

Fakta om Zometa och bröstcancerstudien ABCSG-12

Frågor och svar om Zometa

Vad är Zometa?

Zometa, tillhör de nyare så kallade tredje generationens bisfosfonater, och används idag för behandling av skelettmetastaser, för att förhindra eller senarelägga skelettkomplikationer och benbrott.

Vad är en bisfosfonat?

Bisfosfonater är läkemedel som hämmar (en icke normal) nedbrytning av ben. De hämmar nedbrytningen av ben genom att angripa den förhöjda aktiviteten av osteoklaster (celler som normalt bryter ner benet innan det byggs upp igen av osteoblaster). Dessa läkemedel kan ges som tablett eller intravenöst och används för behandling av sjukdomar framför allt vid bensjukhet (osteoporos), Paget's sjukdom, multipelt myelom och vid skelettmetastaser i samband med olika cancerformer. Bisfosfonater finns i tablettform och som infusioner (dropp).

Vad är skelettmetastaser?

Skelettmetastaser innebär spridning av cancer till skelettet från en annan primärtumör. Skelettmetastaser är det tredje vanligaste spridningsstället efter lunga och lever. Cancersjuka med skelettmetastaser får förutom svår värk ofta skelettkomplikationer och benbrott. Behandlingen inriktas på att höja livskvaliteten och öka livslängden hos patienterna. Den vanligaste orsaken till cancersmärta är skelettmetastaser och behandling med bisfosfonater har visat sig minska både smärtan och ha en skyddande effekt på nedbrytningen av skelett.

När används Zometa idag, dvs vilken är indikationen?

Zometa är godkänt i Sverige sedan 2002 för att förebygga skelettrelaterade händelser (patologiska frakturer, ryggradskompression, strålning av eller kirurgiskt ingrepp i benvävnad eller tumörinducerad hyperkalcemi) hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser, det vill säga då cancer spridit sig till skelett. Zometa är även godkänt för behandling av tumörinducerad hyperkalcemi (onormalt hög nivå av kalcium i blodet).

Vad skiljer Zometa från andra bisfosfonater?

Zometa är den enda bisfosfonat som har denna breda indikation och kan användas för skelettmetastaser vid flera olika tumörtyper, inkluderande även prostatacancer.

Hur ges Zometa?

Zometa vid skelettmastaser ges var tredje till fjärde vecka i form av dropp som tar 15 minuter.

Hur skyddar Zometa benet från nedbrytning vid skelettmastaser?

Zometa minskar risken för skelettkomplikationer genom att göra omgivningen i skelettet mindre gynnsam för cancerceller. Läkemedlet hämmar nedbrytningen av benvävnad som sker i samband med benvävnadsmastaser genom att motverka den onormalt höga aktiviteten av osteoklaster (celler som normalt bryter ner benvävnad) och osteoblaster (celler som normalt bygger upp benvävnad).

Tillväxtfaktorer som produceras av cancerceller överstimulerar osteoklaster och osteoblaster vilket leder till en onormal produktion av ny, men instabil benvävnad. Zometa tränger in i benvävnaden, bryter denna process och minskar cancercellernas förmåga att invadera, fästa sig vid varandra och bli fler i skelett.

Även cancerpatienter med komplikationer, så som benfrakturer, som fått strålning eller genomgått skelettkirurgi, kan gynnas av behandling med Zometa. Hos dessa patienter kan Zometa minska risken för ytterligare komplikationer.

Vad är den aktiva substansen i Zometa?

Zoledronsyra

Hur säkert är Zometa?

Zometa har i kliniska studier på patienter med skelettmastaser och tumörinducerad hyperkalcemi visat sig ha biverkningar liknande andra bisfosfonater som ges med infusion. Den vanligaste typen av biverkningar är influensaliknande symtom (feber och muskelsmärta, huvudvärk, och skelettsmärta), trötthet, magsmärtor, blodbrist, svaghet, hosta, andnöd och ödem. Gravida eller ammande kvinnor ska inte använda Zometa.

