

Fakta om Femar, bröstcancer och studien BIG 1-98

Frågor och svar om skyddande hormonbehandling

Vad är skyddande hormonbehandling?

Skyddande hormonbehandling, även kallat endokrin terapi, är en antihormonell behandling som förhindrar att hormoner stimulerar tillväxten av cancerceller. De flesta typer av bröstcancer är beroende av östrogen för att växa. Denna bröstcancer kallas för östrogenreceptorpositiv (ÖR+; ofta även den engelska förkortningen ER+) och vid denna bröstcancerform binder östrogen till receptorer i cancercellerna och stimulerar tillväxten hos tumören. Vissa former av bröstcancer växer utan att behöva stimulans av östrogen, då kallas de för östrogenreceptornegativ (ÖR-, eller ER-).

Kvinnor som efter att ha passerat klimakteriet diagnosticerats med en tidigt upptäckt hormonkänslig bröstcancer erbjuds i regel hormonbehandling som skydd mot återfall efter operation. Denna skyddande tilläggsbehandling kallas även för adjuvant behandling då den ges utöver den primära behandlingen. Tamoxifen i fem år har länge varit standard som adjuvant behandling men på senare år har de nyare så kallade aromatashämmarna blivit ett allt vanligare behandlingsalternativ.

Vad är en aromatashämmare?

Vid en hormonkänslig bröstcancer stimuleras cancercellernas tillväxt av östrogen. Efter att en kvinna passerat klimakteriet upphör äggstockarnas östrogenproduktion men östrogen kan då fortsätta att bildas via binjurarna. Östrogenproduktionen hos kvinnor efter klimakteriet sker huvudsakligen med hjälp av enzymet aromatas som omvandlar hormoner som kallas androgener till östrogen. Denna produktion sker framförallt i fettvävnad och muskler. Aromatashämmarna hämmar tumörtillväxten genom att hämma enzymet aromatas och utan aromatas kan östrogen inte bildas. En aromatashämmare kan bara användas som skyddande behandling efter att en kvinna passerat klimakteriet och om hennes tumör är hormonkänslig.

Tamoxifen är ett antiöstrogen och fungerar på ett annat sätt. Den minskar nivån av östrogen genom att hindra redan bildat östrogen från att verka. Tamoxifen kan därför även ges som skyddande behandling även före klimakteriet. Båda dessa läkemedel ges som tabletter.

Hur många patienter kan vara aktuella för behandling med aromatashämmare?

Varje år får cirka 7 000 svenska kvinnor besked om att de har bröstcancer. Av dessa har cirka 60 procent passerat klimakteriet. Omkring 70 procent av dessa postmenopausala kvinnor har en hormonkänslig cancer.

Vilka rekommendationer finns för behandling med aromatashämmare idag?

Enligt Svenska Bröstcancergruppens uppdaterade riktlinjer hösten 2009 (1) rekommenderas aromatashämmare till högrisk- och mellanriskpatienter med hormonberoende bröstcancer direkt efter operationen. Aromatashämmare ges i regel antingen i fem år eller som så kallad sekvensbehandling med tamoxifen, det vill säga att man byter från det ena till det andra läkemedlet efter två till tre år. Lågriskpatienter, med små tumörer utan riskfaktorer, rekommenderas få fem års tamoxifenbehandling.

De skriver bland annat: *”Den sekvensbehandling som i en randomiserad studie visat sig ligga närmast fem års behandling med aromatashämmare är letrozol i två år följt av tamoxifen i tre år.”*

I Uppsala/Örebros sjukvårdsregion och region Syd har man sedan våren 2009 ändrat i sitt regionala vårdprogram när det gäller sekvensbehandling, dvs byte efter viss tid. I dessa rekommenderas nu mellanriskpatienter den nya omvända ordningen, dvs att börja med en aromatashämmare. Anledningen är nya studieresultat avseende sekvensbehandling från studien BIG 1-98. Dessa regioner rekommenderar nu att börja med aromatashämmare både för högrisk- och mellanriskpatienter (2, 3).

