Sverige. I nuläget kommer dock de flesta körtelpositiva patienter i denna grupp att ha behandlats med AI i någon regim under de första fem åren, varför metoden inte är aktuell för denna patientgrupp. För de patienter som behandlats med TAM under de första fem åren, kan dock förlängd behandling med AI komma att införas i rutinsjukvård.

AI har inte någon medicinsk effekt på återfallsrisken för premenopausala patienter. För premenopausala patienter med östrogenkänslig sjukdom som efter fem års adjuvant behandling med TAM (eller kemo-endokrin terapi) är postmenopausala, rekommenderas förlängd hormonell terapi med fem års behandling med AI för patienter med körtelpositiv sjukdom.

AI har en väldokumenterad negativ effekt på benhälsan och är kontraindicerad vid osteoporos [13,14]. Det nationella vårdprogrammet för bröstcancer [53], liksom

regionala applikationer, rekommenderar därför att ben-tätetsmätning görs före insättning av AI. Vid förekomst av osteoporos eller osteopeni med andra riskfaktorer för fraktur, ska behandling med bisfosfonat och tillägg av kalcium och d-vitamin förskrivas. För patienter med låg risk för återfall och nedsatt benhälsa, bör TAM övervägas som förstahandsval. De patienter som däremot har kontraindikationer för TAM, t ex tidigare lungemboli eller djup ventrombos, rekommenderas redan idag AI som förstahandsval.

### Identifierade kunskapsluckor

Kunskapen om behandlingseffekt och bieffekter med AI vid långtidsuppföljning är ännu sparsam och begränsas till ungefär tio år för två stora inkluderade monoterapistudier [5,6], medan sekvensterapierna liksom förlängd behandling har kortare uppföljningstid. Motsvarande kunskapsnivå för adjuvant behandling med TAM baseras på 15 års uppföljning, och den senaste EBCTCG-uppdateringen från 2011 kunde påvisa värdet av långtidsuppföljning vid endokrin terapi framför allt för att kunna avgöra effekten av behandlingen på dödligheten (död utan recidiv respektive död med recidiv i bröstcancer).

Ännu mer sparsam är uppdateringen av bieffekter efter längre tids uppföljning efter avslutad behandling, där rapportering om allvarliga bieffekter såsom bl a lungemboli saknas. Flera uppdaterade studier och overview-data saknar detaljerad rapportering om bieffekter och beskrivs ofta inte i publikationens text utan återfinns endast i appendix-tabeller. Likaså är effekten på hjärt-kärlsjukdom vid behandling med AI oklar eftersom de olika studieprotokollen rapporterat dessa effekter utan enhetliga definitioner, vilket gör att avsaknad av effekt på hjärthändelser liksom rapporterad negativ effekt vid behandling med AI är svår att värdera. Ytterligare en aspekt är att de potentiella kardiovaskulära riskerna med AI för kvinnor som redan tidigare har en förhöjd risk för hjärt- och kärlsjukdom är dåligt kända. Det är möjligt att riskerna med AI för denna grupp inte uppvägs av de potentiella vinsterna med en bättre effekt mot bröstcancer.

Förhoppningen om att identifiera subgrupper av patienter baserad på biomarkörstudier med mycket god effekt av AI eller ingen effekt av AI, har hittills inte rönt någon större framgång. Utöver ER-status, kan inte någon annan biomarkör användas för selektion av patienter till adjuvant behandling med AI. Frågan om nivån för ER-positivitet (1%/10% eller mer av fraktionen av infärgade cellkärnor) saknar dock fortfarande svar och är en kliniskt relevant fråga att besvara i de utförda randomiserade studierna.

Användningen av AI i klinisk rutin (praxisrapportering) är sparsamt rapporterad, och därmed kan kliniskt viktiga noterade bieffekter utanför studier ha svårt att nå ut till

profession och allmänhet. Praxisrapporteringen har dock medfört att man noterat att följsamheten till all endokrin behandling är mindre än förväntat, sällan högre än 70 procent, och interventionsstudier för att förbättra följsamheten till endokrin terapi bör därför bli ett prioriterat forskningsområde.

Flera kunskapsluckor avseende förlängd endokrin behandling, jämförelse mellan olika preparat liksom effekten hos premenopausala patienter kommer snart att besvaras inom ramen för flera stora randomiserade studier som är färdiginkluderade och där resultat av dessa är att förvänta inom de närmaste åren.

Sammanfattningsvis finns det otillräckligt vetenskapligt stöd för att förlängd behandling med AI har kliniskt viktig effekt avseende ökad risk för död utan återfall, endometriecancer och venösa tromboemboliska biverkningar. Dessutom finns det otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns kliniska betydelsefulla skillnader mellan behandlingarna när det gäller effekten på kognitiva funktioner och behandlingsprediktiva värden av biomarkörer.

### Pågående studier

För närvarande pågår inte inklusion i någon adjuvant studie i Sverige som studerar effekten av AI, men det finns flera nyligen färdiginkluderade studier där vi inväntar resultat inom en snar framtid:

SOLE-studien, om förlängd endokrinbehandling efter fem års behandling med TAM eller AI, jämför ytterligare fem års kontinuerlig behandling med AI jämfört med intermittent behandling med AI (nio månaders behandling årligen under fem år). Studien kommer att besvara frågan om intermittent behandling är jämförbar med kontinuerlig behandling under fem år efter fem års initial behandling med endokrin terapi (NCT0053410).

FACE-studien har inkluderat patienter med receptorpositiv sjukdom och lyfmskörtelmetastaser och randomiserat dem mellan fem års behandling med två olika preparat av AI (anastrozol och letrozol) (NCT00248170). Studien kommer att ge svar på om behandlingseffekten mellan två olika preparat är ekvivalent.

SOFT-studien studerar premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv sjukdom som fortfarande menstruerar efter avslutad cytostatikabehandling. Där man i en trearmad studie utvärderar effekten av TAM jämfört med kombination av GnRH analog med TAM och kombinationen GnRH analog med AI (NCT 00066690).

TEXT-studien inkluderar premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv sjukdom som oavsett tidigare

cytostatikabehandling randomiseras till GnRH analog med AI eller TAM i kombination (NCT000666703). Båda dessa studier kommer att besvara frågan om premenopausala patienter med bevarad ovarialfunktion har jämförbar effekt av AI och TAM i tillägg till behandling med GnRH analog.

## Metodik för den systematiska litteraturgenomgången

### Litteratursökning

Litteratursökning har utförts i databaserna Pubmed, Cochrane Library och Embase t o m 2012-03-26. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Bilaga 5 på [www.sbu.se/201402](http://www.sbu.se/201402). Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten. 786 abstrakt påträffades. De abstraktlistor som genererades vid litteratursökningen granskades av de två sakkunniga oberoende av varandra. De studier som minst en av de sakkunniga bedömde som relevanta för frågeställningarna rekviderades i fulltext (239 artiklar). Studier som vid granskning i fulltext inte uppfyllde inklusionskriterierna eller bedömdes ha låg studiekvalitet enligt SBU:s granskningsmallar, se Bilaga 6 på [www.sbu.se/201402](http://www.sbu.se/201402), exkluderades med angivande av huvudsakliga skäl för exklusion. Det var 207 artiklar som exkluderades, beroende på att de i något avseende inte motsvarade våra inklusionskriterier (population, intervention, jämförelsegrupp, effektmått, uppföljningstid, inte systematiska översikter). (se Figur 14 och 15 i Bilaga 3 på [www.sbu.se/201402](http://www.sbu.se/201402)). Enbart studier med minst medelhög studiekvalitet tabellerades. Av dessa exkluderade är tre större studier som speciellt beskrivs här. Två studier med förlängd terapi (ABC6G6b samt NSABP-B33) exkluderades pga låg studiekvalitet. ABC6G6 var en oblandad studie där pre-randomisering utan patientens samtycke tillämpades, vilket ledde till att 30 procent av de som randomiserades till förlängd behandling med tre års anastrozol avböjde deltagande. Dessutom rekryterades patienterna direkt från en föregående studie där hälften var randomiserade till aminoglutetimid i kombination med TAM. NSABP-B33-studien stängdes innan rekryteringen var klar, varför studien inte blev konklusiv [12]. Dessa tre har ingått i [13,14,38]. Metodologisk kvalitet och klinisk relevans graderades enligt SBU:s granskningsmallar se Bilaga 2 och 3 på [www.sbu.se/metodbok](http://www.sbu.se/metodbok), och data från studierna infördes i en tabell tillsammans med bedömd studiekvalitet samt eventuella kommentarer, se Bilaga 4.

### Analys och metaanalys

Mått på klinisk effekt som används är HR (hazard ratio), RR (relativ risk) och OR (oddskvot).

Metaanalyser används oftast avseende randomiserade studier (RCT) av interventioner när sammanvägningen

görs med hjälp av statistiska metoder. Metaanalys innebär normalt att man räknar fram ett slags genomsnitt avseende flera studieresultat för att skatta en enda "sann" effekt. Ett vanligt sätt att gestalta metaanalysen är en så kallad forest plot. Denna innehåller bl a skattade effektstorlekar för varje studie, en sammanvägd effektstorlek samt konfidensintervall för såväl de enskilda effekterna som för den sammanvägda effekten (se vidare SBU:s metodbok på [www.sbu.se/metodbok](http://www.sbu.se/metodbok)). Rapportens metaanalyser har genomförts i RevMan 5.

### Evidensstyrka enligt GRADE

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE [54,55]. Vid GRADE utgår man från effektmått. Styrkan på det vetenskapliga underlaget (evidensen) grundas på hur mycket man bedömer att man kan lita på nuvarande skattningar av effekt (resultat), dvs sannolikheten för att nya studier kommer att förändra tilliten till nuvarande resultat. Man utgår från fyra stjärnor, som är den starkaste evidensen (⊕⊕⊕⊕). Fyra stjärnor innebär att man bedömer att nya studier med all sannolikhet inte kommer att förändra vår tillit till nuvarande resultat. ⊕⊕⊕○ inne-

bär att det är troligt att nya studier kommer att påverka och kan förändra vår tillit till nuvarande resultat. ⊕⊕○○ innebär att det är mycket troligt att ytterligare studier kommer att påverka och förändra vår tillit till nuvarande resultat, och ⊕○○○ innebär att resultaten är mycket osäkra. Avdrag görs för brister i studiekvalitet som risk för bias, direktet (engelska directness) som skillnader i patientpopulation, intervention, jämförelser eller utfall, precision (materialstorlek) och risk för publikationsbias.

### Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

### Bilagor

Bilagor på [www.sbu.se/201402](http://www.sbu.se/201402):

1. Sammanfattande resultattabell
2. Metaanalyser
3. Flödesschema
4. Tabeller
5. Sökstrategi
6. Exklusionslista

### Faktaruta 3 Non-inferiority.

En del randomiserade kontrollerade studier syftar till att utvärdera om en ny behandling åtminstone är likvärdig med ett befintligt alternativ (non-inferior). Detta kan vara aktuellt när det redan finns en eller flera etablerade och effektiva behandlingar men en ny behandling exempelvis är avsevärt billigare, har färre biverkningar, ökar tillgängligheten eller utökar behandlingsutbudet. En etablerad behandling kan då användas som referensbehandling för att säkerställa att den nya behandlingens effekt inte är underlägsen (inferior). Om det går att säkerställa statistiskt att det inte föreligger någon kliniskt relevant skillnad mellan behandlingarna till förmån för den etablerade behandlingen, tyder resultaten på att den nya behandlingen åtminstone är likvärdig (non-inferior). Om däremot en statistiskt säkerställd effektskillnad kan påvisas till förmån för någon av behandlingarna, bedöms denna behandling vara överlägsen (superior).

För att kunna utvärdera non-inferiority är det centralt att definiera vad som är den minsta kliniskt relevanta skillnaden i behandlingseffekt, dvs den minsta effektskillnad som är meningsfull att utesluta eller upptäcka. Med

utgångspunkt i definitionen av minsta kliniskt relevanta skillnad, designas studien för att undersöka om skillnaden i effekt till förmån för den etablerade behandlingen är mindre än så. Detta bedöms vara fallet om konfidensintervallet för effektskillnaden mellan grupperna inte överskrider den minsta kliniskt relevanta skillnaden, till förmån för den etablerade behandlingen. Om exempelvis den minsta kliniskt relevanta effektskillnaden bedöms vara 0,2 uttryckt i Cohens *d*, testas konfidensintervallet runt effektskillnaden mot denna gräns.

Studiens kvalitet är av stor betydelse vid utvärdering av non-inferiority, eftersom svagheter i dessa avseenden tenderar att dölja verkliga skillnader mellan behandlingar. Behandlingarnas effekt ter sig då mer lika än vad de egentligen är. Exempelvis blir skillnaderna i behandlingseffekt vanligtvis mindre vid stora bortfall, okänsliga utfallsmått och om det finns brister i behandlingsutförandet. Detta uppvägs i viss mån av att kvalitetsbrister ofta även åtföljs av bredare konfidensintervall.

(Se även SBU:s metodbok [www.sbu.se/metodbok](http://www.sbu.se/metodbok), Bilaga 9.)

## Referenser

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378:771-84.
2. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD003370. DOI: 10.1002/14651858.CD003370.pub3.
3. Dowsett M, Haynes BP. Hormonal effects of aromatase inhibitors: focus on premenopausal effects and interaction with tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;86:255-63.
4. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One* 2011; 6:e21030.
5. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1135-41.
6. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, et al. 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;12:1101-8.
7. Dubsy PC, Jakesz R, Mlineritsch B, Postlberger S, Samonigg H, Kwasny W, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the austrian breast and colorectal cancer study group. *J Clin Oncol* 2012;30:722-8.
8. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, Eidtmann H, Gademann G, Zuna I, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: The ARNO 95 study. *J Clin Oncol* 2007;25:2664-2670.
9. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, Fini A, Paladini G, Mesiti M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 7:vii10-4.
10. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, Forbes JF, Coates AS, Jones SE, et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol* 2012;30:709-17.
11. Van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel JM, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): A randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:321-331.
12. Ingle JN, Tu D, Pater JL, Muss HB, Martino S, Robert NJ, et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. *Ann Oncol* 2008;19:877-882.
13. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocana A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1299-309.
14. Josefsson ML, Leinster SJ. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant hormonal therapy for oestrogen sensitive early breast cancer in post-menopausal women: meta-analyses of monotherapy, sequenced therapy and extended therapy. *Breast* 2010;19:76-83.
15. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262-71.
16. Phillips KA, Ribi K, Sun Z, Stephens A, Thompson A, Harvey V, et al. Cognitive function in postmenopausal women receiving adjuvant letrozole or tamoxifen for breast cancer in the BIG 1-98 randomized trial. *Breast* 2010;19:388-95.
17. Phillips KA, Aldridge J, Ribi K, Sun Z, Thompson A, Harvey V, et al. Cognitive function in postmenopausal breast cancer patients one year after completing adjuvant endocrine therapy with letrozole and/or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:221-6.
18. Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, Boogerd W, Linn SC, Gundy CM, et al. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1294-300.
19. Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: a prospective study. *Psychooncology* 2009;18:811-21.
20. Cella D, Fallowfield L, Barker P, Cuzick J, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC ("Arimidex", tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:273-84.
21. Fallowfield LJ, Bliss JM, Porter LS, Price MH, Snowdon CF, Jones SE, et al. Quality of life in the intergroup exemestane study: a randomized trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2 to 3 years of tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:910-7.
22. Fallowfield LJ, Kilburn LS, Langridge C, Snowdon CF, Bliss JM, Coombes RC. Long-term assessment of quality of life in the Intergroup Exemestane Study: 5 years post-randomisation. *Br J Cancer* 2012;106:1062-7.
23. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Tu D, Pritchard K, et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005;23:6931-40.
24. van Nes JG, Fontein DB, Hille ET, Voskuil DW, van Leeuwen FE, de Haes JC, et al. Quality of life in relation to tamoxifen or exemestane treatment in postmenopausal breast cancer patients: a Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) Trial side study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:267-76.
25. Dowsett M, Allred C, Knox J, Quinn E, Salter J, Wale C, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1059-65.
26. Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, Mouridsen H, Forbes JF, Thurlimann B, et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2007;18:859-67.
27. Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE, Dell'Orto P, Del Curto B, Henriksen KL, et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9:23-8.
28. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 2008;26:5569-75.
29. Viale G, Regan MM, Maiorano E, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Rasmussen BB, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:3846-52.
30. Bartlett JM, Brookes CL, Robson T, van de Velde CJ, Billingham LJ, Campbell FM, et al. Estrogen receptor and progesterone receptor as predictive biomarkers of response to endocrine therapy: a prospectively powered pathology study in the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1531-8.
31. Bago-Horvath Z, Ruda M, Dubsy P, Jakesz R, Singer CF, Kemmerling R, et al. Adjuvant sequencing of tamoxifen and

- anastrozole is superior to tamoxifen alone in postmenopausal women with low proliferating breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:7828-34.
32. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Efficacy of letrozole extended adjuvant therapy according to estrogen receptor and progesterone receptor status of the primary tumor: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17. *J Clin Oncol* 2007;25:2006-11.
  33. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
  34. Chlebowski RT, Geller ML. Adherence to endocrine therapy for breast cancer. *Oncology* 2006;71:1-9.
  35. Nekhlyudov L, Li L, Ross-Degnan D, Wagner AK. Five-year patterns of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130:681-9.
  36. van de Water W, Bastiaannet E, Hille ET, Meershoek-Klein Kranenbarg EM, Putter H, Seynaeve CM, et al. Age-specific nonpersistence of endocrine therapy in postmenopausal patients diagnosed with hormone receptor-positive breast cancer: a TEAM study analysis. *Oncologist* 2012;17:55-63.
  37. Wigertz A, Ahlgren J, Holmqvist M, Fornander T, Adolfsson J, Lindman H, et al. Adherence and discontinuation of adjuvant hormonal therapy in breast cancer patients: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:367-73.
  38. Hind D, Ward S, De Nigris E, Simpson E, Carroll C, Wyld L. Hormonal therapies for early breast cancer: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11:iii-104.
  39. Hillner BE. Benefit and projected cost-effectiveness of anastrozole versus tamoxifen as initial adjuvant therapy for patients with early-stage estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2004;101:1311-1322.
  40. Delea TE, El-Ouagari K, Karnon J, Sofrygin O. Cost-effectiveness of letrozole versus tamoxifen as initial adjuvant therapy in postmenopausal women with hormone-receptor positive early breast cancer from a Canadian perspective. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:375-387.
  41. Gil JM, Rubio-Terres C, del Castillo-Saiz A, Gonzalez P, Canorea F. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant therapy with exemestane, anastrozole, letrozole or tamoxifen in postmenopausal women with operable and estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2006;8:339-348.
  42. Lux MP, Wockel A, Benedict A, Buchholz S, Kreif N, Harbeck N, et al. Cost-effectiveness analysis of anastrozole versus tamoxifen in adjuvant therapy for early-stage breast cancer - a health-economic analysis based on the 100-month analysis of the ATAC trial and the German health system. *Onkologie* 2010;33:155-66.
  43. Mansel R, Locker G, Fallowfield L, Benedict A, Jones D. Cost-effectiveness analysis of anastrozole vs tamoxifen in adjuvant therapy for early stage breast cancer in the United Kingdom: The 5-year completed treatment analysis of the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen alone or in combination) trial. *Br J Cancer* 2007;97:152-161.
  44. Rocchi A, Verma S. Anastrozole is cost-effective vs tamoxifen as initial adjuvant therapy in early breast cancer: Canadian perspectives on the ATAC completed-treatment analysis. *Support Care Cancer* 2006;14:917-27.
  45. Braun S, Naume B, Mueller E, Janni W, Marth C, Gnant MF. Results of the randomized phase II trial of adjuvant anastrozole versus anastrozole plus fulvestrant in hormone-receptor-positive postmenopausal breast cancer patients with bone marrow micrometastasis (ABCSCG trial 21). *Cancer Research* 2009;69.
  46. Lundkvist J, Wilking N, Holmberg S, Jonsson L. Cost-effectiveness of exemestane versus tamoxifen as adjuvant therapy for early-stage breast cancer after 2-3 years treatment with tamoxifen in Sweden. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:289-299.
  47. Karnon J, Delea T, Barghout V. Cost utility analysis of early adjuvant letrozole or anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with early invasive breast cancer: The UK perspective. *Eur J Health Econ* 2008;9:171-183.
  48. Risebrough NA, Verma S, Trudeau M, Mittmann N. Cost-effectiveness of switching to exemestane versus continued tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with primary breast cancer. *Cancer* 2007;110:499-508.
  49. Skedgel C, Rayson D, Dewar R, Younis T. Cost-utility of adjuvant hormone therapies with aromatase inhibitors in post-menopausal women with breast cancer: upfront anastrozole, sequential tamoxifen-exemestane and extended tamoxifen-letrozole. *Breast* 2007;16:252-61.
  50. Skedgel C, Rayson D, Dewar R, Younis T. Cost-utility of adjuvant hormone therapies for breast cancer in post-menopausal women: sequential tamoxifen-exemestane and upfront anastrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:325-33.
  51. Socialstyrelsen. Bilaga 4, Metod, Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010 – Stöd för styrning och ledning Stockholm: Socialstyrelsen; 2010.
  52. Socialstyrelsen. Metodbilaga, Metod för Socialstyrelsens arbete med nationella riktlinjer, Nationella riktlinjer för psykosociala insatser vid schizofreni eller schizofreniliknande tillstånd 2011 – stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2011.
  53. Svenska Bröstcancergruppen. Nationella riktlinjer för behandling av bröstcancer.
  54. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
  55. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Bossuyt P, Chang S, et al. GRADE: assessing the quality of evidence for diagnostic recommendations. *Evid Based Med* 2008;13:162-3.
  56. Ribi K, Aldridge J, Phillips KA, Thompson A, Harvey V, Thurlimann B, et al. Subjective cognitive complaints one year after ceasing adjuvant endocrine treatment for early-stage breast cancer. *Br J Cancer* 2012;106:1618-25.
  57. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thurlimann B, Paridaens R, Smith I, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:766-76.
  58. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559-70.
  59. van de Water W, Fontein DB, van Nes JG, Bartlett JM, Hille ET, Putter H, et al. Influence of semi-quantitative oestrogen receptor expression on adjuvant endocrine therapy efficacy in ductal and lobular breast cancer - A TEAM study analysis. *Eur J Cancer* 2013;49:297-304.