Osteonekros i käken kan man få det av bisfosfonater?

Osteonekros i käken, så kallad ONJ, är ovanligt men har rapporterats hos patienter som fått behandling med bisfosfonater, kemoterapi och/eller kortikosteroider. Majoriteten av de rapporterade fallen har satts i samband med tandingrepp såsom tandutdragning. En tandundersökning med lämplig förebyggande tandvård bör övervägas innan behandling med bisfosfonater påbörjas hos patienter med samtida riskfaktorer (t ex cancer, kemoterapi, kortikosteroider, dålig munhygien). Klinisk värdering av behandlande läkare skall styra behandlingsplanen för varje patient grundat på risk/nyttabedömningen för den enskilde patienten.

Zoledronsyra finns ju även i Aclasta mot benskörhet, vad är skillnaden jämfört med Zometa?

Skillnaden är doseringen, Zometa 4 mg som används vid skelettmetastaser ges oftare, var tredje till fjärde vecka. Zometa har funnits längst och godkändes i Sverige 2002.

Aclasta 5 mg (zoledronsyra) godkändes i Sverige i april 2005 för behandling av Paget's sjukdom och ges då som en engångsdos, till skillnad från tidigare godkänd tablettbehandling som tas en gång om dagen i upp till sex månader. Sedan oktober 2007 är Aclasta även godkänt för behandling av benskörhet hos kvinnor som passerat klimakteriet. Aclasta ges en gång per år i form av en infusion (dropp) som tar 15 minuter.

Frågor och svar om bröstcancerstudien ABCSG-12

Vad visar ABCSG-12 studien som i februari 2009 publicerats i New England Journal of Medicine?

Studiens resultat visar att Zometa som tillägg till hormonbehandling signifikant minskar risken för återfall i bröstcancer med 36 procent. Det är den första stora oberoende studien som kunna visat att Zometa har en skyddande effekt mot återfall i cancer. Denna effekt är Zometa dessutom ensam som bisfosfonat att kunna visa.

Dessa studieresultat är de första resultaten från ett omfattande studieprogram där man undersöker den direkt skyddande effekten av Zometa mot återfall vid bröst-, lung- och prostatacancer. Detta är den första stora fas III-studien som visar att Zometa har en skyddande effekt mot återfall i tidig bröstcancer. Studien omfattar drygt 1 800 kvinnor med tidig hormonkänslig bröstcancer som inte har passerat klimakteriet (1).

Vad var doseringen av Zometa i den nya studien (ABCSG-12) som visar att den skyddar mot återfall i bröstcancer?

Zometa 4 mg gavs som tillägg 2 ggr per år till redan insatt skyddande hormonbehandling.

Kan Zometa även minska storleken på befintliga tumörer inför operation?