Sydöstra sjukvårdsregionen har sedan i maj 2009 med båda sekvensalternativen i sina rekommendationer (4). Region Norr rekommenderar, i sitt uppdaterade vårdprogram per första september 2009 (5), att både högrisk- och mellanriskpatienter i första hand ska få den nya omvända sekvensbehandlingen enligt studieresultatet från studien BIG 1-98.

Hur vanligt är det med återfall i bröstcancer?

Ungefär en tredjedel av kvinnor med tidigt upptäckt hormonkänslig bröstcancer får återfall av sin sjukdom (6). Hälften av dessa återfall är tidiga, inom fem år efter operation, och merparten av dessa sker redan under de första två till tre åren (7). Tre fjärdedelar av dessa tidiga återfall inträffar i andra delar av kroppen än bröstet (8). Dessa så kallade fjärrmetastaser är den främsta orsaken till att kvinnor avlider i bröstcancer (9). Vanligast är spridning till skelettet, lungor och lever (10).

Sverige har bland de högsta överlevnadstalen i världen. Efter tio år lever fortfarande 74 procent av de behandlade kvinnorna. Samtidigt är bröstcancer den näst vanligaste orsaken till dödsfall i cancer bland kvinnor och i Sverige dör omkring 1 500 kvinnor varje år på grund av bröstcancer (11). De finns tyvärr de som får återfall mer än tio år efter den första operationen.

Vad är fjärrmetastaser?

Fjärrmetastaser innebär spridning av cancer till andra delar av kroppen än bröstet och intilliggande lymfkörtlar.

Vilka är riskfaktorer för återfall i bröstcancer?

Vanliga kända riskfaktorer är:

- Spridning till lymfkörtlar
- Tumörstorlek
- Histologisk grad (tumöregenskaper). Ju högre grad desto aggressivare tumör.
- Hormonreceptorstatus
- HER2/neu- status

Frågor och svar om BIG 1-98 studien

Vad är BIG 1-98 och hur är studien upplagd?

BIG 1-98 är en stor internationell bröstcancerstudie i regi av den oberoende gruppen BIG (Breast International Group). Studien genomförs med stöd från Novartis. Sedan studien startade 1998 har över 8 000 postmenopausala kvinnor med tidigt upptäckt hormonkänslig bröstcancer deltagit. Patienterna kommer från 27 olika länder, varav 54 patienter från västra Sverige.

BIG 1-98 är den enda studie i sitt slag som omfattar både en jämförelse med en aromatashämmare respektive tamoxifen under de fem första åren efter diagnos och operation samt sekvensbehandling av de båda läkemedlen. Syftet är att ta reda på vilken behandling som bäst minimerar riskerna för återfall. Patienterna i studien är slumpmässigt behandlade på fyra olika sätt: tamoxifen i fem år, Femar i fem år, tamoxifen i två år följt av Femar i tre år samt Femar i två år följt av tamoxifen i tre år.

Den del av studien som studerade tamoxifen i fem år öppnades och avkodades (avblindades) 2005. Anledningen var att behandling med Femar visade sig mer effektivt skydda mot återfall än tamoxifen. Risken för återfall minskade med ytterligare 21 procent och risken för en tidig spridning av cancer till övriga delar av kroppen minskade med 27 procent jämfört med tamoxifen (median 26 månader, $p=0,002$ respektive $p=0,001$) (12). Det ansågs inte etiskt försvarbart att fortsätta ge tamoxifen i fem år. Dessa studieresultat låg till grund för en ny indikation för Femar i maj 2006, läs mer under frågan *"När används Femar idag (indikation)"* nedan på sidan 6. I samband med avkodningen erbjöds kvinnorna som fick tamoxifen Femar istället och omkring en fjärdedel bytte då till Femar. De tre andra behandlingsalternativen i studien fortsatte att vara blindade.