**SBU utvärderar sjukvårdens metoder**

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Alert-rapporterna tas fram i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läke-medelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet).

Denna utvärdering publicerades år 2014. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

---

SBU Alert-rapport 2014-02 • ISSN 1652-7151 (webb)  
SBU:s rapporter finns i pdf på [www.sbu.se](http://www.sbu.se). Kontakta 08-779 96 85 eller [sbu@strd.se](mailto:sbu@strd.se) för beställning.

**Alerträdet**

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi  
Christel Bahtsevani, Dr Med Vet, Omvårdnad  
Lars Borgquist, Professor, Allmänmed, Hälsoekonomi  
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi  
Björn-Erik Erlandsson, Professor, Medicinsk teknik  
Mårten Fernö, Professor, Experimentell onkologi  
Lennart Iselius, Docent, Allmänkirurgi, Klinisk genetik (repr SKL)  
Eva Lindström, Docent, Psykiatri  
Ylva Nilsagård, Med dr, Sjukgymnastik  
Viveca Odling, Professor, Gynekologi (repr LV)  
Jenny Rehnman, Fil dr (repr SoS)  
Anders Rydh, Docent, Med radiologi, Nuklearmedicin  
Lars Sandman, Professor, Etik  
Svante Twetman, Professor, Pedodonti, Kariologi

**SBU:s nämnds arbetsutskott**

Susanna Axelsson, Jan Liliemark, Sven Ohlman,  
Nina Rehnqvist, Måns Rosén och Sofia Tranæus.

---

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU  
Programchef: Sofia Tranæus, SBU  
Grafisk produktion: Elin Rye-Danjensen, SBU



Aromatshämmande läkemedel vid behandling av postmenopausala kvinnor med tidig ER-positiv bröstcancer, rapport 2014-02

**Bilaga 1 Sammanfattande resultattabell**

**Tabell 11 Sammanfattande resultattabell (GRADE) samtliga effektmått.**

Effektmått/Behandlingsstrategi	Jämförelser	Antal studier	Antal patienter	Uppföljning (månader)	RR (95% CI) OR (95% CI)	ON / OFF Treatment*	Referens Meta-analys	GRADE	Kommentar
<b>Sjukdomsfri överlevnad (Disease-free survival, DFS)</b>									
mono	AI vs TAM	2 RCT	10138	96–120	RR 0,89 (0,83; 0,94)	ON+OFF	Figur 3A	++++	
sekvens	Sekvens vs TAM	5 RCT	16049	54–91	RR 0,88 (0,81; 0,96)	ON+OFF	Figur 4A	+++O	–1 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs AI	2 RCT	15946	60–71	RR 1,04 (0,97; 1,11)	ON+OFF	Figur 5A	++++	
förlängd	AI vs Placebo	1 RCT	5170	64	RR 0,70 (0,58; 0,85)	ON+OFF	Figur 6A	++OO	–1 studiekvalitet –1 oprecisa data
<b>Total överlevnad (Overall Survival, OS)</b>									
mono	AI vs TAM	2 RCT	10138	96–120	RR 0,92 (0,85; 1,00)	ON+OFF	Figur 3B	+++O	–1 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs TAM	5 RCT	16049	54–91	RR 0,90 (0,80; 1,02)	ON+OFF	Figur 4B	++OO	–2 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs AI	2 RCT	15946	60–71	RR 1,01 (0,93; 1,11)	ON+OFF	Figur 5B	+++O	–1 oprecisa data
förlängd	AI vs Placebo	1 RCT	5170	64	RR 1,00 (0,80; 1,24)	ON+OFF	Figur 6B	+OOO	–1 studiekvalitet –1 oprecisa data –1 överförbarhet
<b>Död utan återfall (Death without recurrence)</b>									
mono	AI vs TAM	2 RCT	10138	96–120	OR 0,99 (0, 85; 1,14)	ON+OFF	Figur 8A	+++O	–1 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs TAM	1 SÖ (4 RCT)	9094	28–64	OR 0,75 (0, 58; 0,98)	ON+OFF	[12]	++OO	–1 oprecisa data –1 överförbarhet
sekvens	Sekvens vs AI	1 RCT	9766	61	OR 0,91 (0,74; 1,11)	ON+OFF	Figur 8B	++OO	–1 oprecisa data –1 överförbarhet
<b>Endometriskancer</b>									
mono	AI vs TAM	1 SÖ (2 RCT)	14149	76–100	RR 0,34 (0,16; 0,71)	ON+OFF	[13]	+++O	–1 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs TAM	1 SÖ (3 RCT)	8398	28–64	OR 0,46 (0,23; 0,92)	ON+OFF	[12]	+++O	–1 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs AI	1 RCT	9766	61	OR 2,45 (1,02; 5,92)	ON	Figur 9A	++OO	–1 oprecisa data –1 överförbarhet



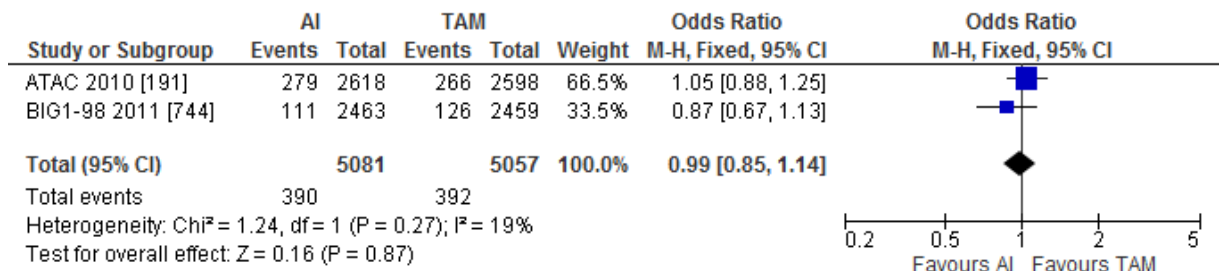
<b>Frakturer</b>									
mono	AI vs TAM	2 RCT	14149	76–100	RR 1,43 (1,26; 1,62)	ON + OFF	[12]	++++	
sekvens	AI vs TAM	1 RCT	6184	120	OR 0,98 (0,74; 1,30)	OFF	[4]	++OO	–1 oprecisa data –1 överförbarhet
sekvens	Sekvens vs TAM	4 RCT	9717	54–64	OR 1,45 (1, 18; 1,77)	ON+OFF	Figur 10A	++++	
sekvens	Sekvens vs TAM	1 RCT	4141	91	OR 1,20 (0,94; 1,55)	OFF	Figur 10B	+OOO	–2 oprecisa data –1 överförbarhet
sekvens	Sekvens vs AI	2 RCT	14266	60–71	OR 0,76 (0,67; 0,87)	ON+OFF	Figur 10C	+++O	–1 överensstämmelse
förlängd	AI vs placebo	1 RCT	5149	30	OR 1,16 (0,90; 1,50)	ON	Figur 10D	+OOO	–2 oprecisa data –1 överförbarhet
<b>Venösa tromboemboliska biverkningar</b>									
mono	AI vs TAM	1 SÖ (2 RCT)	14149	76–100	RR 0,53 (0,37; 0,74)	ON+OFF	[13]	++++	
sekvens	Sekvens vs TAM	1 SÖ (3 RCT)	8398	28–64	OR 0,57 (0,40; 0,80)	ON+OFF	[12]	++++	
sekvens	Sekvens vs TAM	1 RCT	4141	91	OR 1,02 (0,54; 1,91)	OFF	Figur 11A	+OOO	–2 oprecisa data –1 överförbarhet
sekvens	Sekvens vs AI	2 RCT	14266	60–71	OR 1,98 (1,59; 2,48)	ON+OFF	Figur 11B	++++	
<b>Kardiovaskulära biverkningar</b>									
mono	AI vs TAM	1 SÖ (2 RCT)	11081	76–100	RR 1,13 (0,96; 1,33)	ON+OFF	[13]	++OO	–2 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs TAM	3 RCT	6002	30–91	OR 1,15 (1,00; 1,32)	ON+OFF	Figur 12A	++OO	–2 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs TAM	1 RCT	4141	91	OR 1,21 (1,00; 1,47)	OFF	Figur 12B	+OOO	–2 oprecisa data –1 överförbarhet
sekvens	Sekvens vs AI	2 RCT	14266	60–71	OR 0,84 (0,75; 0,95)	ON+OFF	Figur 12C	+++O	–1/2 överensstämmelse –1/2 oprecisa data
förlängd	AI vs placebo	1 RCT	5749	30	OR 1,04 (0,82; 1,32)	ON	Figur 12D	++OO	–1 precision –1 överförbarhet

<b>Cerebrovaskulära biverkningar</b>									
mono	AI vs TAM	1 SÖ (2 RCT)	11163	51–100	OR 0,84 (0,62; 1,14)	ON+OFF	[12]	+++O	–1 oprecisa data
sekvens	Sekvens vs TAM	1 RCT	4606	71	OR 1,04 (0,71; 1,52)	ON+OFF	Figur 13A	++OO	–1 oprecisa data –1 överförbarhet
sekvens	Sekvens vs AI	2 RCT	14266	60–71	OR 0,89 (0,69; 1,14)	ON+OFF	Figur 13A	++OO	–1 överensstämmelse –1 oprecisa data
<b>Hälsorelaterad livskvalitet</b>									
mono	AI vs TAM	1 RCT	682	60	ej signifikant	ON	[19]	++OO	–1 oprecisa data –1 överförbarhet
sekvens	Sekvens vs TAM	2 RCT	582	24–60	ej signifikant	ON	[20][21]	++OO	–1 studiekvalitet –1 oprecisa data
förlängd	AI vs placebo	1 RCT	3612	30	ej signifikant	ON	[22]	++OO	–1 studiekvalitet –1 oprecisa data –1 överförbarhet

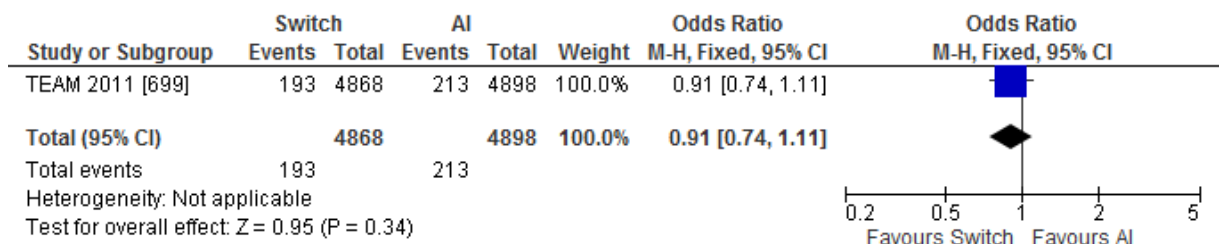
**Bilaga 2 Metaanalyser**

**Figure 8: Meta-analysis of Adverse events: Death without recurrence**

**A. Monotherapy (ON+OFF treatment)**

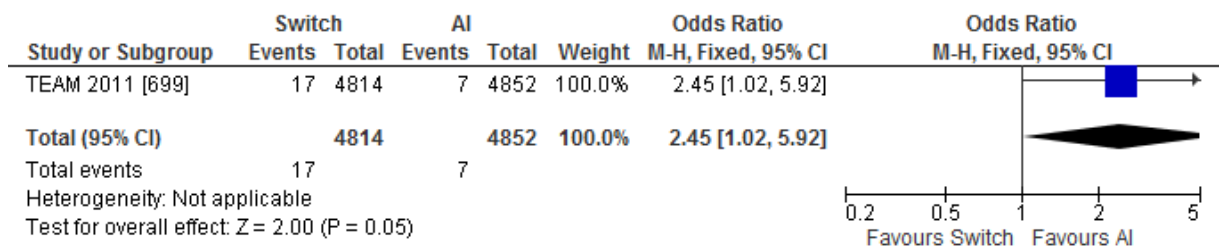


**B. Sequential therapy: versus AI (ON+OFF treatment)**



**Figure 9: Meta-analysis of Adverse events: Endometrial Cancer**

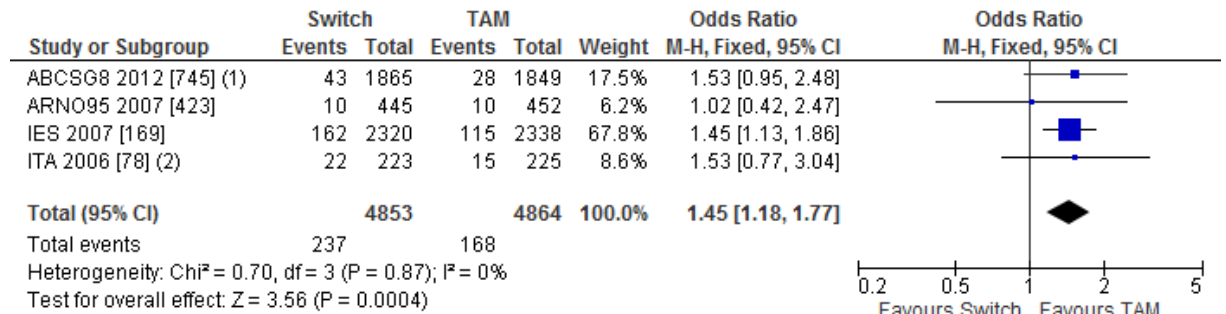
**A: Sequential therapy: versus AI: (ON treatment)**



### Figure 10. Meta-analysis of Adverse events: Fractures

A) Sequential therapy versus TAM; B) Sequential therapy versus TAM, OFF treatment;  
C) Sequential therapy versus AI; D) Extended therapy versus placebo, ON treatment

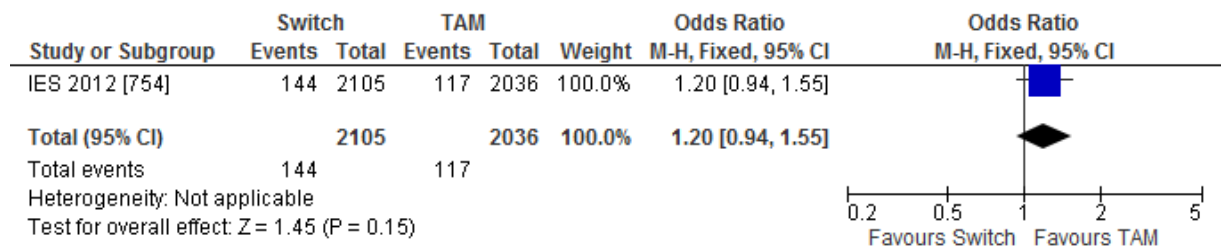
#### A. Sequential therapy versus TAM (ON+OFF treatment)



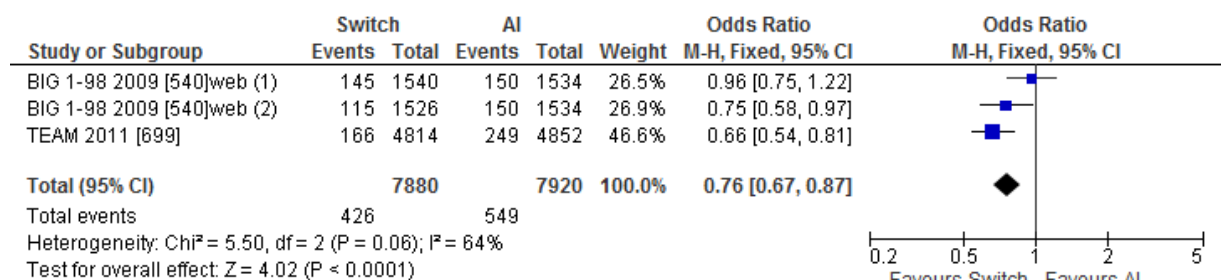
(1) Safety pop not indicated; ITT pop plotted

