

Femar – först med resultat vid bröstcancer som tyder på förlängd överlevnad jämfört med standardbehandlingen tamoxifen

Långtidsresultat från en stor internationell oberoende bröstcancerstudie pekar för första gången på en fördel i överlevnad för en aromatashämmare jämfört med tamoxifen. Behandling med Femar (letrozol) visade sig minska risken för att dö med 13 procent ($p=0,08$) (1). I en ytterligare analys, där man utslöt de som valde att byta till Femar när en grupp avblindades 2005, visade sig risken för att dö minska med 19 procent för de kvinnor som behandlats med Femar från start.

Täby den 12 december 2008 – Kvinnor som passerat klimakteriet med en tidigt upptäckt hormonkänslig bröstcancer erbjuds i regel en hormonbehandling som skydd mot återfall efter operation. Flera studier har visat att aromatashämmare ger överlägset bättre skydd mot återfall i bröstcancer jämfört med standardbehandling med 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 är att långtidsdata har saknats rörande såväl säkerhet som effekt på total överlevnad, det vill säga kvinnornas överlevnad på lång sikt (2).

Nu presenteras för första gången studieresultat som pekar på bättre effekt på överlevnad med behandling direkt med en aromatashämmare jämfört med tamoxifen i fem år. Detta är nya långtidsdata från en stor och viktig internationell oberoende studie BIG 1-98, där tamoxifen jämförs med Femar. Resultaten presenteras sent igår svensk tid på den årliga internationella bröstcancerkongressen (SABCS) i San Antonio, Texas, USA som pågår den 13-16 december .

– För kvinnor med bröstcancer är de här ett stort framsteg. För första gången visar vi resultat som tyder på förlängd överlevnad då man behandlar med Femar i fem år i stället för standardbehandling med tamoxifen. Vi har tidigare visat att Femar minskar risken för tidiga återfall och spridningen av bröstcancer till andra delar av kroppen jämfört med behandling med tamoxifen och det är sannolikt detta som nu gett effekt på överlevnad. Det här kommer med säkerhet att påverka valet av behandling i fortsättningen, säger docent Stig Holmberg, Kirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Sahlgrenska Göteborg, som även är huvudprövare i Sverige för BIG 1-98 studien.

Dessa nya studieresultat avser drygt sex års studieuppföljning (median = 76 månader) och är en så kallad ITT (intention to treat) analys från den del i studien som jämför behandling med tamoxifen med Femar i fem år och omfattar 4 922 kvinnor. Resultaten visar att kvinnor med tidig hormonkänslig bröstcancer och som har passerat klimakteriet har en minskad risk att dö med 13 procent ($p = 0,08$) (1) om de får Femar (letrozol), jämfört med den riskminskning som fås med standardbehandling med tamoxifen i fem år. Den fördel när det gäller överlevnad som visas här är extra intressant med tanke på att omkring var fjärde kvinna från tamoxifengruppen valde att byta till Femar när denna grupp avblindades 2005 efter drygt två års studieuppföljning. Även om dessa data inte är statistisk signifikant är det första gången som behandling i fem år med en aromatashämmare direkt efter operation visar på bättre effekt på överlevnad jämfört med tamoxifen.

För att kunna studera de patienter som fått tamoxifen respektive Femar hela studietiden gjordes 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 rikkvot för dödlighet (HR) = 0,81, 95% konfidensintervall (KI): 0,69-0,94) för de kvinnor som behandlats med Femar från start jämfört med de som behandlats med tamoxifen.

Förutom fördelen med en visad minskad dödlighet med 13 procent ($p = 0,08$, HR = 0,87, 95% KI: 0,75-1,02) i ITT analysen visade sig Femar minska risken för återfall med 12 procent ($p = 0,03$, HR = 0,88, 95% KI: 0,78-0,99) samt minskade risken för spridning av cancer till övriga delar av kroppen med 15 procent ($p = 0,05$, HR = 0,85, 95% KI: 0,72-1,00) jämfört med tamoxifen.

På mötet presenterades även för första gången separat data från sekvensdelen av studien. Denna analys visar att sekvensbehandling (byte efter en viss tid) inte är bättre än behandling med Femar i fem år direkt efter operation.