Vad är BIG 1-98 studiens huvudsyfte?

1. Det primära effektmåttet, det vill säga det viktigaste som studien avsåg att undersöka, är sjukdomsfri överlevnad. Detta definierades som tiden från att patienterna påbörjade studien till dess att de fått ett återfall i bröstcancer, spridning av bröstcancer till en annan del av kroppen, upptäckt av ny primär cancertumör eller dödsfall oavsett orsak.

Femar har visat sig signifikant förlänga den sjukdomsfria överlevanden jämfört med tamoxifen.

2. De sekundära effektmåtten för studien är:

- Total överlevnad (tid från randomisering i studien till död oavsett orsak)
- Tid till spridd cancer (tid från randomisering till fjärrmetastasering, upptäckt av annan cancer eller död av annan orsak) (här räknas inte spridning till regionala lymfkörtlar eller till det andra bröstet)
- Säkerhet
- Sjukdomsfri överlevnad (här räknas inte andra cancerformer)
- Tid till återfall (sjukdomsfri överlevnad exklusive andra cancer former och justerat för patienter som dog utan återfall i sin bröstcancer)
- Tid till fjärrmetastasering (tid från randomisering till upptäckt av metastas i annat organ/annan vävnad)

Vad visar BIG 1-98 studien som i augusti 2009 publicerats i New England Journal of Medicine?

I denna analys av långtidsresultaten hos de som fick enbart en behandling (10 år efter studien påbörjades, medianuppföljning 76 månader) stärks bevisen för att behandling med Femar på lång sikt både ger signifikant bättre skydd mot återfall i bröstcancer och signifikant minskar risken för spridning av cancer till övriga delar av kroppen jämfört med tamoxifenbehandling (12%, $p=0,03$, respektive 15%, $p=0,05$).

Dessutom publiceras här resultat som för första gången indikerar på en fördel i överlevnad vid behandling med en aromatashämmare jämfört med tamoxifen. Femar visade sig i minska risken för att dö med 13 procent ($p=0,08$, icke signifikant).

I tidskriften publiceras dessutom för första gången separata data från den unika sekvensdelen av studien. Denna analys (medianuppföljning 71 månader) visar att sekvensbehandling, byte efter en viss tid, inte är bättre än behandling med Femar i fem år direkt efter operation. Vid sekvensbehandling är det en fördel att börja med Femar jämfört med tvärt om.

Efter fem år hade 87,9 procent av patienterna som fick Femar klarat sig från återfall, det vill säga visade inga tecken på cancer, motsvarande 86,2 procent för de som fick tamoxifen i två år följt av Femar i tre år jämfört med 87,6 procent i gruppen som fick Femar i två år direkt operation följt av tamoxifen i tre år (13).

Varför är BIG 1-98 resultaten som i år publicerats viktiga?

Flera studier har redan visat att aromatashämmare ger överlägset skydd mot återfall i bröstcancer jämfört med det som tidigare ansetts vara standardbehandling, tamoxifen i fem år. Däremot diskuteras när det är bäst att sätta in aromatashämmare och vilka patienter som har störst nytta av behandlingen. En av anledningarna till att inte fler patienter

rekommenderas behandlingen direkt efter operation är att långtidsdata har saknats rörande såväl säkerhet som effekt på total överlevnad, det vill säga kvinnornas överlevnad på lång sikt.

BIG 1-98 är en av tre viktiga stora studier som jämför aromatashämmare med tamoxifen och studien är den sista av dessa tre att redovisa långtidsdata. Samtidigt är det den första studie som pekar på en möjlig fördel i överlevnad med behandling med en aromatashämmare jämfört med tamoxifen (procent ($p=0,08$, icke signifikant)).