(2) Includes fractures + musculoskeletal disorders

#### B. Sequential therapy versus TAM (OFF treatment)



#### C. Sequential therapy versus AI (ON+OFF treatment)



(1) TAM-LET vs LET

(2) LET-TAM vs LET

### D. Extended therapy versus placebo (ON treatment)

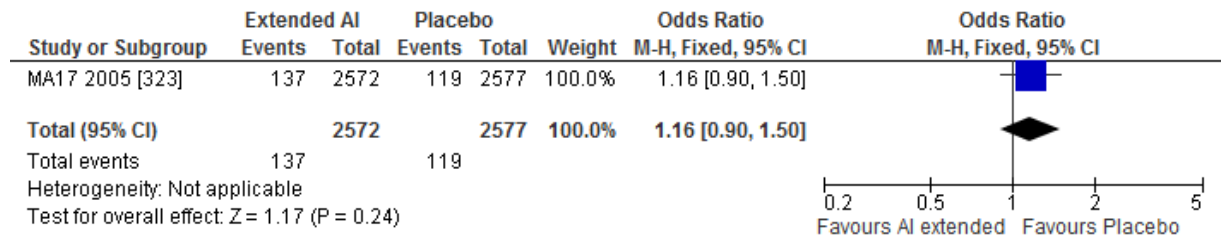
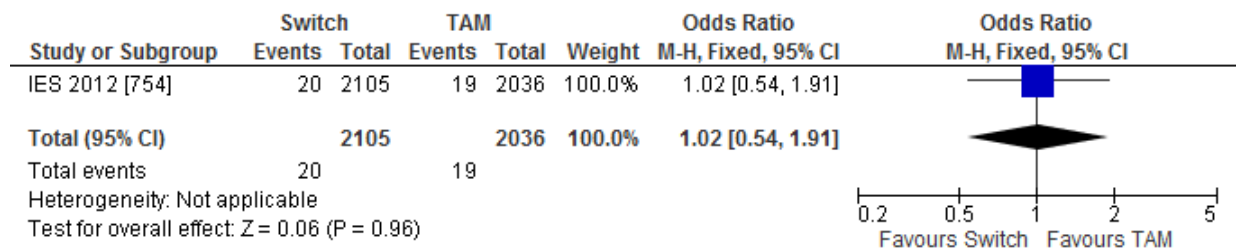
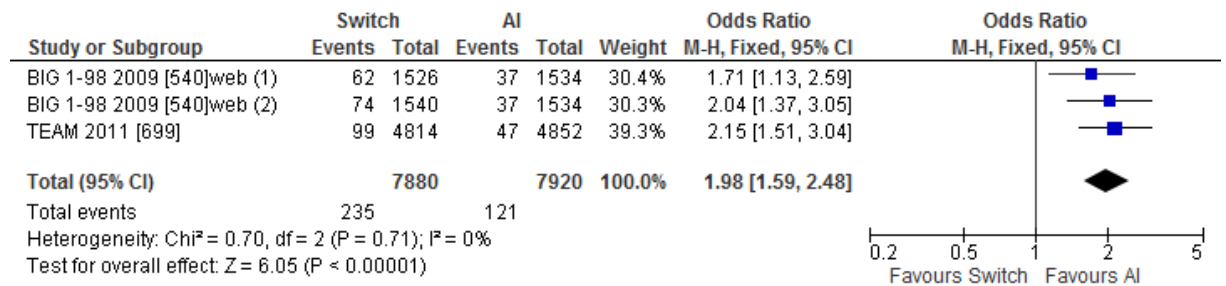


Figure 11: Meta-analysis of Adverse events: Thromboembolic events

### A. Sequential therapy: versus TAM (OFF treatment)

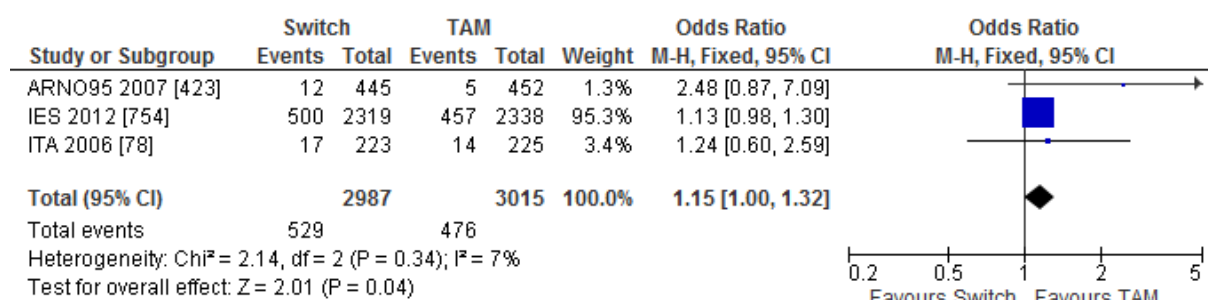
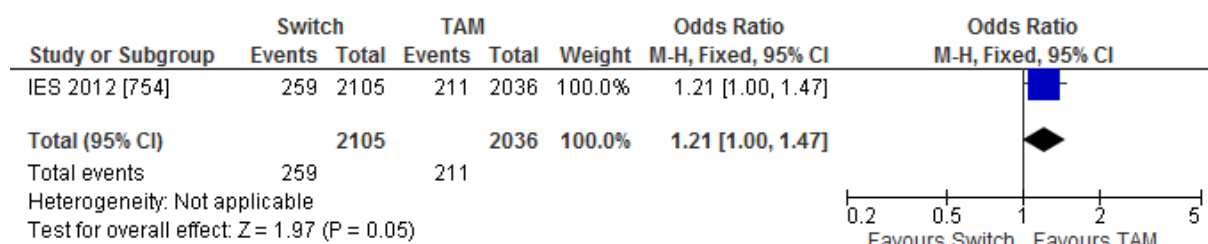
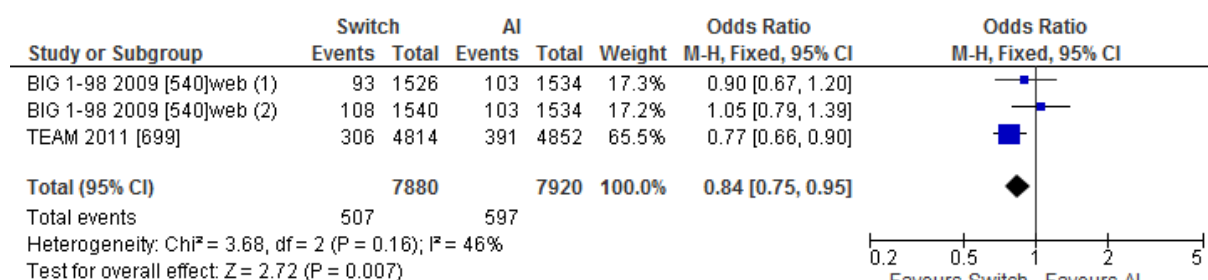


### B. Sequential therapy: versus AI (ON+OFF treatment)



(1) LET-TAM vs LET

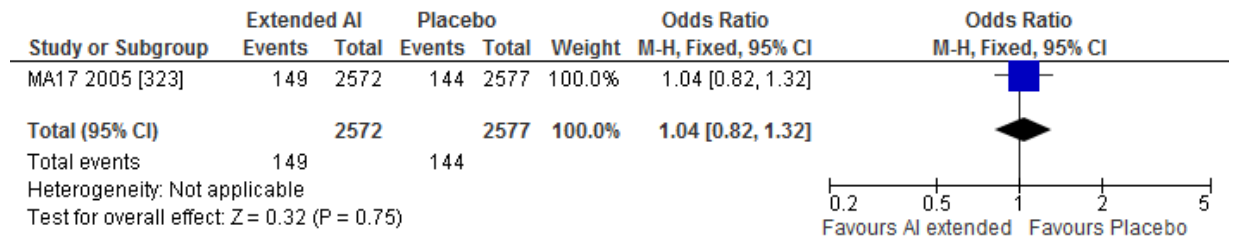
(2) TAM-LET vs LET

**Figure 12: Meta-analysis of Adverse events: Cardiovascular events****A. Sequential therapy: versus TAM (ON+OFF treatment)****B. Sequential therapy: versus TAM (OFF treatment)****C. Sequential therapy: versus AI (ON+OFF treatment)**

(1) 2) LET-TAM vs LET

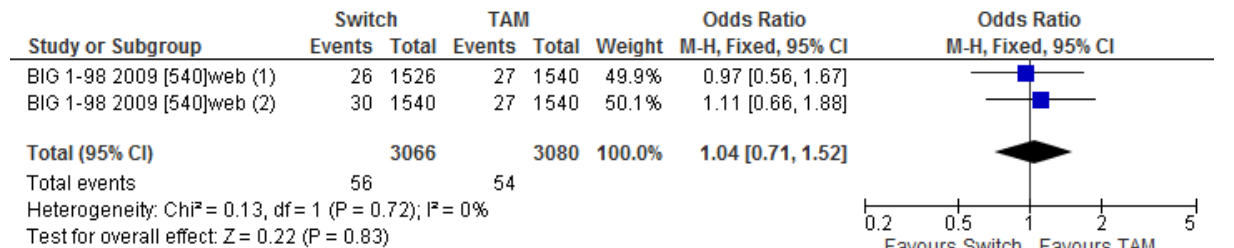
(2) 1) TAM-LET vs LET

**D: Extended therapy: versus Placebo (ON treatment)**



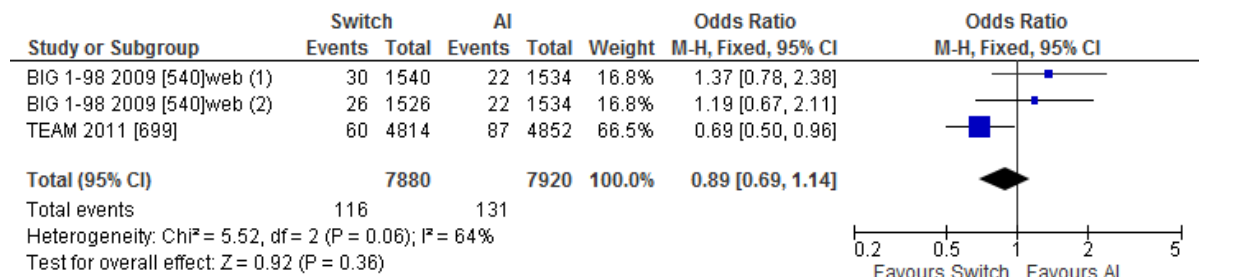
**Figure 13: Meta-analysis of Adverse events: Cerebrovascular events**

**A. Sequential therapy: versus TAM (ON+OFF treatment)**

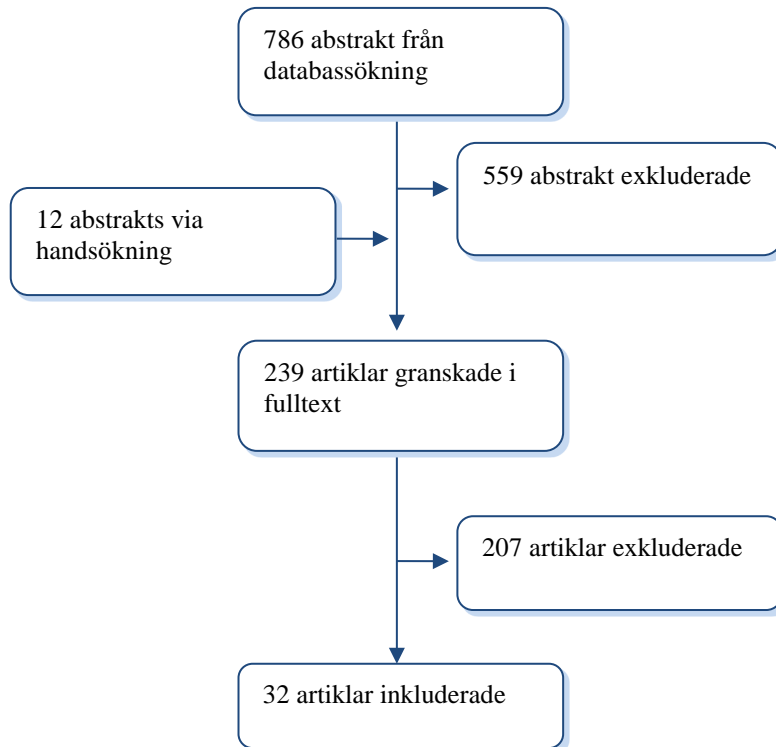


- (1) LET-TAM vs TAM
- (2) TAM-LET vs LET

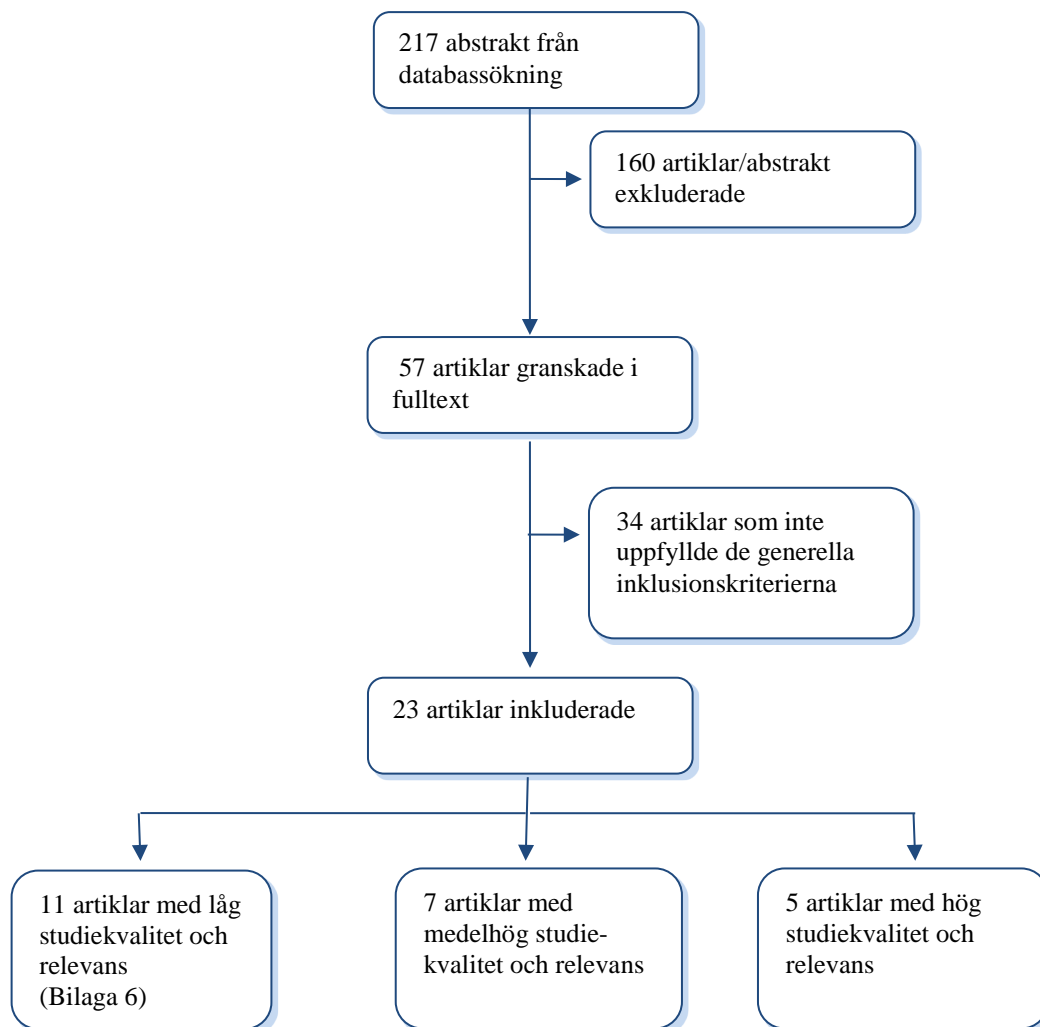
**B. Sequential therapy: versus AI (ON+OFF treatment)**



- (1) TAM-LET vs LET
- (2) LET-TAM vs LET

**Bilaga 3 Flödesschema****Figur 14.** Flödesschema över litteraturgranskning och urval av medicinska studier





**Figur 15.** Flödesschema över hälsoekonomiska studier



Bilaga 4 Tabeller

Table 12 Summary of studies: Adverse effects \*However defined or as indicated.

Author Year Reference Strategy	Treatment Strategy Included studies	Follow-up time (months)	Death without recurrence RR (95% CI) OR (95% CI)	Endometrial cancer % of Safety pop* RR (95% CI) OR (95% CI)	Fractures RR (95% CI) OR (95% CI)	Thromboembolic events RR (95% CI) OR (95% CI)	Cardiovascular events RR (95% CI) OR (95% CI)	Cerebrovascular events RR (95% CI) OR (95% CI)	Level of quality Comments
<b>SYSTEMATIC REVIEWS</b>									
Josefsson et al 2010 [14]	Monotherapy ATAC BIG1-98	100 m 76 m		Monotherapy (AI vs TAM) <b>RR 0,34</b> (0,16–0,71)	Monotherapy (AI vs TAM) <b>RR 1.43</b> (1.26–1.62)	Monotherapy (AI vs TAM) <b>RR 0,53</b> (0,37–0,74)	Monotherapy (AI vs TAM) <b>RR 1,13</b> (0,96–1,33)		<i>Level of quality:</i> Moderate
Systematic Review (9 studies)	Sequential therapy BIG1-98 ABCSG 8 ARNO-95 IES	72 m 30.1 m 56 m 64 m		Sequential therapy (TAM→AI vs TAM) <b>RR 0,45</b> (0,15–1,37)	Sequince therapy (TAM→AI vs TAM) <b>RR 1.36</b> (1.05–1,76)		Sequential therapy (TAM→AI vs TAM) <b>RR 1,16</b> (0,92–1,46)		<i>Comments:</i> Includes meta-analysis. The only systematic review addressing extended therapy and side-effects.
ON + OFF TREAT-MENT	Extended therapy ITA ABCSG 6a MA17 NSABP B-33	62 m 64 m 30 m		Extended therapy (AI vs control) <b>RR 0,14</b> (0,04–0,51)	Extended therapy (AI vs control) <b>RR 1,17</b> (0,94–1,46)		Extended therapy (AI vs control) <b>RR 1,50</b> (0,41–5,49)		
Amir et al 2011 [13]	Monotherapy ATAC BIG1-98	100 m 51 m	Monotherapy (AI vs TAM) <b>OR 1.12</b> (0,96–1.30)	Monotherapy (AI vs TAM) <b>OR 0,22</b> (0,11–0,46)	Monotherapy (AI vs TAM) <b>OR 1.48</b> (1.31–1.67)	Monotherapy (AI vs TAM) <b>OR 0.57</b> (0.46–0.71)	Monotherapy (AI vs TAM) <b>OR 1.30</b> (1.06–1.61)	Monotherapy (AI vs TAM) <b>OR 0.84</b> (0.62–1,14)	<i>Level of quality:</i> Moderate
Systematic Review (8 studies)	Sequential therapy BIG1-98 ABCSG 8 ARNO-95 IES	51 m 28 m 28 m 56 m	Sequential therapy (TAM→AI vs TAM) <b>OR 0,46</b> (0,23–0,92)	Sequential therapy (TAM→AI vs TAM) <b>OR 0,46</b> (0,23–0,92)	Sequential therapy (TAM→AI vs TAM) <b>OR 1.44</b> (1.15–1.80)	Sequential therapy (TAM→AI vs TAM) <b>OR 0.57</b> (0.40–0.80)	Sequential therapy (TAM→AI vs TAM) <b>OR 1.15</b> (0.93–1.41)	Sequential therapy (TAM→AI vs TAM) <b>OR 1.01</b> (0.62–1.64)	<i>Comments:</i> Includes meta-analysis. Includes ITT population irrespective of hormone receptor analyses and follow-up time.
ON + OFF TREATMENT	Extended therapy ITA TEAM NSAS BC 03	64 m 61 m 42 m	Extended therapy (TAM→AI vs TAM) <b>OR 0,75</b> (0,58–0.98)						

Author Year Reference Study Strategy	Intervention arms Safety population n patients (ITT population)	Follow- up time (months)	Death without recurrence % of ITT n events HR (95% CI)	Endometrial cancer n events % of Safety pop* OR (95% CI)	Fractures n events % of Safety pop* OR (95% CI)	Thromboembolic events n events % of Safety pop* OR (95% CI)	Cardiovascular events n events % of Safety pop* OR (95% CI)	Cerebrovascular events n events % of Safety pop* OR (95% CI)	Level of quality Comments
<b>ORIGINAL STUDIES</b>									
Cuzick et al 2010 [5]  ATAC  ON, OFF and ON + OFF TREATMENT	<u>ITT population:</u> ER+ only: ANA 2618 TAM 2598  <u>Safety population:</u> ANA 3092 TAM 3094	120 m	<u>Monotherapy:</u> <u>ON treatment</u> ANA 111 (4,2%) TAM 108 (4,2%) <b>HR 1,00</b> (0,77–1,31) <u>OFF treatment</u> ER+ only: ANA 168 (6,4%) TAM 158 (6,1%) <b>HR 1,04</b> (0,85–1,31) <u>ON+OFF</u> <u>treatment</u> ER+ only: ANA 279 (10,7%) TAM 266 (10,2%) <b>HR 1,04</b> (0,88–1,22)	<u>Monotherapy:</u> <u>ON+OFF treatment</u> ANA: 0.2% TAM: 0.8% <b>OR 0.25</b> (0.08–0.63) p=0.001	<u>Monotherapy:</u> <u>ON treatment</u> ANA 451 (15%) TAM 351 (11%) <b>OR 1.33</b> (1.15–1.55) P<0.0001 <u>OFF treatment</u> ER+ only: ANA 110 (4%) TAM 112 (4%) <b>OR 0.98</b> (0.74–1.30) p=0.9 <u>ON/OFF treatment</u> 10y fracture rate: ANA: 2.0% TAM: 1.5%		<u>Monotherapy:</u> <u>ON+OFF treatment</u> ANA: 2.9% TAM: 3.0%	<u>Monotherapy:</u> <u>ON+OFF treatment</u> ANA: 1.1% TAM: 1.2%	<u>Level of quality</u> High <u>Comments</u> Serious adverse advents and fracture rates were normalized off treatment. Death without recurrence for ITT ER+ population. <u>ITT population:</u> ANA 3125 TAM 3116
Regan et al 2011 [6]  BIG1-98  ON + OFF TREATMENT	<u>ITT population:</u> Randomized: 8028  <u>Safety population:</u> <u>Monotherapy</u> LET 2463 TAM 2459 <u>Sequential therapy</u> LET 1546 LET→TAM 1540 TAM→LET 1548 TAM 1548	96 m	<u>Monotherapy:</u> LET 111 (4.5%) TAM 126 (5.1%)  <u>Sequential therapy</u> LET 40 (2.6%) LET→TAM 50 (3.2%) TAM→LET 34 (2.2%) TAM 65 (4.2%)	<u>Non-breast cancer</u> <u>malignancy (% of</u> <u>ITT)</u> <u>Monotherapy:</u> LET 133 (5.4%) TAM 149 (6.1%)  <u>Sequential therapy</u> LET 85 (5.5%) LET→TAM 81 (5.3%) TAM→LET 89 (5.7%) TAM 89 (5.7%)					<u>Level of quality:</u> High <u>Comments:</u> No information on adverse effects besides death without recurrence* and non-breast cancer malignancy (which includes endometrial cancer).