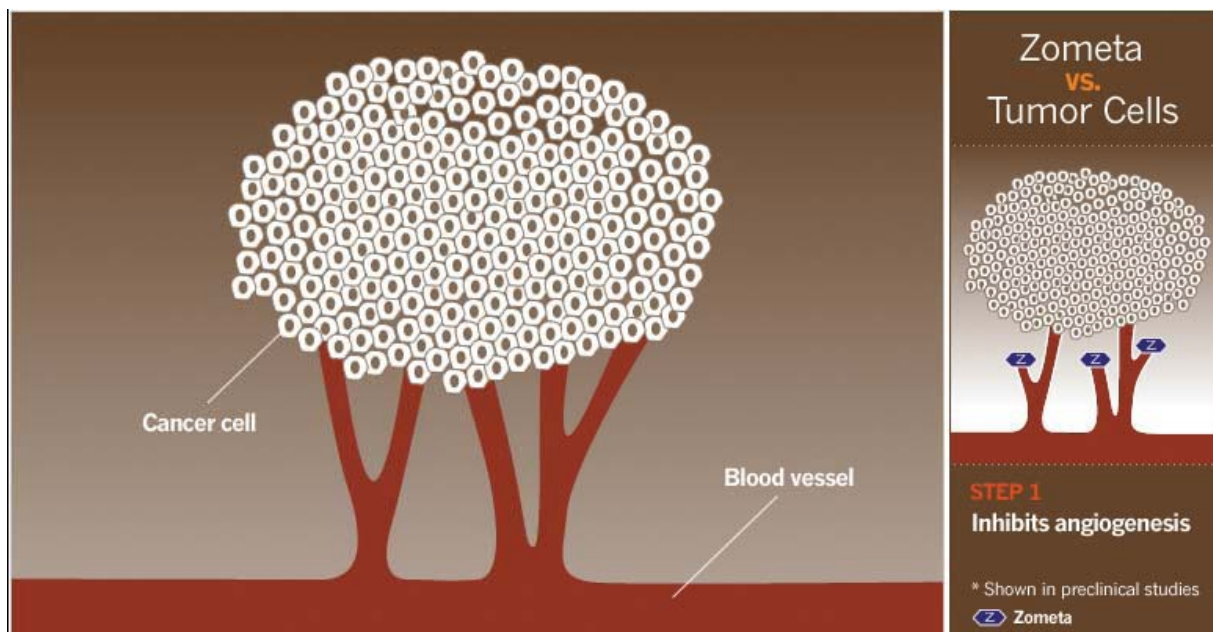
Resultat från en ny retrospektiv analys av den pågående studien AZURE visar att Zometa som tillägg till standardbehandling med kemoterapi (cellgiftsbehandling) för att krympa tumören innan operation vid tidig upptäckt bröstcancer, minskar tumörens storlek signifikant med ytterligare 33 procent ($p=0,002$) jämfört med enbart kemoterapi. Resultaten presenterades på den årliga internationella bröstcancerkongressen (SABCS) i San Antonio, Texas, USA, den 10-14 december 2008 (2).

Hur kommer det sig att Zometa förutom att stärka skelettet även kan ha en direkt tumörhämmande effekt?

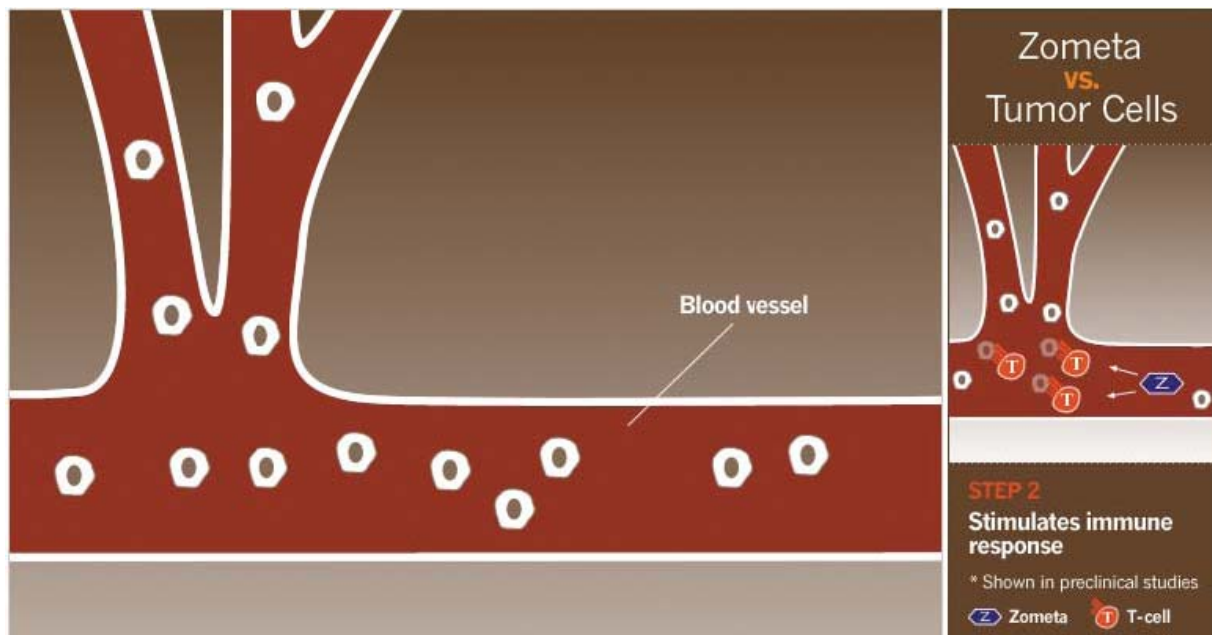
Laboratoriestudier har pekat på att Zometa även kan skydda mot återfall och spridning av cancern till andra delar av kroppen (fjärrmetastaser) (3). När en cancertumör sprider sig passerar den flera olika stadier (4). Zometa har visat sig försvåra denna process. Förklaringen är följande egenskaper hos Zometa (1, 5, 6):