BIG 1-98 är dessutom ensam om att ha studerat fyra olika skyddande behandlingsalternativ. För första gången publiceras data avseende en variant av sekvensbehandling där man startat med aromatashämmare och sedan bytt till tamoxifen.

Varför gjordes en extra överlevnadsanalys?

Resultaten från den initiala analysen i BIG 1-98 studien indikerar att kvinnor med tidig hormonkänslig bröstcancer och som har passerat klimakteriet har minskad risk att dö (13 %, $p=0,08$, icke signifikant) om de får Femar jämfört med den risk minskning som fås med standardbehandling med tamoxifen i fem år. Omkring var fjärde kvinna från tamoxifengruppen valde dock att byta till Femar när denna grupp avblindades (avkodades) 2005 efter drygt två års studieuppföljning (12). Detta byte försvårade den statistiska analysen av jämförelsen av de två behandlingarna i studien.

För att kunna studera de patienter som fått tamoxifen respektive Femar hela studietiden gjordes därför en separat analys där de patienter som valde att byta behandling till Femar inte ingick. I denna analys framgår att risken för att dö minskar med 19 procent (hazard ratio, dvs. riskkvot för dödlighet (HR) = 0,81, 95 % konfidensintervall (KI): 0,68, 0,96) för de kvinnor som behandlats med Femar från start jämfört med de som behandlats med tamoxifen.

Enligt författarna till publikationen menar de att effekten på överlevnad i den nya analysen, där de som valde att byta inte ingick, är lite väl optimistisk, eftersom de kvinnor som redan fått ett återfall inte var aktuella för att byta till Femar. De uppskattar att den visade förbättrade effekten på överlevnad för Femar ligger någonstans mellan dessa analyser, det vill säga någonstans mellan 13 och 19 procent jämfört med tamoxifen.

Varför gjordes en ytterligare tredje analys, dvs den som presenterades i San Antonio i december?

Huvudansvariga för studien menar att effekten på överlevnad i den andra analysen (se mer ovan), där de som valde att byta inte ingick, var lite väl optimistisk, eftersom de kvinnor som redan fått ett återfall inte var aktuella för att byta till Femar. Den initiala ITT-analysen var å andra sidan lite väl positiv till fördel för tamoxifen. Detta ledde till att en tredje analys, i form av den nu presenterade IPWC analysen (Inverse Probability of Censoring Weighted analysis), genomfördes för att få fram ett mer rättvisande resultat (14). Dessa resultat presenterades

på den årliga internationella bröstcancerkongressen (SABCS) i San Antonio, Texas, USA den 9-13 december 2009 (14).

Att studier avbryts i förtid på grund av positiva, signifikanta resultat till förmån för en behandling är praxis då det skulle vara oetiskt att inte informera patienter och erbjuda ett byte. Denna typ av analys är därför viktig för att kunna jämföra resultat av olika behandlingsalternativ.

Vad visar denna tredje ytterligare analys?

Denna tredje ytterligare analys av långtidsdata visar att behandling med Femar (letrozol) signifikant minskar risken att dö med 17 procent, vilket är bättre än vad som först visades i den initiala analysen.

Denna så kallade IPWC-analys genomfördes för att uppskatta den sanna effekten, dvs om patienter som initialt hade randomiserats till tamoxifen inte hade valt att byta över till Femar efter två år (se mer om den initiala analysen i frågorna ovan om den första extra överlevnadsanalysen).

Behandling med Femar i fem år visar sig här på lång sikt (10 år efter att studien påbörjades, medianuppföljning 76 månader) både ger signifikant bättre skydd mot återfall i bröstcancer och signifikant minskar risken att dö jämfört med tamoxifenbehandling (15%, hazard ratio, dvs riskkvot för dödlighet (HR) = 0,85, 95% konfidensintervall (KI): 0,76, 0,96; $p < 0,05$, respektive 17%, HR = 0,83, 95% KI: 0,71, 0,97) $p < 0,05$) (14).