Mouridsen et al 2009 [57]  BIG1-98  ON + OFF TREATMENT	<u>Safety population</u> TAM 1540 LET 1534 TAM-LET 1540 LET-TAM 1526	71 m			<u>Sequential therapy</u> TAM 112 (7,3%) LET 150 (9,8%) TAM-LET 145 (9,4%) LET-TAM 115 (7,5%)	<u>Sequential therapy</u> TAM 76 (4,9%) LET 37 (2,4%) TAM-LET 74 (4,8%) LET-TAM 62 (4,1%)	<u>Sequential therapy</u> TAM 88 (5,7%) LET 103 (6,7%) TAM-LET 108 (7,0%) LET-TAM 93 6,1%)	<u>Sequential therapy</u> TAM 27 (1,8%) LET 22 (1,4%) TAM-LET 30 (1,9%) LET-TAM 26 (1,7%)	<u>Level of quality:</u> High <u>Comments:</u>
van de Velde et al 2011 [11]  TEAM Sequential therapy ON TREATMENT	<u>ITT population:</u> TAM→EXE 4868 EXE 4898 <u>Safety population</u> TAM→EXE 4814 EXE 4852	5.1 years	<u>Sequential therapy</u> ON treatment TAM→EXE 193 (4%) EXE 213 (4%)	<u>Sequential therapy</u> ON treatment TAM→EXE 17 (0,4%) EXE 7 (0,1%)	<u>Sequential therapy</u> ON treatment TAM→EXE 166 (3%) EXE 249 (6%) P<0.0001	<u>Sequential therapy</u> ON treatment TAM→EXE 99 (2%) EXE 47 (<1%) P<0.0001	<u>Sequential therapy</u> ON treatment TAM→EXE 2 (1%) EXE 82 (2%) P=0.17	<u>Sequential therapy</u> ON treatment TAM→EXE 60 (1%) EXE 87 (2%) P=0.035	<u>Level of quality</u> High <u>Comments</u> Negative study for the intervention, but adding substantial information on adverse effects.
Coombes et al 2007 [58]  IES Sequential therapy ON OFF TREATMENT	<u>ITT population:</u> TAM→EXE: 2352 TAM: 2372 <u>Safety population</u> (ER+/ER unknown) TAM→EXE: 2320 TAM: 2338	3 years  (after random- ization)	<u>Sequential therapy</u> TAM→EXE 63 (2.7%) TAM 80 (3.8%)  % of safety pop		<u>Sequential therapy</u> ON treatment TAM→EXE 4.3% TAM 3.1% P=0.03 OFF treatment: TAM→EXE 7.0% TAM 4.9% P=0.003	<u>Sequential therapy</u> ON treatment TAM→EXE 1.2% TAM 2.3% P=0.004 OFF treatment: TAM→EXE 1.9% TAM 3.1% P=0.01	<u>Sequential therapy</u> ON treatment TAM→EXE 0.6% TAM 0.2% P=0.06 OFF treatment: TAM→EXE 1.3% TAM 0.8% P=0.08	<u>Sequential therapy</u> ON treatment TAM→EXE 1.4% TAM 1.4% P=0.98 OFF treatment: TAM→EXE 2.5% TAM 2.4% P=0.89	<u>Level of quality</u> <b>High</b> <u>Comments</u> Comprehensive tables of predefined adverse events, SAE reevaluated by cardiologists

<p>Bliss et al 2012 [10]</p> <p>IES Sequential therapy</p> <p>OFF TREATMENT</p>	<p><u>ITT population:</u> TAM→EXE 2352 TAM 2372 <u>Safety population</u> (ER+/ER unknown) TAM→EXE 2294 TAM 2305 <u>OFF Tx population*</u> TAM→EXE 2105 TAM 2036 <i>Reports given post-treatment</i></p>	<p>91.0 months  (after random- ization)</p>		<p><u>Sequential therapy</u> <i>Time to non-breast second primary cancer: Uterus</i></p> <p><i>% of safety pop</i> EXE 12 (0.5%) TAM 26 (1.1%)</p>	<p><u>Sequential therapy</u></p> <p><i>% of OFF Tx pop*</i> EXE 144 (6,8%) TAM 117 (5,7%) OR 1,20 (0,86–1,69) P=0.147</p>	<p><u>Sequential therapy</u></p> <p><i>% of OFF Tx pop*</i> EXE 20 (1,0%) TAM 19 (0,9%) OR 1,02 (0,42–2,49) P=0.955</p>	<p><u>Sequential therapy</u></p> <p><i>% of OFF Tx pop*</i> EXE 259 (12.3%) TAM 211 (10.4%) OR 1,21 (0,94–1,57)# P=0.049</p>		<p><u>Level of quality</u> <b>High</b> <u>Comments</u> Figures for adverse events given OFF- treatment. #OR (99% CI)</p>
<p>Goss et al 2005 [15]</p> <p>MA-17 Extended Therapy ON TREATMENT</p>	<p><u>ITT population:</u> LET 2593 Placebo 2594 Total 5187</p>	<p>+30 m (median) [range 1,5–60 m]</p>			<p><u>Extended therapy</u> LET 137 (5,3%) Placebo 119 (4,6%) OR 1,16 (0,90–1,50) P= 0,25</p>		<p><u>Extended therapy</u> LET 149 (5,8%) Placebo 144 (5,6%) OR 1,04 (0,82–1,31) P=0,76</p>		<p><u>Level of quality</u> <b>High</b> <u>Comments</u> "Cardiovascular" includes stroke/ TIA, thrombo-embolism</p>

**Table 13** Summary of studies: Cognitive effects.

Author, Year, Reference, Study	Intervention Study design, Patient population	Test Number of individuals, Study groups	Assessable patients	Results (outcomes): Cognitive effects Primary endpoint	Study Quality Comments
Phillips et al 2010 [16]  BIG1-98 subprotocol	<i>Treatment:</i> LET Original study: $\Sigma n= 8010$ From hospitals with $\geq 10$ patients; be within fifth year of treatment; without recurrence or second malignancy. At year 5 (Y5): *Either TAM or LET $\rightarrow$ TAM **Either LET or TAM $\rightarrow$ LET	<b>Cognitive function test<sup>1</sup></b> Composite test at one time-point year five (Y5). Recruited n= 135 Assessable n= 120. On TAM Y5*: n=55 On LET Y5**: n=65	n= 120 assessable of 135 patients (89 %)	<b>Composite cognitive function test:</b> LET significantly higher scores, i.e. better cognitive function, than TAM: <b>Difference of Means = 0.28, p=0.04,</b> indicating a small to moderate difference	<i>Level of quality:</i> Moderate <i>Comments</i> Strengths: Based on a double blind RCT, validated methods, statistical methods controlling for confounding factors. Weaknesses: No baseline assessment, no control group without endocrine therapy, few patients recruited, small/ moderate difference between groups
Phillips et al 2011 [17]  BIG1-98 subprotocol	<i>Treatment:</i> LET Original study: $\Sigma n= 8010$ From hospitals with $\geq 10$ patients; be within fifth Y of treatment; without recurrence or second malignancy. At year 5 (Y5): *Either TAM or LET $\rightarrow$ TAM **Either LET or TAM $\rightarrow$ LET	<b>Cognitive function test<sup>1</sup></b> Composite test at year five (Y5) and 1 year after therapy, year six (Y6). Recruited n= 135 Assessable n= 100 On TAM Y5*: n=43 On LET Y5**: n=57	n= 100 assessable of 135 patients (74 %).	<b>Composite cognitive function test:</b> No significant differences between treatments. Cognitive function improved significantly from Y5 to Y6 for both treatments: <b>Median of Change= 0.22, Effect size = 0.53, p&lt;0.0001,</b> i.e. a moderate improvement from Y5 to Y6	<i>Level of quality:</i> Low <i>Comments</i> Strengths: Based on a double blind RCT, validated methods, statistical methods controlling for confounding factors. Weaknesses: No baseline assessment, no control group without endocrine therapy, few patients recruited, high dropout rate (26%), i.e. selection bias possible. Negative study with reference to primary objective
Ribi et al 2012 [56]  BIG1-98 subprotocol	<i>Treatment:</i> LET Original study: $\Sigma n= 8010$ From hospitals with $\geq 10$ patients; be within fifth Y of treatment; without recurrence or second malignancy. At year 5 (Y5): *Either TAM or LET $\rightarrow$ TAM **Either LET or TAM $\rightarrow$ LET	<b>Subjective Cognitive Function:</b> Subjective cognitive function test (SCF)** at one time-point year five (Y5) and 1 year after therapy, year six (Y6). Recruited n= 135 Assessable n= 100 On TAM Y5*: n=43 On LET Y5**: n=57	n= 100 assessable of 135 patients (74 %).	<b>Subjective Cognitive Function:</b> No change in SCF between year 5 and 6. No differences between tamoxifen and letrozole	<i>Level of quality:</i> Moderate <i>Comments</i> Strengths: Based on a double blind RCT, validated methods, statistical methods controlling for confounding factors. Weaknesses: No baseline assessment, no control group without endocrine therapy, few patients recruited, small/ moderate difference between groups. No established cut-off or normative data for the SCF test. No correlation between objective cognitive function and SCF. No differences between fatigue and psychological distress between Y5 and Y6

<sup>1</sup>Composite cognitive function test: detection, identification and monitoring, memory, learning, ISLT (International Shopping List Task) and ISLT Delayed Recall.

Collins et al 2009 [19]  Retrospective cohort study	<u>Treatment:</u> ANA Prospective case control. Postmenopausal women + early breast cancer. Patients treated with TAM or ANA Cases recruited 2002-2005 as control group to chemotherapy study of which this study is an unplanned extension	<u>Cognitive function tests:</u> A battery of neuropsychological tests <sup>2</sup> Used at start of therapy (T1) and after 5-6 months (T2). ANA n=14 TAM n=31 Healthy controls n=28	n= 72 assessable. Attrition from T1 to T2 ~ 10%	<u>Cognitive effects:</u> Frequency of patients with cognitive decline from T1 to T2: TAM: 39% ANA: 64% Control: 7% Significant difference between <b>control vs TAM (chi-2 = 8.10) and control vs ANA (chi-2 = 15.77),</b> but not between TAM and ANA	<u>Level of quality:</u> Low <u>Comments</u> Strengths: Test battery validated. "Standardized regression based approach to identify cognitive change". Weaknesses: Data-set from treated patients was re-used from previous study. Control group would preferably have been breast cancer patients without endocrine therapy. Sample size and power calculation not done. Too few individuals included
Schilder et al 2010 [18]  TEAM subprotocol	<u>Treatment:</u> EXE Original study: $\Sigma n = 9779$ Postmenopausal women with early ER+ cancer. Patients with chemotherapy, dementia or not being fluent in Dutch language were excluded. Patients treated with TAM or EXE. Healthy control group (friends to the patients about same age).	<u>Cognitive function test:</u> Battery of neuropsychological tests <sup>3</sup> used at start of therapy (T1) and after one year (T2). Patients invited n= 331 Entered n= 206 (n= 92 TAM, n= 114 EXE) Assessable n= 179 (n= 80 TAM, n=99 EXE) Healthy controls n= 124	n= 120 assessable. Attrition from T1 to T2 10 %	<u>Cognitive effects:</u> EXE: No difference compared with healthy controls. TAM worse than healthy controls on <b>verbal memory</b> ( $p < 0.0$ ); Cohen's $d = 0.43$ ) and <b>executive functioning</b> ( $p = 0.01$ ; Cohen's $d = 0.40$ ). TAM worse than EXE on <b>information processing speed</b> ( $p = 0.02$ ; Cohen's $d = 0.36$ )	<u>Level of quality:</u> Moderate <u>Comments:</u> Strengths: Based on a RCT (non-blinded though). Clean setting without confounding chemotherapy, statistical methods controlling for confounding factors including T1 performance. Weaknesses: 38 % of eligible patients chose not to participate = Selection bias cannot be excluded. Control group would preferably have been breast cancer patients without endocrine therapy

<sup>2</sup> Domains tested: executive function, language function, motor function, processing speed, verbal memory, visual memory, visuospatial function, working memory

<sup>3</sup> Domains tested: executive function, language function, motor function, processing speed, verbal memory, visual memory, reaction speed, working memory.

**Table 14** Summary of studies: Healthrelated Quality of Life.

First author, Year, Reference, Study	Intervention Number of individuals	Assessable patients	Follow-up, Months	Primary Endpoints: FACT-B, TOI – Trial outcome Index Or SF-36	Secondary Endpoints: Endocrine subscale (ES) Or MENQoL	Study Quality Comments
Cella et al 2006 [20] ATAC sub-protocol	<u>Monotherapy</u> ANA 5Y TAM 5Y <u>QoL population</u> ANA 5Y n=335 TAM 5Y n= 347 Total n=682	Patients assessed: 87 % of expected questionnaires completed (Unassessable: ANA 29,9% TAM 34,6%)	0–60 months	<b>FACT-B, TOI – Trial outcome Index</b> TOI improvement in both groups from 0 to 60 months, No difference between arms: <b>mean improvement</b> for ANA vs TAM: (median score change from baseline) <b>+ 2,9 for both, (P=0.65)</b>	ES scores: Mean changes from baseline to 60 months worsened, for ANA -2,5 for TAM -1,9, no difference between arms (p=0.51). Social wellbeing scores: no difference. Emotional wellbeing scores: no difference. <u>Reported symptoms differing ANA vs TAM:</u> Vaginal discharge: 1,2% vs 5,2% Vaginal dryness: 18,5% vs 9,1% Dyspareunia: 17,3% vs 8,1% Reduced libido: 34,0% vs 26,1%	<u>Level of Quality:</u> High <u>Comments:</u> <i>Strengths:</i> Study based on DB RCT. Validated questionnaires used. High percentage of questionnaires completed. Long follow-up for being a QoL-study. <i>Weaknesses:</i> Moderate attrition with reference to what is known from other endocrine treatment studies, but withdrawal effect could simulate improvement over time. Subgroup analyses not pre-specified: chemotherapy vs no chemotherapy; hormone-replacement therapy (HRT) vs no HRT. Questionnaire did not include arthralgia
Fallowfield et al 2006 [21] IES sub-protocol	<u>Sequential therapy</u> TAM-EXE TAM <u>QoL population</u> TAM-EXE n=289 TAM n=293 Total n=582	85,3 % of questionnaires returned	0–24 months	<b>FACT-B, TOI – Trial outcome Index</b> No significant differences between arms at 0-24 months, Mean TOI score: <b>TAM 0.89 points better than EXE (95 % CI -0,22–1,99)</b> Difference considered not clinically meaningful	ES score: No differences between arms: Mean change at 24mo: 0,42 (-0,91 to 1,74) ES score increased over time in both arms (fewer endocrine symptoms). <u>Reported symptoms differing: EXEvs TAM:</u> Hot flashes 46% vs 45% Vaginal discharge 7,6% vs 17,1% <u>No difference for</u> loss of libido 41,2% vs 45,4% vaginal dryness 23,5% vs 26,3%	<u>Level of Quality:</u> High <u>Comments:</u> <i>Strengths:</i> Study based on a DB RCT. Validated questionnaires. High percentage of questionnaires completed. <i>Weaknesses:</i> Design not ideal to assess difference between EXE and TAM since patients enrolled are selected, i.e. those who have tolerated TAM for 2–3 years, this could favor TAM. Differences in long term compliance between participating countries, sensitivity analysis did not change study results. Questionnaire did not include arthralgia



Fallowfield et al 2012 [22] IES sub-protocol	<u>Sequential therapy</u> TAM-EXE TAM <u>QoL population</u> TAM-EXE n=289 TAM n=293 Total n=582	84,5% of questionnaires returned. 21,8% discontinued treatment early. At 60 months: EXE: 35,6% TAM: 37,2%	0-60 months	<b>FACT-B, TOI – Trial outcome Index</b> 30-60 months after randomization. No difference between arms, <b>mean change at 60 months 0,57 points (95%CI -3,30–2,16)</b>	ES score: No differences between arms; Mean change at 60 mo: -0,25 (-2,40 to 1,89) ES score increased over time in both arms (fewer endocrine symptoms). No differences between treatment groups after therapy was completed. All symptoms improved after therapy except loss of libido, 32,5% in both groups	<u>Level of Quality:</u> Medium <u>Comments:</u> <i>Strengths:</i> Study based on a DB RCT. Validated questionnaires. <i>Weaknesses:</i> Percentage of questionnaires completed decreasing over time Patients enrolled have tolerated tam for 2–3 years, this could favor tam. Differences in long term compliance between participating countries, but sensitivity analysis did not change study results. Questionnaire did not include arthralgia
Whelan et al 2005 [23] MA-17 subprotocol	<u>Extended therapy</u> Letrozole 5Y placebo 5Y (after initial TAM 5y) <u>QoL population</u> LET n=1813 PLA n=1799 Total n=3612	90,5–96,9% of questionnaires returned.  FU at 24 m 52,9% of those who reported QoL at baseline	Up to 36 mo (median 30 mo)	<b>SF-36:</b> Mean change over time in SF-36 summary measures: No differences LET vs PLA, but significant decrease 0–6 months for both groups (p<0,0001). Small but significant differences between groups for SF-36 subscales: Difference in mean change of scores: <b>physical functioning (12 mo): 0,8, p=0.006</b> <b>bodily pain (6 mo): 1,6, p=0,007</b> <b>vitality domain (6 mo) 1,8, p=0,003</b> <b>vitality domain at (12 mo) 1,8, p=0,008</b> PLA better than LET for all scales, differences small (<2 pts on 100-pt scale).	<b>MENQOL:</b> Worse outcome for LET compared with PLA for the following domains: vasomotor and sexual. Differences small: 0,2–0,4 points on 7-point scale.	<u>Level of Quality:</u> Medium <u>Comments:</u> <i>Based on DB RCT but reduced to medium quality due to large discontinuation over time.</i> Validated questionnaires. SF-36 summary measures: physical component summary (PCS) and mental component summary (MCS)