- Motverkar nybildningen av blodkärl som försörjer cancerceller med näring (angiogenes)
- Stimulerar immunförsvaret (T-celler) som motverkar cancer
- Orsakar programmerad celdöd (apoptos) hos cancerceller
- Ökar aktiviteten hos andra cancerläkemedel vars mål är metastaserande tumörceller

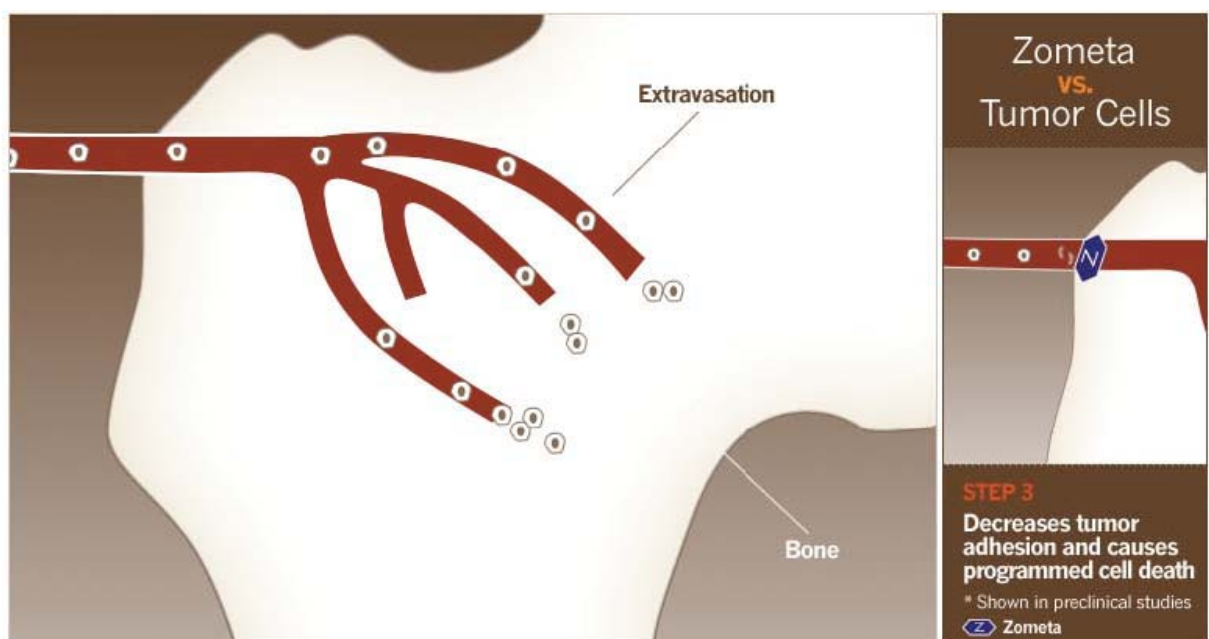
Zometas skyddande egenskaper visade i laboratoriestudier, se även beskriven i grafik nedan.