Frågor och svar om Femar

Vad är Femar (letrozol)?

Femar (letrozol), tillhör en läkemedelsgrupp som kallas aromatashämmare, och används som skyddande behandling direkt efter operation/strålning för att skydda mot återfall av tidigt upptäckt hormonkänslig bröstcancer hos kvinnor som har passerat klimakteriet. Det är en så kallad adjuvant behandling. Femar kan även användas som skyddande behandling vid avancerad sjukdom då cancer redan spridit sig.

Vad heter den aktiva substansen i Femar?

Letrozol

När används Femar idag, dvs vad är indikationen?

Femar är en aromatashämmare som har funnits i Sverige sedan 1997 och har haft indikation primär och sekundär behandling av hormonkänslig avancerad bröstcancer, det vill säga där bröstcancer har spridit sig, hos kvinnor som passerat klimakteriet.

I januari 2005 godkände svenska Läkemedelsverket en ny förlängande behandling, det vill säga att ge Femar som ett ytterligare skydd efter avslutad femårig standardbehandling med

tamoxifen. Detta godkännande baserades på den så kallade MA-17 studien (15) och Femar är den enda aromatashämmaren med denna indikation.

I maj 2006 godkände Läkemedelsverket dessutom användning av Femar direkt efter operation för att skydda mot återfall av tidigt upptäckt bröstcancer hos kvinnor som har passerat klimakteriet. Godkännandet baseras på resultat från studien BIG 1-98 (12).

Vad skiljer Femar från andra aromatashämmare?

Femar är den enda aromatashämmaren som kunnat visa:

- att tidig behandling signifikant minskar risken för spridning av cancer till övriga delar av kroppen (vid median 26, 51 och 76 månader).
- långtidsresultat som, förutom att effektivt skydda mot återfall, pekar på att en aromatashämmare i fem år ger bättre överlevnadsmöjligheter än motsvarande tamoxifenbehandling (10).
- att omvänd sekvensbehandling, dvs. att börja med Femar i två år följt av tamoxifen i tre år är mer effektivt än den motsatta ordningen.

Femar är den enda aromatashämmaren som även är godkänd som en förlängd skyddande behandling, det vill säga att ge Femar som ett ytterligare skydd efter avslutad femårig behandling med tamoxifen.

Vilka biverkningar har Femar?

De vanligaste biverkningarna är i regel av mild eller måttlig karaktär. Vanligt förekommande är blodvallningar, trötthet, ledsmärta och illamående. Andra vanliga biverkningar är anorexi, ökad aptit, svullnad i händer, vristar eller fötter, huvudvärk, yrsel, kräkning, magbesvär, förstoppning, diarré, håravfall, ökad svettning, klåda, muskel- och skelettsmärta, artrit, benskörhet, benfrakturer, viktökning, förhöjt kolesterol och depression.

Ovanliga men allvarliga biverkningar är leukopeni (låga vita blodkroppar med ökad infektionsrisk), grå starr, stroke, tromboflebit (inflammation i yttligt blodkärl), lungemboli, arteriell trombos och cirkulationssjukdom i hjärnan.

Femar ska inte användas av gravida eller ammande eller kvinnor före klimakteriet. Kvinnor som tidigare har haft någon ovanlig eller allergisk reaktion mot letrozol eller något av övriga innehållsämnen i Femar ska inte ta medicinen. Patienter med kraftigt försämrad leverfunktion ska följas noggrant. Användning av Femar hos patienter med signifikant nedsatt njurfunktion kräver ett noggrant övervägande.

Kan Femar påverka minnet negativt?

Försämrad kognitiv förmåga som till exempel försämrat minne och tankeförmåga är ett problem för bröstcancerpatienter som får skyddande antihormonell behandling. Behandling med aromatashämmare eller tamoxifen sänker på olika sätt östrogennivåerna och låga

östrogen nivåer tros ha ett samband med försämrade kognitiva funktioner (14). Hur dessa behandlingar eventuellt påverkar kognitiva funktioner har inte studerats tillräckligt.