**TOI (trial outcome index):** Sum of scores from FACT-B, 23 items with maximum sum of 92, assessed at months 0, 3, 6, 12 and then every 6 months up to 60 months. Clinical meaningful change is  $\geq 5$  points; **ES (endocrine subscale)** : Sum of scores from ES, 18 items with maximum sum of 72, assessed at months 0, 3, 6, 12 and then every 6 months up to 60 months; **SF-36 : Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey.** 36 items organized in 8 domains which in turn are summarized in two global scores, the physical and mental component summary (PCS and MCS), maximum score 100. Questionnaires administered at months 0, 6, 12 months and then yearly; **MENQOL: Menopause Specific Quality of Life Questionnaire,** 29 items scored 0 - 6 points organized in four domains: vasomotor, physical, psychosocial and sexual. Questionnaires administered at months 0, 6, 12 months and then yearly; **ATAC:** Multicentric RCT, double blind design. Population: postmenopausal women with early breast cancer randomized between anastrozole 5 years and tamoxifen 5 years. ITT-population ANA n=3125 and TAM n=3116; **IES:** Multicentric RCT, double blind design. Population: postmenopausal women with ER-positive early breast cancer, recurrence-free after 2-3 years on TAM randomization between switch to exemestane 2-3 years to a total of 5 years and continuing tamoxifen to a total of 5 years. ITT-population TAM →EXE n=2355, TAM n=2372; **MA-17:** Multicentric RCT, double blind design. Population: postmenopausal women with ER-positive early breast cancer, recurrence-free after 5 years on TAM. Randomization between extended therapy with letrozole 5 years and placebo 5 years. ITT-population LET n=2593, PLA n=2590

**Table 15** Summary of Studies: Biomarkers

Author Year Reference Study Strategy	Intervention, ITT pop, Study pop	Assessable tumours % of Eligible population)	Results: Treatment effect in ITT and study population HR (95% CI)	Results: Treatment predictive effect in Biomarker substudy population HR (95% CI)	Study quality, Comments
Dowsett et al 2008 [25]  ATAC  Mono	<u>ITT population</u> <b>ANA</b> 3125 <b>TAM</b> 3116 Total 5880/6241 patients eligible in biomarker study.  <u>Study population</u> 1856 total 1686 <b>ER</b> centrally assessed	Blocks retrieved in 2006/5880= 34% patients included in TRANSATAC. Biomarker results obtained in 1856/2006= 92% patients; <u>Study pop</u> 1782 ER status assessed. 1686 all markers obtained	<u>Results in TRANSATAC</u> <u>(treatment effect):</u> <b>Time to recurrence (TTR)</b> ANA vs TAM HR 0.74 (95%CI 0.64–0.87), based on ER and/or PR positive subset, n=5216	<u>ER (centrally assessed) multivariate HR</u> TAM (ER units of 10% change) <b>HR</b> 0.94 (95% CI 0.84–1.04) ANA (ER units of 10% change) <b>HR</b> 0.89 (95% CI 0.79–1.01) <u>PgR (centrally assessed) multivariate HR</u> TAM (PR units of 10% change) <b>HR</b> 0.93 (95% CI 0.88–0.99) ANA (PR units of 10% change) <b>HR</b> 0.92(95% CI 0.87–0.99) <u>HER2- (centrally assessed) multivariate HR</u> TAM (HER2- vs HER+) <b>HR</b> 0.54 (95% CI 0.33–0.88) ANA (HER2- vs HER+) <b>HR</b> 0.39 (95% CI 0.23–0.66)	<u>Level of quality</u> Moderate <u>Comments:</u> ER quantitated using H-score (combination of staining intensity and fraction). Not in clinical use. PR quantitated using fraction of stained cells as in the clinics. HER2 screened by IHC (HercepTEST). 3+ cases were considered positive, 2+ cases considered positive if FISH analysis showed amplification. 0 and 1+ were negative as in the clinics. <b>Conclusion: No differential benefit of any treatment arm according to ER, PR or HER2-status.</b>
Mauriac et al 2007 [26]  BIG1-98  Mono	<u>ITT population</u> <b>LET: n=4003</b> <b>TAM: n=4007</b> $\Sigma$ 8010 <u>Monotherapy</u> <b>LET n=3746</b> <b>TAM n=3676</b> $\Sigma=7422$ <u>Study pop:</u> 7707 patient	7707/8010 evaluatable for biomarker study.  7438 assessed for hormone receptor status; 4104 assessed for HER2 status	<b>Relapse-free survival (RFS)</b> LET vs TAM HR 0.69 (95%CI 0.5–0.9) p = 0.002	In multivariate analysis including treatment the following biomarkers were significant: <b>ER/PgR status</b> ER+/PgR- vs ER+/PgR+ HR 2.04 (95% CI 1.5–2.7) p<0.001 ER-/PgR+ vs ER+/PgR+ HR 3.10 (95%CI 1.7–5.6) p<0.001 <b>HER2 status (overexpressed vs not)</b> HR 2.48 (95% CI 1.6–3.8) p<0.001	<u>Level of quality</u> Moderate <u>Comments:</u> The study includes all BIG-98 patients <u>until swiching</u> irrespective of study arm and thus the focus is on early relapse on treatment within 2y. The study has centrally evaluated HER2 status according to international quidelines (IHC+FISH), but the other covariates were locally determined. A flow-chart and presentation of selection bias is not adequately presented according to treatment arm. <b>Conclusion: No statistically significant difference by treatment with LET versus TAM across subgroup levels by any of the covariates which were significant prognostic factors in multivariate analysis</b>

Viale et al 2007 [29]  BIG1-98  Mono	<u>ITT population</u> <b>LET</b> 2463 <b>TAM</b> 2459 Total 4922  <u>Study population</u> <b>LET</b> 1810 <b>TAM</b> 1786 Total 3650	73% in LET 73% in TAM 4922 included / 3650 with tumor material. 3596 centrally assessed ER status, 3533 centrally assessed PR status, 3509 centrally assessed ER and PR status	<u>Results ITT population</u> DFS (LET vs TAM) HR 0.82 (95% CI 0.71–0.95)  <u>Results study population</u> LET vs TAM HR 0.72 (95% CI 0.57–0.84)	<b>ER (centrally assessed)</b> <b>ER negative</b> (LET vs TAM) HR 1.32 (95% CI 0.63–2.78) <b>ER positive</b> (LET vs TAM) HR 0.72 (95% CI 0.60–0.86) Term of interaction p=0.12 <b>PgR (centrally assessed)</b> <b>PgR negative</b> (LET vs TAM) HR 0.84 (95% CI 0.54–1.31) <b>PgR positive</b> (LET vs TAM) HR 0.70 (95% CI 0.57–0.85) Term of interaction p=0.47 <b>ER+/PgR+ locally assessed</b> (LET vs TAM) HR 0.83 (95% CI 0.68–1.02)	<u>Level of quality</u> Moderate <u>Comments:</u> Concordance of locally and centrally assessed hormone receptor status was 81.6% when the same staining kit was employed, whereas the concordance was 75% when different local protocols were applied. The effect of LET over TAM seemed to be more pronounced in centrally assessed tumors, although the patients included in the analysis are not overlapping. <b>Conclusion: There was no statistical evidence of heterogeneity in the treatment effect according to the level of PR and ER when centrally assessed</b>
Viale et al 2008 [28]  BIG1-98  Mono	<u>ITT population</u> <b>LET</b> 2463 <b>TAM</b> 2459 Total 4922  <u>Study opulation:</u> <b>LET</b> 1361 <b>TAM</b> 1324 <b>Total</b> 2685	<b>LET</b> 55% <b>TAM</b> 54% 4922 included/ 2749 assessable for Ki67 scoring/ 2685 for Ki67 AND ER status	<u>Results ITT population</u> DFS (LET vs TAM) HR 0.82 (95% CI 0.71–0.95)  <u>Result in study population</u> LET vs TAM HR 0.63 (95% CI 0.50–0.80)	<u>In ER+ subset:</u>  <b>Ki67 low</b> (LET vs TAM) HR 0.81 (95% CI 0.57–1.15) <b>Ki67 high</b> (LET vs TAM) HR 0.53 (95% CI 0.39–0.72) Term of interaction p=0.09	<u>Level of quality</u> Moderate <u>Comments:</u> The available target cohort consists of 55% of the original cohort with a more favorable effect of LET vs TAM. No data is provided if this influences the basic characteristics of the patients. The cut-off for Ki67 is based on median value for Ki67 which is not according to today's standard. All scoring of Ki67 was centrally assessed. <b>Conclusion: In an exploratory analysis of Ki67 in a subset of ITT population, the beneficial effect of LET vs TAM was not significantly better in patients with Ki67 high tumors versus patients with Ki67 low</b>
Rasmussen et al 2008 [27]  BIG1-98  Mono	<u>ITT population</u> <b>LET</b> 2463 <b>TAM</b> 2459 Total 4922  <u>Study population</u> <b>LET</b> 1782) <b>TAM</b> 1751) Total=3533	<b>LET</b> 72% <b>TAM</b> 71% 4922 included / 3807 participating in tissue collection/ 3650 with HER2 status/ 3553 with HR AND HER2 status.	<u>Results ITT population</u> DFS (LET vs TAM) HR 0.82 (95% CI 0.71–0.95)  <u>Results in study population</u> LET vs TAM HR 0.72 (95% CI 0.60–0.86)	<u>In ER+ subset:</u> <b>ERBB2 (HER2)</b> <b>ERBB2–</b> (LET vs TAM) HR 0.72 (95% CI 0.59–0.87) <b>ERBB2+</b> (LET vs TAM) HR 0.62 (95% CI 0.37–1.03) Term of interaction p=0.63 <b>PR</b> <b>PR absent</b> (LET vs TAM) HR 0.84 (95% CI 0.54–1.31) <b>PR present</b> (LET vs TAM) HR 0.70 (95% CI 0.57–0.85) Term of interaction p=0.47	<u>Level of quality</u> High <u>Comments:</u> All analysis is built on the premise that a cut-off for ER responsiveness is $\geq 1\%$ and all subsequent calculations has selected the target population to be patients with tumors expressing $> 1\%$ <b>Conclusion: There was no evidence for heterogeneity of the treatment effect according to ERBB2 (HER2) status. There is no evidence that the effect of letrozol is better in the ERBB2 (HER2)-positive cohort than in the ERBB2 (HER2)-negative cohort</b>

Bartlett et al 2011 [30]  TEAM  Sequence	<u>ITT population</u> <b>EXE</b> 4898 <b>TAM</b> →EXE 4868  <u>Study population</u> 4325	5/9 countries participated in TEAM pathology substudy 6120/9766 patients, tumour tissue for central analysis of ER and PR 4325/6120. Dropouts not given according to treatment arm	<u>Results (ITT population):</u> DFS (EXE vs TAM→EXE)* HR 0.89 (95% CI 0.77–1.03)  <u>Results in study population</u> EXE vs TAM→EXE* HR 0.84 (95% CI 0.69–1.02) *FU only 2.75 years, hence analysis compares EXE vs TAM	<b>ER-status</b> histoscore ≤ 190 vs >190, not pre-planned analysis <b>ER-rich</b> EXE vs TAM HR 0.73 (95% CI 0.54–0.98) <b>ER-poor</b> EXE vs TAM HR 0.94 (95% CI 0.72–1.22) Test for interaction p=0.3 <b>PR-status</b> Allred score <4vs >5 <b>PR-rich</b> EXE vs TAM HR 0.83 (95% CI 0.65–1.05) <b>PR-poor</b> EXE vs TAM HR 0.85 (95% CI 0.61–1.19) Test for interaction p=0.88	<u>Level of quality</u> High <u>Comments:</u> High quality study refuting that low PR is a predictive marker for increased benefit of up-front AI. Predictive effect of ER-status was not a preplanned analysis <b>Conclusion: ER and PR are validated as prognostic markers irrespective of treatment arm, whereas no statistically significant treatment effect by any of the markers could be found</b>
van de Water et al 2013 [59]  TEAM  Sequence	<u>ITT population</u> <b>EXE</b> 4898 <b>TAM</b> →EXE 4868  <u>Study population</u> 2603	2/9 countries participated in this substudy including 3167/9766 of the patients.  Tumor tissue was available for 2603/3167 of these patients	<u>Results (ITT population):</u> DFS (EXE vs TAM→EXE)* HR 0.89 (95% CI 0.77–1.03) FU 2.75 years <u>Results study population</u> <i>Invasive ductal cancer</i> EXE vs TAM→EXE* * HR 0.83 (95% CI 0.67–1.03) <i>Invasiv lobular cancer</i> EXE vs TAM→EXE** HR 0.69 (95% CI 0.45–1.06) **FU 5 years	<b>ER-status</b> <b>ER-rich</b> (Allred score ≥7) EXE vs TAM→EXE HR 0.69 (95%CI 0.56–0.86) <b>ER-poor</b> (Allred score ≤6) EXE vs TAM→EXE HR 0.69 (95%CI 0.56–0.86)	<u>Level of quality</u> Moderate <u>Comments:</u> Sub-study protocol including only 25% of randomized patients. No comparison is presented regarding baseline characteristics in the main study versus present publication. <b>Conclusion: Patients with ER-rich tumors had an increased efficacy of exemestane treatment for 5 years, whereas patients with ER-poor tumors had better outcome with sequential treatment. There was a significant treatment effect modification by ER-Allred score (p=0.003) when analysed in a central laboratory. Treatment effect was not modified by histological subtype (ductal vs lobular)</b>
Bago-Horvath et al 2011 [31]  ABCSG8  Sequence	<u>ITT population</u> <b>TAM</b> 1849 <b>TAM</b> →ANA 1865 Total=3714  <u>Study population</u> 1587	Assessable tissue blocks available from 1587 patients, 43%	<u>Results (treatment effect)</u> RFS (TAM vs TAM→ANA) HR 0.80 (95% CI 0.63–1.01)	Ki67 high vs low and interaction with treatment marginally significant (p= 0,049) for RFS but negative for OS (p=0,79) <u>HR (ANA vs TAM)</u> in Ki67 low group: HR 0,61 (95% CI 0,40–0,92), In Ki67 high group: HR 1,18 (95 % CI 0,72–1,93). Second analysis in ER high-medium subgroup, n=1438 showed significant interaction with treatment arm, benefit of sequential treatment among those with low Ki67	<u>Level of quality</u> Moderate <u>Comments:</u> No statistical plan given in text. Emphasis on results in subgroup (ER high-medium) that was not pre- specified. <b>Conclusion: Study giving some support to hypothesis that patients with tumors expressing low Ki67 have more benefit from TAM followed by ANA than patients with high Ki67. Positive effect of TAM followed by ANA among women with high Ki67 cannot be ruled out</b>

<p>Goss et al 2007 [32]</p> <p>MA-17</p> <p>Sequence</p>	<p><u>ITT population:</u> <b>LET</b> 2593 <b>Placebo</b> 2594 Total 5187</p> <p><u>Study population</u> 4653</p>	<p>4653/5187 with both ER and PR status determined</p>	<p><u>Results (treatment effect)</u> DFS (LET vs Placebo) HR 0.58 (95% CI 0.45–0.76)</p>	<p>HR (ANA vs control) adjusted for nodal status and prior chemotherapy</p> <p><b>ER and PR (locally assessed)</b></p> <p><b>ER+/PR+</b> (LET vs Placebo) HR 0.49 (95% CI 0.36–0.67)</p> <p><b>ER+/PR-</b> (LET vs Placebo) HR 1.21 (95% CI 0.63–2.34)</p> <p><b>ER-/PR+</b> (LET vs Placebo) HR 0.56 (95% CI 0.15–2.12)</p> <p><b>ER-/PR-</b> (LET vs Placebo) HR 0.56 (95% CI 0.15–2.12)</p> <p>Test for interaction between ER+/PR+ vs ER+/PR-, p=0.02</p>	<p><u>Level of quality</u> <i>Moderate</i></p> <p><u>Comments:</u> 89.7% of patients in original study included. ER and PR status assessed locally with different techniques. All subgroups except ER+/PR+ small. Follow-up short. Test for interaction not pre-planned</p>
--	--	--	--	---	---

**Table 16** Included health economic studies of aromatase inhibitors as monotherapy.

Author Year Reference	Study type, perspective Based on original study	Intervention vs control	Incremental cost	Incremental effect in QALYs	Cost per QALY	Uncertainty	Intervention vs control Price relation	Quality Comments
Delea et al 2008 [40]	Model (Markov 30 years), Canada, BIG1-98	LET vs TAM	\$CAN 8110	0.34 QALYs	\$CAN 23662 (95% CI 15667–52014)	LET has a 97% probability of being cost-effective compared to TAM at a willingness to pay for a QALY of \$CAN 50 000.	Price per 30 days: LET \$CAN 157.50 TAM \$CAN 10.50 Price ratio: LET/TAM: 15	High quality. Various authors employed or with grants from Novartis (LET). Based on BIG 1-98 study (median follow-up 25,8 months).
Gil et al 2006 [41]	Model (Markov 20 years), Spain, ATAC	ANA vs TAM	€ 17806	0.29 QALYs	€ 62477	Relatively robust results with all scenarios yielding a cost per QALY > € 50 000.	Price per day: ANA €4.76 TAM 20 mg €0.20 Price ratio: ANA/TAM: 24	Moderate quality. Various authors employed by Pfizer (EXE). Based on ATAC study (median follow-up 33.3 months)
Hind et al 2007 [38]	Model (Markov 35 years), UK, ATAC, BIG1-98	ANA vs TAM LET vs. TAM	£ 2898 £ 3654	0.09 QALYs 0.17 QALYs	£ 31965 £ 21580	Relatively robust results. Only the doubling of the risk of fractures resulted in a cost per QALY > £ 40 000. With conservative assumptions, ANA has a probability of 50–60% of being cost-effective compared to TAM.	Price per day: ANA £2.45 LET £2.97 TAM £0.08 Price ratios: ANA/TAM: 29 LET/TAM: 35	High quality. No connection to industry. Based on the ATAC study (median follow-up 68 months) and the BIG 1-98 study (median follow-up 26 months)
Karnon et al 2008 [47]	Model (Markov 50 years), UK, ATAC, BIG1-98	ANA vs TAM LET vs TAM	£ 2929 £ 3721	0.26 QALYs 0.36 QALYs	£ 11428 £ 10379	Relatively robust results. LET and ANA have in comparison to TAM a probability of 95% and 80% respectively of being cost-effective at a willingness to pay per QALY of £20 000.	Price per day: ANA 1 mg/day £2.45 LET 25 mg/day £2.97 TAM 20 mg/day £0.08 Price ratios: ANA/TAM: 31 LET/TAM: 37	Moderate quality. Financing from and various authors employed by or working as consultants for Novartis (LET). Based on ATAC (median follow-up 68 months) and BIG 1-98 (median follow-up 25,8 months)
Lux et al 2010 [42]	Model (Markov 25 years), Germany, ATAC	ANA vs TAM	€ 6819	0.32 QALYs	€ 21069 (95% CI 12567–46604)	No scenario yielded a cost per QALY > € 50 000. ANA had a 90% probability of having a cost per QALY of < € 30 000 compared to TAM.	Price per day: ANA €5.73 TAM €0.23 Price ratio: ANA/TAM: 25	High quality. Financed with an unrestricted grant by AstraZeneca (Arimidex/ANA). Based on the ATAC trial (median follow-up 100 months)
Mansel et al 2007 [43]	Model (Markov 25 years), UK, NHS perspective, ATAC	ANA vs TAM	£ 4315	0.24 QALYs	£ 17656	Relatively robust results with a 90% probability that ANA has a cost per QALY < £30 000 per QALY compared to TAM.	ANA £68.60 (28 days) TAM £2.20 (30 days) Price ratio: ANA/TAM: 31	Moderate quality. Financing from AstraZeneca, one of the authors employed by AstraZeneca. Based on the ATAC (median follow-up 68 months)