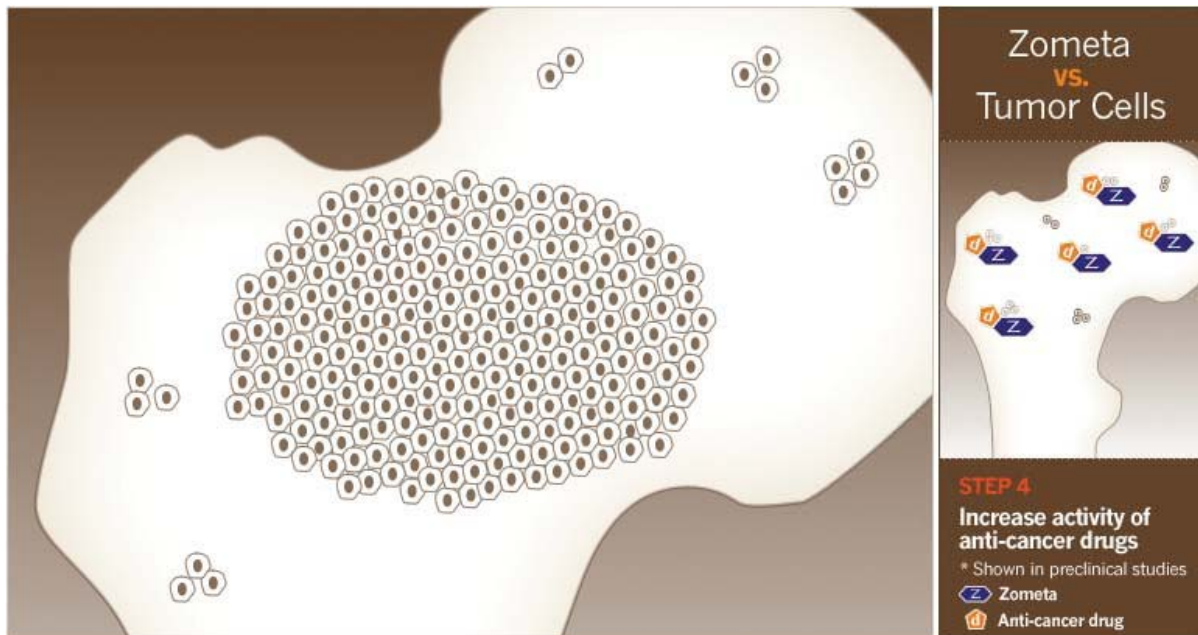
1) Zometa motverkar nybildningen av blodkärl som försörjer cancerceller med näring (angiogenes).



2) Zometa stimulerar immunförsvaret (T-celler) som motverkar cancer.



3) Zometa minskar cancercellernas förmåga att fästa sig och orsakar programmerad celledöd (apoptos).



4) Zometa ökar aktiviteten hos andra cancerläkemedel.

Referenser

1. Gnant, M. et al. Adjuvant Endocrine Therapy Plus Zoledronic Acid in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: First Efficacy Results from ABCSG-12. *N Engl J Med* 2009 Feb 12;360:679-691.
2. Winter, M.C., et al. AZURE Neoadjuvant ZOL Tumor Reduction presentation. Presented at CIBD and SABCS 2008.
3. Mundy, GR, et al. Metastases to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:584-593.
4. Mundy, GR, et al. Metastases to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2:584-593.
5. Gnant, M, et al. Efficacy of Zoledronic Acid in Premenopausal Women With Breast Cancer Receiving Adjuvant Endocrine Therapy — The ABCSG-12 Trial. Presented at: the 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago, Ill., 1 May-2 June 2008; Abstract LBA4.
6. Green, J. Anti-tumor Effects of Bisphosphonates. Supplement to *Cancer: Skeletal Complications of Malignancy*: 2003.

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/