Resultat från en delstudie av 120 patienter som ingår i BIG 1-98, Femar presenterades på den amerikanska cancerkongressen ASCO (American Society of Clinical Oncology, Orlando, 29 maj - 2 juni 2009). Delstudien visar att kvinnor med tidigt upptäckt hormonkänslig bröstcancer som fick Femar, hade signifikant bättre kognitiv förmåga än de som fick behandling med tamoxifen. Detta resultat var oväntat då det är känt att behandling med Femar leder till lägre östrogennivåer än behandling med tamoxifen.

Nya resultat från denna studie förväntas att presenteras om ett år för att se om skillnaden kvarstår efter det att kvinnorna avslutat sin femåriga hormonbehandling.

Referenser

1. Svenska Bröstcancergruppen, Nationella riktlinjer för behandling av bröstcancer, uppdaterad 091027, www.swebcg.se/Files/Docs/Nationella_riktlinjer091027.pdf, sammanfattning sid 73
2. Vårdprogram för cancer mammae, reviderat 090310, giltigt o m 100310, www.roc.se/brostca.asp
3. Sydsvenska bröstcancergruppen behandlingsriktlinjer 090604, giltiga till 090831, www.ocsyd.se/VP-verksamhet/Behandlingsriktlinjer090604-090901.pdf
4. Adjuvant behandlingsmanual för Sydöstra sjukvårdsregionen, 090526, www.lio.se/upload/26078/Behandlingsmanualsydostra200905.pdf
5. Nordsvenska bröstcancergruppen, Vårdprogram för bröstcancer 090910, giltiga till 100831, www.oc.umu.se/pdf/Vpg_br%F6stcancer090901.pdf
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy on hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687-717 & Y-ME National Breast Cancer Organization
7. Mansell R, Monypenny IJ, Skene AI, Abram P, Gattuso J, Abdel-Rahman A, Wilson CR, Angerson WF, Doughty JC (2006) Predictors of early recurrence in postmenopausal women with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 10 (Suppl 1): S111 (abstract 2091, SABCS 2006)
8. Imaginis.com. Advanced (metastatic) Breast Cancer page. Available at: <http://www.imaginis.com/breasthealth/metastatic.asp>; section: "Where can breast cancer spread?" and "diagnosis?"
9. Y-ME National Breast Cancer Organization
10. Imaginis.com. Advanced (metastatic) Breast Cancer page. Available at: <http://www.imaginis.com/breasthealth/metastatic.asp>; section: "metastatic"
11. Socialstyrelsens cancerstatistik, www.socialstyrelsen.se/uppfoljning/statistik/statistikefteramne/cancer
12. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:2747-2757

13. Mouridsen H for the BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole Alone or in Sequence with Tamoxifen for Postmenopausal Women with Breast Cancer. N Engl J Med. 2009 Aug 20; 361(8); 22-32
14. Thürlimann B et al. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. N Engl J Med. 2005 Dec 29; 353(26); 2807-2809
15. Paul E. Goss et al. A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer. New England Journal of Medicine 2003;349:1793-1802
16. Ribi K, et al. Cognitive function in postmenopausal women receiving adjuvant letrozole or tamoxifen in the Breast International Group (BIG) 1-98 trial. Abstract # 510. American Society of Clinical Oncology 2009 Annual Meeting, Orlando, FL

Kontaktinformation

För mer information, kontakta:

Bengt Gustavsson, medicinsk chef Norden, Novartis Onkologi, 0708-89 33 97,
bengt.gustavsson@novartis.com

För övriga information, bakgrundsfakta och pressmeddelandet se pressrummet för Novartis Onkologi på www.mynewsdesk.com/se/pressroom/novartis_onkologi/