Rocchi et al 2006 [44]	Model (Markov, life time), Canada, health care perspective ATAC	ANA vs TAM	\$ 5796	0.21 QALYs	\$ 27877	Relatively robust results, but the ICER exceeded \$50000 per QALY if the duration of anastrozole benefit was limited to 5 years. A 95% probability that the ICER is < \$50 000 per QALY gained.	Price per day: ANA \$4.95 TAM \$0.35 Price ratio: ANA/TAM: 14	Moderate quality. Partially financed by an unrestricted grant from AstraZeneca Canada (ANA). Based on the ATAC trial (median follow-up 68 months)
Skedgel et al 2007 [50]	Model (Markov 20 years) Canada (health care perspective ATAC	ANA vs TAM	\$ 6273	0.23 QALYs	\$ 27622	Relatively robust results with almost all key parameters meeting a \$50 000/ QALY threshold by a comfortable margin. Only the upper 95% confidence interval for the disease-free survival hazard ratio would exceed the \$50 000 per QALY threshold.	Price per month: ANA \$161.14 TAM \$10.50  Price ratio: ANA/TAM: 15	Moderate quality. Funded by a grant from the Capital Health Research Fund. Based on ATAC (median follow-up 68 months), and IES (median follow-up 37.4 months)
Skedgel et al 2007 [49]	Model (Markov 20 years) Belgium, health care perspective ATAC	ANA vs TAM	€ 4617	0.23 QALYs	€ 19982	Relatively robust results with key parameters meeting a €30 000 per QALY threshold by a comfortable margin. Only the upper 95% confidence interval for the disease-free survival hazard ratio would exceed the €30 000 per QALY threshold.	Price per month: ANA €134.70 TAM €21.10  Price ratio: ANA/TAM: 6.4	Moderate quality. Funding from Pfizer Belgium (EXE). Based on ATAC (median follow-up 68 months), IES (median follow-up 37.4 months), and MA.17 (median follow-up 30 months)

**Table 17** Included health economic studies of aromatase inhibitors as sequence therapy.

Author Year Reference	Study type, perspective, Based on original study	Intervention vs. control	Incremental cost	Incremental effect in QALYs	Cost per QALY	Uncertainty	Price relation	Quality Comments
Braun et al 2009 [45]	Model (Markov 38 years), Germany, IES	TAM→EXE vs. TAM	€ 4 195	0.24 QALYs	€ 17 632	Compared to TAM, EXE has a 80% probability of being cost-effective at a willingness to pay per QALY < € 25 000.	EXE €1005.34 TAM € 54.31 Price ratio: 19	Moderate quality. Financed by Pfizer, one of the authors employed by Pfizer (EXE). Based on IES (median follow-up 30.6 months)
Gil et al 2006 [41]	Model (Markov 20 years), Spain, IES	TAM→EXE vs. TAM	€ 20 020	0.57 QALYs	€ 35 371	Relatively robust results with costs per QALY of € 25 200–35 700.	Price per day: EXE € 5.67 TAM 20 mg € 0.20 Price ratio: 28 EXE / TAM:	Moderate quality. Various authors employed by Pfizer (EXE). Based on IES (median follow-up 30.6 and 37.4 months)
Hind et al 2007 [38]	Model (Markov 35 years), UK, ARNO/ ABCSG, IES	TAM→ANA vs TAM TAM→EXE vs TAM	£ 2 064 £ 2 248	0.09 QALYs 0.12 QALYs	£ 23 215 £ 19 170	Relatively robust results with no scenario yielding a cost per QALY > £30 000. Using conservative assumptions, ANA has a 70–80% probability of being cost-effective compared to TAM	Price per day: ANA £ 2.45 EXE £ 2.96 TAM* £ 0.08 (*generic 96%, brand 4%) Price ratios: ANA/TAM: 29 EXE//TAM: 35	High quality. No connection to industry. Based on ARNO/ABCSG (median follow-up 36 months) and IES (median follow-up 37 months)
Lundkvist et al 2007 [46]	Model (Markov, up to 100 years of age), Sweden, IES	TAM→EXE vs. TAM	€ 3 156	0.16 QALYs	€ 20 358	Relatively robust results, when changing variables with +/-30%, results changed modestly. Incl. cardiovascular events: ~ € 31 000 per QALY	Price per day: EXE € 4.34 TAM € 0.32 Price ratio: EXE/TAM: 14	High quality. Financial support by Pfizer (EXE). Based on the IES trial (median follow-up 32.8 months)
Risebrough et al 2007 [48]	Model (Markov 7.5 years), Canada, IES	TAM→EXE vs. TAM	\$ 2 889	0.12 QALYs	\$CAN 24 185	Range for sensitivity scenarios: \$CAN 10 774–49 089 per QALY (one-way sensitivity analysis) and \$CAN 9 925–71 137 per QALY (two-way sensitivity analysis)	Price per day: EXE CAN\$ 4.95 TAM CAN\$ 0.35 Price ratio: EXE/TAM: 14	High quality. Financed with an unrestricted grant by Pfizer (EXE). Based on IES (median follow-up 32.8 months)
Skedgel et al. 2007 [50]	Model (Markov 20 years), Canada, IES	TAM→EXE vs. TAM	\$ 1 872	0.24 QALYs	\$ 7 683	Relatively robust results with key parameters meeting a \$50 000/QALY threshold by a comfortable margin.	Price per month: EXE \$161.14 TAM \$10.50 Price ratio: EXE/TAM: 15	Moderate quality. Funded by a grant from the Capital Health Research Fund. Based on ATAC (median follow-up 68 months), IES (median follow-up 37.4 months)



Skedgel et al. 2007 [49]	Model (Markov 20 years), Belgium, IES	TAM→EXE vs. TAM	€ 1 251	0.25 QALYs	€ 4 976	Relatively robust results with key parameters meeting a €30 000/QALY threshold by a comfortable margin.	Price per month: EXE €134.04 TAM €21.14 Price ratio: EXE/TAM: 6	Moderate quality. Funding from Pfizer Belgium (EXE). Based on ATAC (median follow-up 68 months), IES (median follow-up 37.4 months), MA17 (median follow-up 30 months)
--------------------------------	--	--------------------	---------	------------	---------	---	---	--

**Table 18** Included health economic studies of aromatase inhibitors as extended therapy.

Author	Study type, perspective, Based on original study	Intervention vs. control	Incremental cost	Incremental effect in QALYs	Cost per QALY	Uncertainty	Price relation	Quality Comments
Gil et al 2006. [41]	Model (Markov 20 years), Spain, MA.17	TAM→LET vs placebo	€ 23 444	0.47 QALYs	€ 49 460	Stable results for one-way sensitivity analysis: €48 800–66 500	Price per day: LET €5.67–5.85 TAM 20 mg €0.20  Price ratio: LET/TAM: 28–29	Moderate quality. Various authors employed by Pfizer (EXE). Based on the MA 17 study (median follow-up 28.8 months)
Hind et al. 2007 [38]	Model (Markov 35 years), UK, MA.17	TAM→LET vs placebo	£ 3 409	0.35 QALYs	£ 9 760	Robust results. A cost per QALY of < £13 000 in all scenarios. LET has a 95% probability of being cost- effective compared to placebo.	Price per day: LET £2.97 TAM £0.08  Price ratio LET/TAM: 37	High quality. No connections to industry. Based on the MA 17 study (median follow-up 30 months).
Skedgel et al. 2007 [49]	Model (Markov 20 years), Belgium, MA.17	TAM→LET vs placebo	€ 1 574	0.15 QALYs	€ 10 530	Relatively robust results with key parameters meeting a € 30 000/ QALY threshold by a comfortable margin.	Price per month: LET €134.04 TAM: €21.10  Price ratio: LET/TAM: 6	Moderate quality. Funding from Pfizer Belgium (EXE). Based on ATAC (median follow-up 68 months), IES (median follow-up 37.4 months), MA-17 (median follow-up 30 months)



**Bilaga 5 Sökstrategi**

Cochrane Library via Wiley 14 January 2013 (CENTRAL) Aromatase inhibitors for early stage breast cancer		
	Search terms	Items found
<b>Population: persons with breast cancer</b>		
1.	"breast neoplasms"[MeSH Terms]	7509
2.	("breast neoplasm" OR "breast neoplasms" OR "breast cancer" OR "breast tumor" OR "breast tumour" OR "breast tumors" OR "breast tumours" OR "mammary cancer" OR "mammary tumor" OR "mammary tumors" OR "mammary tumour" OR "mammary tumours"):ti,kw,ab	13829
3.	<b>1 OR 2</b>	<b>13833</b>
<b>Early stage</b>		
4.	("operable" OR "primary" OR "early"):ti,ab,kw	100148
<b>Intervention: Aromatase Inhibitors</b>		
5.	"aromatase inhibitors"[MeSH Terms]	365
6.	("aromatase inhibitor" OR "aromatase inhibitors" OR "exemestane" OR "letrozole" OR "anastrozole"):ti,ab,kw	1041
7.	<b>5 OR 6</b>	<b>1041</b>
<b>Outcome</b>		
8.	"Survival"[Mesh] OR "Survival Rate"[Mesh] OR "Survival Analysis"[Mesh] OR "Recurrence"[Mesh] OR "Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh] OR "Drug Toxicity"[MeSH Subheading] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Female Urogenital Diseases"[Mesh] OR "Bone Diseases"[Mesh] OR "Cerebrovascular Disorders"[Mesh]	127041
9.	("Survival" OR "Recurrence" OR "Recurrences" OR "adverse effects" OR "side effects" OR "undesirable effects" OR "toxicity" OR "toxic" OR "safety" OR "Quality of Life" OR "Life quality" OR "Life qualities" OR "Cardiovascular Disease" OR "Cardiovascular Diseases" OR "Heart Disease" OR "Heart Diseases" OR "Urogenital" OR "Bone Disease" OR "Bone Diseases"	173314

	OR "Osteoporosis" OR "Cerebrovascular Disorder" OR "Cerebrovascular Disorders" OR "Cardiovascular Disorder" OR "Cardiovascular Disorders" OR "Heart Disorder" OR "Heart Disorders" OR "Bone Disorder" OR "Bone Disorders" OR "Osteoporosis" OR "Cerebrovascular Disease" OR "Cerebrovascular Diseases"):ti,ab,kw	
10.	<b>8 OR 9</b>	<b>232910</b>
<b>Combined sets</b>		
11.	<b>3 AND 4 AND 7 AND 10</b>	<b>Central/ 205</b>

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

\* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Embase.com, 14 January 2013 Aromatase inhibitors for early stage breast cancer		
	Search terms	Items found
<b>Population: persons with breast cancer</b>		
1.	('breast tumor'/exp/mj OR 'breast neoplasm':ti OR 'breast neoplasms':ti OR 'breast cancer'/exp/mj OR 'breast tumor':ti OR 'breast tumour':ti OR 'breast tumors':ti OR 'breast tumours':ti OR 'mammary cancer':ti OR 'mammary tumor':ti OR 'mammary tumors':ti OR 'mammary tumour':ti OR 'mammary tumours':ti)	177,534
<b>Early stage</b>		
2.	('early cancer'/de OR 'operable':ti OR "operable breast cancer":ab OR 'primary':ti OR 'primary breast cancer':ab OR early:ti OR 'early breast cancer':ab)	351,856
<b>Intervention: Aromatase Inhibitors</b>		
3.	('aromatase inhibitor'/exp/mj OR 'aromatase inhibitor':ti OR 'aromatase inhibitors':ti OR 'exemestane'/mj OR 'exemestane':ti OR 'letrozole'/mj OR 'letrozole':ti OR 'anastrozole'/mj OR 'anastrozole':ti)	6,718
<b>Outcome</b>		
4.	('survival'/exp OR 'Survival':ti:ab OR 'cancer recurrence'/exp OR 'Recurrence':ti:ab OR 'Recurrences':ti:ab OR 'quality of life'/exp OR 'Quality of Life':ti:ab OR 'Life quality':ti:ab OR 'Life qualities':ti:ab) OR ('adverse drug reaction'/exp OR 'adverse effects':ti:ab OR 'side effects':ti:ab OR 'undesirable effects':ti:ab OR 'drug toxicity'/exp OR 'toxicity'/exp OR 'toxic':ti:ab OR 'safety'/de OR complication/de OR 'side effect'/de)	2,003,830
<b>Study types</b>		
5.	('controlled clinical trial'/de OR 'case control study'/exp OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/exp OR 'randomized controlled trial'/de OR 'clinical trial'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'prospective study'/de OR 'long term'/exp OR 'longterm'/exp OR 'follow up'/de OR 'systematic review'/de)	1,914,159
<b>Combined sets</b>		
6.	<b>1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5</b>	<b>408</b>

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the Emtree hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti:ab = Title or abstract

\* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Pubmed via NLM, 14 January 2013 Aromatase inhibitors for early stage breast cancer		
	Search terms	Items found
<b>Population: persons with breast cancer</b>		
1.	("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast neoplasm"[Title/Abstract] OR "breast neoplasms"[Title/Abstract] OR "breast cancer"[Title/Abstract] OR "breast tumor"[Title/Abstract] OR "breast tumour"[Title/Abstract] OR "breast tumors"[Title/Abstract] OR "breast tumours"[Title/Abstract] OR "mammary cancer"[Title/Abstract] OR "mammary tumor"[Title/Abstract] OR "mammary tumors"[Title/Abstract] OR "mammary tumour"[Title/Abstract] OR "mammary tumours"[Title/Abstract])	243703
<b>Early stage</b>		
2.	("operable"[Title/Abstract] OR "primary"[Title/Abstract] OR "early"[Title/Abstract])	1781493
<b>Intervention: Aromatase Inhibitors</b>		
3.	("aromatase inhibitors"[MeSH Terms] OR "aromatase inhibitor"[Title] OR "aromatase inhibitors"[Title] OR "exemestane"[Title/Abstract] OR "letrozole"[Title/Abstract] OR "anastrozole"[Title/Abstract] OR "exemestane" [Supplementary Concept] OR "letrozole" [Supplementary Concept] OR "anastrozole" [Supplementary Concept])	5554
<b>Outcome</b>		
4.	("Survival"[Mesh] OR "Survival"[Title/Abstract] OR "Survival Rate"[Mesh] OR "Survival Analysis"[Mesh] OR "Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh] OR "Recurrence"[Mesh] OR "Recurrence"[Title/Abstract] OR "Recurrences"[Title/Abstract] OR "adverse effects"[MeSH Subheading] OR "adverse effects"[Title/Abstract] OR "side effects"[Title/Abstract] OR "undesirable effects"[Title/Abstract] OR "toxicity" [Subheading] OR "toxicity" [Title/Abstract] OR "toxic"[Title/Abstract] OR "safety" [Title/Abstract] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Quality of Life"[Title/Abstract] OR "Life quality"[Title/Abstract] OR "Life qualities"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Cardiovascular Disease"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular Diseases"[Title/Abstract] OR "Heart Disease"[Title/Abstract] OR "Heart Diseases"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular Disorder"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular Disorder"[Title/Abstract] OR "Heart Disorder"[Title/Abstract] OR "Heart Disorders"[Title/Abstract] OR "Female Urogenital Diseases"[Mesh] OR "Urogenital"[Title/Abstract] OR "Bone Diseases"[Mesh] OR "Bone Disease"[Title/Abstract] OR "Bone Diseases"[Title/Abstract] OR "Bone Disorder"[Title/Abstract] OR "Bone Disorders"[Title/Abstract] OR	5503266

	"Osteoporosis"[Title/Abstract] OR "Cerebrovascular Disorders"[Mesh] OR "Cerebrovascular Disorder"[Title/Abstract] OR "Cerebrovascular Disorders"[Title/Abstract] OR "Cerebrovascular Disease"[Title/Abstract] OR "Cerebrovascular Diseases"[Title/Abstract] OR cognitive[tiab] OR memory[tiab] OR "Delirium, Dementia, Amnestic, Cognitive Disorders"[Mesh:NoExp] OR "Memory Disorders"[Mesh:NoExp])	
<b>Study types</b>		
5.	("Clinical Trial" [Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "case control studies"[MeSH Terms] OR "cohort studies"[MeSH Terms] OR "observational"[Title/Abstract] OR "observation"[Title/Abstract] OR "random"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "control"[Title/Abstract] OR "controlled"[Title/Abstract] OR "clinical trial"[Title/Abstract] OR "case control"[Title/Abstract] OR "longitudinal"[Title/Abstract] OR "prospective"[Title/Abstract] OR "long term"[title/abstract] OR "longterm"[title/abstract] OR "follow up"[Title/Abstract] OR "followup"[Title/Abstract] OR systematic[sb] OR "Meta-Analysis"[Publication Type])	4530066
<b>Combined sets</b>		
6.	<b>1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5</b>	<b>668</b>
<b>Limits: date</b>		
7.	<b>6 AND ("english"[Language] OR "swedish"[Language] OR "danish"[Language] OR "norwegian"[Language])</b>	<b>640</b>

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

\* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase



Aromatashämmande läkemedel vid behandling av postmenopausala kvinnor med tidig ER-positiv bröstcancer, rapport 2014-02

**Bilaga 6 Exkluderade studier**

<b>Fel population</b> (för liten/uppfyller inte inklusionskriterier)	[1–42]
<b>Fel intervention</b> (t ex intervention mot biverkan)	[43–92]
<b>Fel jämförelsegrupp</b> (obehandlad arm)	[93, 94]
<b>Fel effektmått</b> (t ex proxymarkörer för benhälsa eller hjärtdöd)	[95–142]
<b>För kort uppföljningstid</b>	[143–153]
<b>Ej systematisk översikt</b>	[154–183]
<b>Publikationsform</b> (abstrakt)	[184–212]
<b>Dublett</b>	[47] [213–215] [216, 217]

**Referenslista exkluderade studier**

1. Abd El-Bary NM, Hashem T. Assessment of concomitant versus sequential aromatase inhibitor with radiotherapy for postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28.
2. Abo-Touk NA, Sakr HA, Abd El-Lattef A. Switching to letrozole versus continued tamoxifen therapy in treatment of postmenopausal women with early breast cancer. *J Egypt Natl Canc Inst* 2010;22:79-85.
3. Akashi-Tanaka S, Omatsu M, Shimizu C, Ando M, Terada K, Shien T, et al. Favorable outcome in patients with breast cancer in the presence of pathological response after neoadjuvant endocrine therapy. *Breast* 2007;16:482-8.
4. Barnadas A, Gil M, Gonzalez S, Tusquets I, Munoz M, Arcusa A, et al. Exemestane as primary treatment of oestrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: a phase II trial. *Br J Cancer* 2009;100:442-9.
5. Briot K, Tubiana-Hulin M, Bastit L, Kloos I, Roux C. Effect of a switch of aromatase inhibitors on musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: the ATOLL (articular tolerance of letrozole) study. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:127-34.
6. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone



- receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106:2095-103.
7. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:167-70.
  8. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, et al. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin Cancer Res* 2005;11:951s-8s.
  9. Eastell R, Adams J, Clack G, Howell A, Cuzick J, Mackey J, et al. Long-term effects of anastrozole on bone mineral density: 7-year results from the ATAC trial. *Annals of Oncology* 2011;22:857-862.
  10. Ezz Elarab LR, Swellam M, Abdel Wahab MM, Maher KM. Skeletal events of Anastrozole versus Tamoxifen on bone mineral density and bone biomarker osteocalcin in postmenopausal women with early breast cancer. *Chinese-German Journal of Clinical Oncology* 2010;9:574-578.
  11. Generali D, Bates G, Berruti A, Brizzi MP, Campo L, Bonardi S, et al. Immunomodulation of FOXP3+ regulatory T cells by the aromatase inhibitor letrozole in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2009;15:1046-51.
  12. Generali D, Buffa FM, Berruti A, Brizzi MP, Campo L, Bonardi S, et al. Phosphorylated ERalpha, HIF-1alpha, and MAPK signaling as predictors of primary endocrine treatment response and resistance in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:227-34.
  13. Generali D, Fox SB, Brizzi MP, Allevi G, Bonardi S, Aguggini S, et al. Down-regulation of phosphatidylinositol 3'-kinase/AKT/molecular target of rapamycin metabolic pathway by primary letrozole-based therapy in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:2673-80.
  14. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK; 2009.
  15. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kassmann H, Piswanger-Solkner JC, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008;9:840-9.
  16. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Postlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-91.

17. Goss PE, Hadji P, Subar M, Abreu P, Thomsen T, Banke-Bochita J. Effects of steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors on markers of bone turnover in healthy postmenopausal women. *Breast Cancer Res* 2007;9:R52.
18. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364:2381-91.
19. Henriksen KL, Rasmussen BB, Lykkesfeldt AE, Moller S, Ejlersen B, Mouridsen HT. An ER activity profile including ER, PR, Bcl-2 and IGF-IR may have potential as selection criterion for letrozole or tamoxifen treatment of patients with advanced breast cancer. *Acta Oncol* 2009;48:522-31.
20. Jhaveri K, Halperin P, Shin SJ, Vahdat L. Erythema nodosum secondary to aromatase inhibitor use in breast cancer patients: Case reports and review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment* 2007;106:315-318.
21. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529-37.
22. Morales L, Timmerman D, Neven P, Konstantinovic ML, Carbonez A, Van Huffel S, et al. Third generation aromatase inhibitors may prevent endometrial growth and reverse tamoxifen-induced uterine changes in postmenopausal breast cancer patients. *Ann Oncol* 2005;16:70-4.
23. Takeuchi H, Futsuhara K, Yoshida T, Takei H, Kojima M, Inoue K, et al. Bone effects of anastrozole in Japanese postmenopausal breast cancer patients: Results of a two year follow-up multicenter prospective study (SBCCSG-06). *European Journal of Cancer, Supplement* 2010;8:165.
24. Thomas R, Williams M, Marshall C, Walker L. Switching to letrozole or exemestane improves hot flushes, mood and quality of life in tamoxifen intolerant women. *Br J Cancer* 2008;98:1494-9.
25. Toi M, Saji S, Masuda N, Kuroi K, Sato N, Takei H, et al. Ki67 index changes, pathological response and clinical benefits in primary breast cancer patients treated with 24weeks of aromatase inhibition. *Cancer Science* 2011;102:858-865.
26. Uskent N, Cokmez A, Atahan MK, Aksaz E, Guler N, Muslumanoglu M, et al. An electronic non-interventional pharmacovigilance study of early-stage breast cancer patients on adjuvant treatment with anastrozole (arimidex(registered trademark)). *Turk Onkoloji Dergisi* 2011;26:55-60.
27. Ziller V, Kalder M, Albert US, Holzhauer W, Ziller M, Wagner U, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:431-6.

28. Arun B, Valero V, Liu D, Brewster A, Green M, Gutierrez-Barrera A, et al. Short-term biomarker modulation prevention study of anastrozole in women at increased risk for second primary breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5:276-82.
29. Balakrishnan A, Ravichandran D. Early operable breast cancer in elderly women treated with an aromatase inhibitor letrozole as sole therapy. *Br J Cancer* 2011;105:1825-9.
30. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahnoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9.
31. Carlson RW, O'Neill A, Vidaurre T, Gomez HL, Badve SS, Sledge GW. A randomized trial of combination anastrozole plus gefitinib and of combination fulvestrant plus gefitinib in the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012.
32. Ejlertsen B, Aldridge J, Nielsen KV, Regan MM, Henriksen KL, Lykkesfeldt AE, et al. Prognostic and predictive role of ESR1 status for postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer in the Danish cohort of the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2011.
33. Fujiwara Y, Takatsuka Y, Imoto S, Inaji H, Ikeda T, Akiyama F, et al. Outcomes of Japanese breast cancer patients treated with pre-operative and post-operative anastrozole or tamoxifen. *Cancer Sci* 2012;103:491-496.
34. Hille U, Soergel P, Langer F, Schippert C, Makowski L, Hillemanns P. Aromatase inhibitors as solely treatment in postmenopausal breast cancer patients. *Breast J* 2012;18:145-50.
35. Litton JK, Arun BK, Brown PH, Hortobagyi GN. Aromatase inhibitors and breast cancer prevention. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:325-31.
36. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012.
37. National Horizon Scanning C. Everolimus (Afinitor) in combination with exemestane for oestrogen receptor-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer (Structured abstract). In: Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). National Horizon Scanning Centre (NHSC); 2011.
38. Osborne CK, Neven P, Dirix LY, Mackey JR, Robert J, Underhill C, et al. Gefitinib or placebo in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a randomized phase II study. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*; 2011. p 1147-59.

39. Ring A, Sestak I, Baum M, Howell A, Buzdar A, Dowsett M, et al. Influence of comorbidities and age on risk of death without recurrence: a retrospective analysis of the Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2011;29:4266-72.
40. Sherrill B, Sherif B, Amonkar MM, Maltzman J, O'Rourke L, Johnston S. Quality-adjusted survival analysis of first-line treatment of hormone-receptor-positive HER2+ metastatic breast cancer with letrozole alone or in combination with lapatinib. *Curr Med Res Opin* 2011;27:2245-52.
41. Su CH, Chang H, Chen CJ, Liu LC, Wang HC, Lane HY, et al. The carcinoembryonic antigen as a potential prognostic marker for neuroendocrine carcinoma of the breast. *Anticancer Res* 2012;32:183-8.
42. Wolters R, Schwentner L, Regierer A, Wischnewsky M, Kreienberg R, Wockel A. Endocrine therapy in obese patients with primary breast cancer: Another piece of evidence in an unfinished puzzle. *Breast Cancer Research and Treatment* 2012;131:925-931.
43. Aapro M. Improving bone health in patients with early breast cancer by adding bisphosphonates to letrozole: the Z-ZO-E-ZO-FAST program. *Breast* 2006;15 Suppl 1:S30-40.
44. Aihara T, Takatsuka Y, Osumi S, Aogi K, Hozumi Y, Imoto S, et al. Phase III randomized adjuvant study of tamoxifen alone versus sequential tamoxifen and anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive breast cancer: N-SAS BC03 study. *Cancer Research* 2009;69.
45. Breckenridge LM, Bruns GL, Todd BL, Feuerstein M. Cognitive limitations associated with tamoxifen and aromatase inhibitors in employed breast cancer survivors. *Psychooncology* 2010.
46. Brufsky A, Harker WG, Beck JT, Carroll R, Tan-Chiu E, Seidler C, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:829-36.
47. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HCF, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-fast study 36-month follow-up results. *Clinical Breast Cancer* 2009;9:77-85.
48. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, DeBoer RH, Eidtmann H, Monnier A, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer* 2008;112:1001-10.
49. Confavreux CB, Fontana A, Guastalla JP, Munoz F, Brun J, Delmas PD. Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole. Prevention with bisphosphonates. *Bone* 2007;41:346-52.

50. Dent SF, Gaspo R, Kissner M, Pritchard KI. Aromatase inhibitor therapy: toxicities and management strategies in the treatment of postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:295-310.
51. Din OS, Dodwell D, Wakefield RJ, Coleman RE. Aromatase inhibitor-induced arthralgia in early breast cancer: what do we know and how can we find out more? *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:525-38.
52. Dowsett M, Houghton J, Iden C, Salter J, Farndon J, A'Hern R, et al. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 2006. p 818-26.
53. Eidtmann H, Bundred NJ, DeBoer R, Llombart A, Davidson N, Neven P, et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36 months follow-up of ZO-FAST. *Cancer Research* 2009;69.
54. Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, Llombart-Cussac A, Davidson N, Neven P, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Ann Oncol* 2010;21:2188-94.
55. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4875-82.
56. Frassoldati A, Brufsky A, Bundred N, Lambert-Falls R, Hadji P, Mena R, et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor (AI) associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women (PMW) with early breast cancer (EBC) receiving adjuvant letrozole: 24 months (MOS) integrated follow-up of the Z-FAST/ZO-fast trials. *Annals of Oncology* 2008;19:viii78.
57. Galantino ML, Desai K, Greene L, Demichele A, Stricker CT, Mao JJ. Impact of Yoga on Functional Outcomes in Breast Cancer Survivors With Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgias. *Integr Cancer Ther* 2011.
58. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK; 2009.
59. Hackshaw A, Roughton M, Forsyth S, Monson K, Reczko K, Sainsbury R, et al. Long-term benefits of 5 years of tamoxifen: 10-year follow-up of a large randomized trial in women at least 50 years of age with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1657-63.

60. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol* 2011;22:2546-55.
61. Hilsenbeck SG, Osborne CK. Is there a role for adjuvant tamoxifen in progesterone receptor-positive breast cancer? An in silico clinical trial. *Clin Cancer Res* 2006;12:1049s-1055s.
62. Hines SL, Sloan JA, Atherton PJ, Perez EA, Dakhil SR, Johnson DB, et al. Zoledronic acid for treatment of osteopenia and osteoporosis in women with primary breast cancer undergoing adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Breast* 2010;19:92-6.
63. Kennecke HF, McArthur HL, Gelmon KA, Olivotto IA, Speers CH, Ellard SL, et al. Effectiveness of a letter notification program for women with early-stage breast cancer eligible for extended adjuvant letrozole. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:1388-1393.
64. Kennecke HF, Olivotto IA, Speers C, Norris B, Chia SK, Bryce C, et al. Late risk of relapse and mortality among postmenopausal women with estrogen responsive early breast cancer after 5 years of tamoxifen. *Ann Oncol* 2007;18:45-51.
65. Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, Gutcher SA, Ellis SP, Thorpe R, et al. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clinical Cancer Research* 2008;14:6336-6342.
66. Mao JJ, Bruner DW, Stricker C, Farrar JT, Xie SX, Bowman MA, et al. Feasibility trial of electroacupuncture for aromatase inhibitor--related arthralgia in breast cancer survivors. *Integr Cancer Ther* 2009;8:123-9.
67. McArthur HL, Gelmon KA, Olivotto IA, Speers CH, Ellard SL, O'Reilly SE, et al. Effectiveness of a letter notification program for women with early-stage breast cancer eligible for extended adjuvant letrozole. *J Clin Oncol* 2009;27:1388-93.
68. Morales L, Neven P, Timmerman D, Christiaens MR, Vergote I, Van Limbergen E, et al. Acute effects of tamoxifen and third-generation aromatase inhibitors on menopausal symptoms of breast cancer patients. *Anticancer Drugs* 2004;15:753-60.
69. Mouridsen HT. Incidence and management of side effects associated with aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer in postmenopausal women. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1609-21.
70. Mouridsen HT, Lonning P, Beckmann MW, Blackwell K, Doughty J, Gligorov J, et al. Use of aromatase inhibitors and bisphosphonates as an anticancer therapy in postmenopausal breast cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2010;10:1825-1836.
71. Okunade G, Green AR, Ying M, Agrawal A, Paish EC, Aleskandrany M, et al. Biological profile of oestrogen receptor positive primary breast cancers in the elderly and response to primary endocrine therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009;72:76-82.

72. Pollow K, Schaffrath M, Kolb H, Lebrecht A, Schonegg W, Hoffmann C, et al. Phase II study of goserelin adjuvant therapy combined with exemestane with or without tibolone in premenopausal women with receptor positive, node negative mammary carcinoma: ADAGIO study. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2005;65:612-619.
73. Safra T, Bernstein Molho R, Stephansky I, Yaal-Hahoshen N, Inbar M, Ackerstein A, et al. Effect of zoledronic acid on bone loss in postmenopausal women with early breast cancer treated with sequential tamoxifen and letrozole. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:599.
74. Schilder CM, Eggen PC, Seynaeve C, Linn SC, Boogerd W, Gundy CM, et al. Neuropsychological functioning in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen or exemestane after AC-chemotherapy: cross-sectional findings from the neuropsychological TEAM-side study. *Acta Oncol* 2009;48:76-85.
75. Seo JH, Kim YH, Kim JS. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:261-6.
76. Sestak I, Distler W, Forbes JF, Dowsett M, Howell A, Cuzick J. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: An exploratory analysis from the ATAC trial. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:3411-3415.
77. Spanik S, Spanikova B. Bone mineral density in early breast cancer patients. *Bratisl Lek Listy* 2010;111:27-32.
78. Tang SC. Women and bone health: maximizing the benefits of aromatase inhibitor therapy. *Oncology* 2010;79:13-26.
79. Tsoutsou PG, Belkacemi Y, Gligorov J, Kuten A, Boussen H, Bese N, et al. Optimal sequence of implied modalities in the adjuvant setting of breast cancer treatment: an update on issues to consider. *Oncologist* 2010;15:1169-78.
80. Wagner L. Companion study of quality of life in postmenopausal women with receptor positive stage I, II, or IIIA primary breast cancer undergoing treatment with exemestane versus anastrozole with or without celecoxib. In: *Physician Data Query (PDQ)*; 2004.
81. Wengstrom Y, Aapro M, Leto di Priolo S, Cannon H, Georgiou V. Patients' knowledge and experience of adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: a European study. *Breast* 2007;16:462-8.
82. Winters L, Habin K, Flanagan J, Cashavelly BJ. "I feel like I am 100 years old!" managing arthralgias from aromatase inhibitors. *Clin J Oncol Nurs* 2010;14:379-82.
83. Azria D, Lemanski C, Romieu G, Gutowski M, Gourgou S, Llacer Moscardo C, et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer: Long-term results of the cohort phase 2 randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011;81:S34-S35.

84. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, Bosserman L, Vogel C, Seidler C, et al. Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer* 2012;118:1192-201.
85. DeCensi A, Guerrieri-Gonzaga A, Gandini S, Serrano D, Cazzaniga M, Mora S, et al. Prognostic significance of Ki-67 labeling index after short-term presurgical tamoxifen in women with ER-positive breast cancer. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 2011. p 582-7.
86. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Sadeghi S, Martin M, Chan A, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 2011. p 3877-84.
87. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: Practical guidance for prevention and treatment. *Annals of Oncology* 2011;22:2546-2555.
88. Llombart A, Frassoldati A, Pajja O, Sleeboom HP, Jerusalem G, Mebis J, et al. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clinical Breast Cancer* 2012;12:40-48.
89. Llombart A, Frassoldati A, Pajja O, Sleeboom HP, Jerusalem G, Mebis J, et al. Immediate Administration of Zoledronic Acid Reduces Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. *Clin Breast Cancer* 2012;12:40-8.
90. Rae JM, Drury S, Hayes DF, Stearns V, Thibert JN, Haynes BP, et al. CYP2D6 and UGT2B7 Genotype and Risk of Recurrence in Tamoxifen-Treated Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:452-460.
91. Safra T, Bernstein-Molho R, Greenberg J, Pelles-Avraham S, Stephansky I, Sarid D, et al. The protective effect of zoledronic acid on bone loss in postmenopausal women with early breast cancer treated with sequential tamoxifen and letrozole: a prospective, randomized, phase II trial. *Oncology* 2011;81:298-305.
92. van de Water W, Bastiaannet E, Hille ET, Meershoek-Klein Kranenbarg EM, Putter H, Seynaeve CM, et al. Age-specific nonpersistence of endocrine therapy in postmenopausal patients diagnosed with hormone receptor-positive breast cancer: a TEAM study analysis. *Oncologist* 2012;17:55-63.
93. Anan K, Mitsuyama S, Yanagita Y, Kimura M, Doihara H, Komaki K, et al. Effects of toremifene and anastrozole on serum lipids and bone metabolism in postmenopausal females



- with estrogen receptor-positive breast cancer: the results of a 2-year multicenter open randomized study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:775-81.
94. Bossart M, Beussel S, Hadji P, Hasenburg A. Early breast cancer - Quality of life after switching from tamoxifen to exemestane: Results of a non-interventional study. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2011;71:847-852.
  95. Aihara T, Suemasu K, Takei H, Hozumi Y, Takehara M, Saito T, et al. Effects of exemestane, anastrozole and tamoxifen on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal early breast cancer patients: results of N-SAS BC 04, the TEAM Japan substudy. *Oncology* 2010;79:376-81.
  96. Annemans L. Methodological issues in evaluating cost effectiveness of adjuvant aromatase inhibitors in early breast cancer: a need for improved modelling to aid decision making. *Pharmacoeconomics* 2008;26:409-23.
  97. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer -- a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2007;18:1439-50.
  98. Buzdar AU. Role of biologic therapy and chemotherapy in hormone receptor- and HER2-positive breast cancer. *Annals of Oncology* 2009;20:993-999.
  99. Chapman JA, Meng D, Shepherd L, Parulekar W, Ingle JN, Muss HB, et al. Competing causes of death from a randomized trial of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:252-60.
  100. Cigler T, Tu D, Yaffe MJ, Findlay B, Verma S, Johnston D, et al. A randomized, placebo-controlled trial (NCIC CTG MAP1) examining the effects of letrozole on mammographic breast density and other end organs in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:427-35.
  101. Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, et al. Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1-98 study. *J Clin Oncol* 2011;29:1117-24.
  102. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010;28:1829-34.
  103. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Pollard S, et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: baseline endometrial sub-protocol data on the effectiveness of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy. *Hum Reprod* 2005;20:294-301.

104. Duffy SR, Distler W, Howell A, Cuzick J, Baum M. A lower incidence of gynecologic adverse events and interventions with anastrozole than with tamoxifen in the ATAC trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:80 e1-7.
105. Duffy SR, Taylor L. Molecular markers in the endometrium at baseline of postmenopausal patients with early breast cancer in the ATAC (Arimidex, tamoxifen, alone, or in combination) trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1921-7.
106. Eisner A, Falardeau J, Toomey MD, Vetto JT. Retinal hemorrhages in anastrozole users. *Optom Vis Sci* 2008;85:301-8.
107. Eisner A, Luoh SW. Breast Cancer Medications and Vision: Effects of Treatments for Early-stage Disease. *Curr Eye Res* 2011.
108. Eisner A, Thielman EJ, Falardeau J, Vetto JT. Vitreo-retinal traction and anastrozole use. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:9-16.
109. Eisner A, Toomey MD, Falardeau J, Samples JR, Vetto JT. Differential effects of tamoxifen and anastrozole on optic cup size in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106:161-70.
110. Fallowfield LJ, Leaity SK, Howell A, Benson S, Cella D. Assessment of quality of life in women undergoing hormonal therapy for breast cancer: validation of an endocrine symptom subscale for the FACT-B. *Breast Cancer Res Treat* 1999;55:189-99.
111. Francini G, Petrioli R, Montagnani A, Cadirni A, Campagna S, Francini E, et al. Exemestane after tamoxifen as adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer: effects on body composition and lipids. *Br J Cancer* 2006;95:153-8.
112. Geisler J, Lonning PE, Krag LE, Lokkevik E, Risberg T, Hagen AI, et al. Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2006;42:2968-75.
113. Giobbie-Hurder A, Price KN, Gelber RD. Design, conduct, and analyses of Breast International Group (BIG) 1-98: A randomized, double-blind, phase-III study comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive, early breast cancer. *Clinical Trials* 2009;6:272-287.
114. Gluck S, Gorouhi F. Clinical and economic benefits of aromatase inhibitor therapy in early-stage breast cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:1699-706.
115. Gonnelli S, Cadirni A, Caffarelli C, Petrioli R, Montagnani A, Franci MB, et al. Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane. *Bone* 2007;40:205-10.

116. Hozumi Y, Suemasu K, Takei H, Aihara T, Takehara M, Saito T, et al. The effect of exemestane, anastrozole, and tamoxifen on lipid profiles in Japanese postmenopausal early breast cancer patients: Final results of national surgical adjuvant study BC 04, the TEAM Japan sub-study. *Annals of Oncology* 2011;22:1777-1782.
117. Ingle JN, Schaid DJ, Goss PE, Liu M, Mushiroda T, Chapman JA, et al. Genome-wide associations and functional genomic studies of musculoskeletal adverse events in women receiving aromatase inhibitors. *J Clin Oncol* 2010;28:4674-82.
118. Karnon J, Kaura S. Updated survival-based analysis using inverse probability of censoring weighted analysis (IPCW) to estimate the cost-effectiveness of letrozole and anastrozole versus tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28.
119. Kilbreath S, Refshauge KM, Beith J, Ward L, Sawkins K, Paterson R, et al. Prevention of osteoporosis as a consequence of aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with early breast cancer: Rationale and design of a randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials* 2011;32:704-9.
120. Lazarus P, Sun D. Potential role of UGT pharmacogenetics in cancer treatment and prevention: focus on tamoxifen and aromatase inhibitors. *Drug Metab Rev* 2010;42:182-94.
121. Lipsitz M, Delea TE, Guo A. Cost effectiveness of letrozole versus anastrozole in postmenopausal women with HR+early-stage breast cancer. *Current Medical Research and Opinion* 2010;26:2315-2328.
122. Mansel R, Locker G, Fallowfield L, Benedict A, Jones D. Cost-effectiveness analysis of anastrozole vs tamoxifen in adjuvant therapy for early stage breast cancer in the United Kingdom: The 5-year completed treatment analysis of the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen alone or in combination) trial. *British Journal of Cancer* 2007;97:152-161.
123. Markopoulos C, Dafni U, Misitzis J, Zobolas V, Tzoracoleftherakis E, Koukouras D, et al. Extended adjuvant hormonal therapy with exemestane has no detrimental effect on the lipid profile of postmenopausal breast cancer patients: Final results of the ATENA lipid substudy. *Breast Cancer Research* 2009;11.
124. Mok K, Juraskova I, Friedlander M. The impact of aromatase inhibitors on sexual functioning: current knowledge and future research directions. *Breast* 2008;17:436-40.
125. Morales L, Pans S, Verschueren K, Van Calster B, Paridaens R, Westhovens R, et al. Prospective study to assess short-term intra-articular and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26:3147-52.
126. Moy B, Tu D, Shepherd LE, Palmer MJ, Ingle JN, Goss PE. NCIC CTG MA.17: Hormone receptor expression of in-breast recurrences and contralateral primary breast cancers arising on aromatase inhibitors. *Cancer Research* 2009;69.

127. Neven P, Tanner M, Kreienberg R, Atkins L, Marty M, Chioti A, et al. The cariatide study: Evaluation of the impact of educational material on the compliance and persistence rates to adjuvant aromatase inhibitor medication in postmenopausal breast cancer patients: Baseline data. *European Journal of Cancer, Supplement* 2010;8:78.
128. Nogues X, Servitja S, Pena MJ, Prieto-Alhambra D, Nadal R, Mellibovsky L, et al. Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Maturitas* 2010;66:291-7.
129. Pater J, Tu D, Shepherd L, Ingle JN, Goss PE. Decision making in adjuvant trials in breast cancer: the NCIC CTG MA.17 trial as an example. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:265-9.
130. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN, Martino S, Findlay BP, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: A companion study to NCIC CTG MA.17. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:3629-3635.
131. Powell DE, Cochrane RA, Davie MW. Does anastrozole affect bone resorption similarly in early and late postmenopausal women? *Calcif Tissue Int* 2011;88:223-30.
132. Punglia RS, Kuntz KM, Winer EP, Weeks JC, Burstein HJ. The impact of tumor progesterone receptor status on optimal adjuvant endocrine therapy for postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a decision analysis. *Cancer* 2006;106:2576-82.
133. Schwartzberg LS, Cobb P, Senecal F, Henry D, Kulig K, Walker MS, et al. Initial treatment and changes in adjuvant endocrine therapy for early stage breast cancer. *Breast* 2009;18:78-83.
134. Servitja S, Nogues X, Prieto-Alhambra D, Martinez-Garcia M, Garrigos L, Pena MJ, et al. Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Breast* 2011.
135. Van Calster B, Van Ginderachter J, Vlasselaer J, Van de Putte G, Berteloot P, Timmerman D, et al. Uterine and quality of life changes in postmenopausal women with an asymptomatic tamoxifen-thickened endometrium randomized to continuation of tamoxifen or switching to anastrozole. *Menopause* 2011;18:224-9.
136. Varga Z, Cserhati A, Kelemen G, Boda K, Thurzo L, Kahan Z. Role of systemic therapy in the development of lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1109-16.
137. Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH, Shepherd L, Palmer MJ, Liu S, et al. The influence of letrozole on serum lipid concentrations in postmenopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17L). *Annals of Oncology* 2005;16:707-715.
138. Cheung AM, Tile L, Cardew S, Pruthi S, Robbins J, Tomlinson G, et al. Bone density and structure in healthy postmenopausal women treated with exemestane for the primary

- prevention of breast cancer: A nested substudy of the MAP.3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2012;13:275-284.
139. Kanematsu M, Morimoto M, Honda J, Nagao T, Nakagawa M, Takahashi M, et al. The time since last menstrual period is important as a clinical predictor for non-steroidal aromatase inhibitor-related arthralgia. *BMC Cancer* 2011;11:436.
  140. Lu HH, Li Q, Xu BH, Zhang P, Yuan P, Wang JY, et al. Effects of anastrozole on lipid metabolism in Chinese postmenopausal women with breast cancer. *Chinese Journal of Oncology* 2011;33:520-525.
  141. Mieog JS, Morden JP, Bliss JM, Coombes RC, van de Velde CJ, on behalf of the IESSC. Carpal tunnel syndrome and musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with early breast cancer treated with exemestane or tamoxifen after 2-3 years of tamoxifen: a retrospective analysis of the Intergroup Exemestane Study. *Lancet Oncol* 2012.
  142. Younus M, Kissner M, Reich L, Wallis N. Putting the cardiovascular safety of aromatase inhibitors in patients with early breast cancer into perspective: a systematic review of the literature. *Drug Saf* 2011;34:1125-49.
  143. Boccardo F. Switching trial of adjuvant tamoxifen with an aromatase inhibitor in postmenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5 Suppl 1:S13-7.
  144. Bria E, Ciccarese M, Giannarelli D, Cuppone F, Nistico C, Nuzzo C, et al. Early switch with aromatase inhibitors as adjuvant hormonal therapy for postmenopausal breast cancer: pooled-analysis of 8794 patients. *Cancer Treat Rev* 2006;32:325-32.
  145. Deitcher SR, Gomes MP. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma: a systematic review. *Cancer* 2004;101:439-49.
  146. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Howell T, Houghton J, Baum M. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis-generating study. *J Clin Oncol* 2005;23:7512-7.
  147. Ellis MJ, Rigden CE. Initial versus sequential adjuvant aromatase inhibitor therapy: a review of the current data. *Curr Med Res Opin* 2006;22:2479-87.
  148. Henry NL, Giles JT, Ang D, Mohan M, Dadabhoy D, Robarge J, et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008;111:365-372.
  149. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Zuna I, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7:991-6.
  150. Jones SE, Cantrell J, Vukelja S, Pippen J, O'Shaughnessy J, Blum JL, et al. Comparison of menopausal symptoms during the first year of adjuvant therapy with either exemestane or

- tamoxifen in early breast cancer: Report of a tamoxifen exemestane adjuvant multicenter trial substudy. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:4765-4771.
151. Mauriac L, Keshaviah A, Debled M, Mouridsen H, Forbes JF, Thurlimann B, et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2007;18:859-67.
  152. Nabholz JM, Gligorov J. Cardiovascular safety profiles of aromatase inhibitors : a comparative review. *Drug Saf* 2006;29:785-801.
  153. Winer EP. Aromatase inhibitors for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: The American Society of Clinical Oncology (ASCO) technical assessment. *Advanced Studies in Medicine* 2005;5:S835-S838.
  154. Switching to adjuvant exemestane after tamoxifen improves disease-free survival in postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer. *Drugs and Therapy Perspectives* 2007;23:1-4.
  155. Aapro M. State of the art therapy for elderly patients with early-stage and locally advanced breast cancer. *European Journal of Cancer, Supplement* 2008;6:22-27.
  156. Aapro MS. The safety profile of aromatase inhibitors used in adjuvant treatment of breast cancer. *European journal of Clinical and Medical Oncology* 2010;2.
  157. Altundag K, Ibrahim NK. Aromatase inhibitors in breast cancer: an overview. *Oncologist* 2006;11:553-62.
  158. Barginear M, Clotfelter A, Van Poznak C. Markers of bone metabolism in women receiving aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2009;9:72-76.
  159. Bedard PL, Piccart-Gebhart MJ. Progress in tailoring adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with early breast cancer. *Current Opinion in Oncology* 2009;21:491-498.
  160. Bell R, Lewis J. Assessing the risk of bone fracture among postmenopausal women who are receiving adjuvant hormonal therapy for breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1045-51.
  161. Bertelli G, Gangadhara S. Exemestane in postmenopausal women with early or advanced breast cancer: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1933-42.
  162. Bundred NJ. The effects of aromatase inhibitors on lipids and thrombosis. *Br J Cancer* 2005;93 Suppl 1:S23-7.
  163. Buzdar AU, Coombes RC, Goss PE, Winer EP. Summary of aromatase inhibitor clinical trials in postmenopausal women with early breast cancer. *Cancer* 2008;112:700-9.

164. Cella D, Fallowfield LJ. Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:167-80.
165. Colozza M, Califano R, Minenza E, Dinh P, Azambuja E. Aromatase inhibitors: a new reality for the adjuvant endocrine treatment of early-stage breast cancer in postmenopausal women. *Mini Rev Med Chem* 2008;8:564-74.
166. Geisler J. Differences between the non-steroidal aromatase inhibitors anastrozole and letrozole--of clinical importance? *Br J Cancer* 2011;104:1059-66.
167. Gould RE, Garcia AA. Update on aromatase inhibitors in breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:41-6.
168. Howell A, Cuzick J. Vascular effects of aromatase inhibitors: data from clinical trials. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;95:143-9.
169. Janni W, Hepp P. Adjuvant aromatase inhibitor therapy: outcomes and safety. *Cancer Treat Rev* 2010;36:249-61.
170. Keating GM. Letrozole: a review of its use in the treatment of postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer. *Drugs* 2009;69:1681-705.
171. Lintermans A, Neven P, Paridaens R. Drug safety evaluation of exemestane. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:473-87.
172. Litsas G. Sequential therapy with tamoxifen and aromatase inhibitors in early-stage postmenopausal breast cancer: a review of the evidence. *Oncol Nurs Forum* 2008;35:714-21.
173. Markopoulos CJ. Minimizing early relapse and maximizing treatment outcomes in hormone-sensitive postmenopausal breast cancer: Efficacy review of AI trials. *Cancer and Metastasis Reviews* 2010;29:581-594.
174. Monnier A. Long-term efficacy and safety of letrozole for the adjuvant treatment of early breast cancer in postmenopausal women: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:725-38.
175. Monnier A. FACE: the barefaced facts of AI potency. *Cancer Manag Res* 2010;2:267-76.
176. Nabholz JM. Long-term safety of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:189-204.
177. Nabholz JM, Mouret-Reynier MA, Durando X, Van Praagh I, Al-Sukhun S, Ferriere JP, et al. Comparative review of anastrozole, letrozole and exemestane in the management of early breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1435-47.

178. Sanchez-Munz A, Ribelles N, Alba E. Optimal adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women with hormone-receptor-positive early breast cancer: Have we answered the question? *Clinical and Translational Oncology* 2010;12:614-620.
179. van de Velde CJ, Verma S, van Nes JG, Masterman C, Pritchard KI. Switching from tamoxifen to aromatase inhibitors for adjuvant endocrine therapy in postmenopausal patients with early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36:54-62.
180. Wengstrom Y. Effectively nursing patients receiving aromatase inhibitor therapy. *Breast* 2008;17:227-38.
181. Winters L, Habin K, Gallagher J. Aromatase inhibitors and musculoskeletal pain in patients with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2007;11:433-9.
182. Yamamoto Y, Iwase H. Safety profiles of aromatase inhibitors and selective estrogen-receptor modulators in the treatment of early breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2008;13:384-94.
183. Cohen MH, Johnson JR, Justice R, Pazdur R. Approval summary: Letrozole (Femara(registered trademark) Tablets) for adjuvant and extended adjuvant postmenopausal breast cancer treatment: Conversion of accelerated to full approval. *Oncologist* 2011;16:1762-1770.
184. Survival benefit maintained in long-term follow-up of intergroup exemestane study. *Oncology* 2009;23.
185. Abetz L, Barghout V, de la Loge C, Arbuckle R. No differences in quality of life for letrozole relative to placebo in post-menopausal women with early breast cancer regardless of age: results from the MA-17 study. In: *European Journal of Cancer*; 2005. p 96.
186. Bliss J, Prescott LM, Prescott SL. Exemestane following tamoxifen extends survival in women with breast cancer. *P and T* 2006;31:538.
187. Boccardo F, Rubagotti A. Switching to aromatase inhibitors in early breast cancer. *Lancet* 2007;369:533-5.
188. Buzdar AU, Baum M, Cuzick J. Letrozole or tamoxifen in early breast cancer [1]. *New England Journal of Medicine* 2006;354:1528.
189. Buzdar AU, Cuzick J. Anastrozole as an adjuvant endocrine treatment for postmenopausal patients with breast cancer: emerging data. *Clin Cancer Res* 2006;12:1037s-1048s.
190. Chioti A, Neven P, Markopoulos CI, Tanner M, Kreienberg R, Atkins L, et al. The cariatide study: Evaluation of the impact of educational material on the compliance and persistence rates to adjuvant aromatase inhibitor medication in postmenopausal breast cancer patients. *European Journal of Cancer, Supplement* 2009;7:300.



191. Coombes RC, Kilburn LS. Time to TEAM: Exemestane, or tamoxifen then exemestane? *The Lancet* 2011;377:280-281.
192. Dixon MJ. Role of ErbB2 in selection for adjuvant tamoxifen or aromatase inhibitors. *Womens Health (Lond Engl)* 2008;4:229-31.
193. Gangadhara S, Bertelli G. Long-term efficacy and safety of anastrozole for adjuvant treatment of early breast cancer in postmenopausal women. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009;5:291-300.
194. Geisler J, Lonning PE, Krag LE, Ottestad L, Bremnes Y, Hagen AI, et al. Estrogens and bone metabolism in postmenopausal women with early breast cancer at low risk treated with exemestane: A randomized placebo-controlled study [abstract]. In: Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology; 2004. p 9.
195. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Poestlberger S, Dubsy PC, et al. Mature results from ABCSG-12: Adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28.
196. Hasenburger A, Van De Velde CJH, Seynaeve C, Rea DW, Vannetzel J, Paridaens R, et al. Five years of exemestane as initial therapy compared to tamoxifen followed by exemestane for a total of 5 years: The TEAM trial, a prospective, randomized, phase III trial in postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer. *European Journal of Cancer, Supplement* 2010;8:62.
197. Jackisch C, Harbeck N, Blettner M, Hadji P, Luck H, Schmidt DC, et al. First data from the the Patient's Anastrozole Compliance to Therapy Programme evaluating the influence of a standardized information service on compliance in postmenopausal women with early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:e11592.
198. Jones SE, Seynaeve C, Hasenburger A, Rae D, Vannetzel J, Paridaens R, et al. Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. *Cancer Research* 2009;69.
199. Lonning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5126-37.
200. Maisano R, Azzarello D, Del Medico P, Giannicola R, Giuffre C, Panuccio V, et al. Incidence of arthralgia syndrome (AS) related to aromatase inhibitors (AIs) in postmenopausal women with early breast cancer (EBC). *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:e11603.
201. Mansell J. Aromatase inhibitors and tamoxifen. *P and T* 2008;33:149.

202. Mieog JSD, Hille ETM, Putter H, Rea D, Hasenburg A, Jones SE, et al. Five years of exemestane as initial therapy compared to 5 years of tamoxifen followed by exemestane - The TEAM trial, a prospective, randomized, phase III trial in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer - A report by the TEAM trial investigators. *European Journal of Surgical Oncology* 2010;36:829.
203. Monnier A, Ewer M. Update on the cardiovascular (CV) safety of aromatase inhibitors (AI). *Annals of Oncology* 2009;20:ii31.
204. Poole R, Paridaens R. The use of third-generation aromatase inhibitors and tamoxifen in the adjuvant treatment of postmenopausal patients with hormone-dependent breast cancer: evidence based review. *Curr Opin Oncol* 2007;19:564-72.
205. Regan MM, Price KN, Giobbie-Hurder A, Thurlimann B, Gelber RD. 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;13:209.
206. Schilder CM, Seynaeve C, Linn SC, Boogerd W, Beex LV, Gundy CM, et al. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with early breast cancer: Results from the TEAM trial neuropsychological side study. *Cancer Research* 2009;69.
207. Schilder CM, Seynaeve C, Linn SC, Boogerd W, Beex LV, Gundy CM, et al. Different effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with early breast cancer: Results from the Dutch TEAM neuropsychological side study. *European Journal of Cancer, Supplement* 2009;7:264.
208. Tobias JS. Anastrozole maintains a beneficial efficacy and side effect profile: updated results from the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) Trial [abstract]. In: *European Journal of Cancer*; 2003. p 11.
209. Tobias JS, The ATG. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal (PM) women [abstract]. In: *European Journal of Cancer*; 2002. p S92.
210. Tsoi D, Khan A, Nowak Anna K, Verma S, Ferguson T, Pritchard K, et al. Bisphosphonates for prevention of bone loss in women with early breast cancer. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK; 2009.
211. Van De Velde C, Seynaeve C, Hasenburg A, Rea D, Vannetzel JM, Paridaens R, et al. Results of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. *European Journal of Cancer, Supplement* 2009;7:1.
212. Gelber RD, Thurlimann B, Giobbie-Hurder A, Mauriac L, Ejlertsen B, Paridaens R, et al. BIG 1-98 update: Evaluating letrozole and tamoxifen alone and in sequence at 8 years median

- follow-up for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer. *European Journal of Cancer* 2011;47:S334-S335.
213. Buzdar A, Howell A, Cuzick J, Wale C, Distler W, Hocht-Boes G, et al. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2006;7:633-43.
214. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45-53.
215. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-9.
216. Dubsy PC, Jakesz R, Mlineritsch B, Postlberger S, Samonigg H, Kwasny W, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the austrian breast and colorectal cancer study group. *J Clin Oncol* 2012;30:722-8.
217. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, et al. 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;12:1101-8.