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 samt 87,6 procent i gruppen som fick Femar i två år följt av tamoxifen i tre år.

– Det här resultatet är viktigt och ger oss ökade möjligheter att individualisera behandlingen för att på bästa sätt skydda mot återfall. Till exempel biverkningsbilden kan skapa problem ibland och nu finns möjligheten att övergå till det andra läkemedlet och på så sätt undvika att patienten kanske avbryter behandlingen, tillägger Stig Holmberg.

Om BIG 1-98

BIG 1-98 (Breast International Group) är en internationell oberoende bröstcancerstudie. Studien genomförs med stöd från Novartis. Sedan studien startade 1998 har över 11 000 kvinnor från 27 olika länder som har passerat klimakteriet med tidigt upptäckt bröstcancer deltagit, varav 54 patienter från västra Sverige. I den första primära analysen som presenterades 2005 ingick drygt 8 000 kvinnor.

BIG 1-98 är den enda studie i sitt slag som omfattar både en jämförelse med Femar 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. Patienter 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.

Femar är den enda aromatashämmaren som kunnat visa att tidig skyddande behandling med Femar signifikant minskar risken för tidig spridning av cancer till övriga delar av kroppen (median 26 månader) (3).

Den del av studien som studerade tamoxifen i fem år avblindades 2005. Anledningen vara att motsvarande behandling med Femar visade sig mycket mer effektiv att skydda mot återfall än tamoxifen. Kvinnorna som fick tamoxifen erbjöds då Femar istället och omkring en fjärdedel bytte då till Femar. De tre andra behandlingsalternativen i studien fortsatte att vara blinda. Nya analyser genomfördes för att uppskatta vilken påverkan detta byte skulle få på den jämförande effekten av behandling med Femar (1).

Långtidsuppföljningen i denna analys omfattar data från starten 1998. Rapporterade biverkningar gällande både Femar och tamoxifen överensstämmer med de som tidigare är kända för båda läkemedlen. Kvinnorna i studien kommer att fortsätta följas under hela deras liv för att studera säkerhet, sjukdomsstatus och överlevnad (4) .

Om bröstcancer

Bröstcancer motsvarar närmare 30 procent av all cancer bland kvinnor i Sverige och är därmed den vanligaste cancerformen hos kvinnor. Risken att insjukna i bröstcancer ökar med stigande ålder; av de kvinnor som drabbas av bröstcancer är ungefär två tredjedelar över 60 år och endast fem procent är under 40 år.

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 kvinnor har en hormonberoende cancer.

Ungefär en tredjedel av kvinnor med tidig hormonberoende bröstcancer får återfall av sin sjukdom (5). Hälften av dessa återfall är tidiga, inom fem år efter operation, och merparten av dessa sker redan under de första två till tre åren (6). Tre fjärdedelar av dessa tidiga återfall inträffar i andra delar av kroppen än bröstet (7). Dessa så kallade fjärrmetastaser är den främsta orsaken till att kvinnor avlider i bröstcancer (8). Vanligast är spridning till skelettet, lungor och lever (9). Bröstcancer är den näst vanligaste orsaken till dödsfall i cancer bland kvinnor och i Sverige dör omkring 1 500 kvinnor varje år på grund av bröstcancer (10).

Om Femar

Femar är en aromatashämmare som har funnits i Sverige sedan 1997 och har haft indikation primär och sekundär behandling av hormonberoende avancerad bröstcancer, det vill säga där bröstcanceren 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 (11) och Femar är den enda aromatashämmaren med denna godkända 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. Godkännandets baserades på tidigare resultat från studien BIG 1-98 (11). Femar är godkänt i mer än 90 länder världen över.

Den vanligaste typen av biverkningar 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, grå starr, cerebrovaskulär händelser eller cerebrovaskulär infarkt, tromboflebit, lungemboli, arteriell trombos och ischemisk cerebrovaskulär sjukdom.

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

Kontaktpersoner

Docent Stig Holmberg, Kirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Sahlgrenska Göteborg samt huvudprövare i Sverige för BIG 1-98 studien. 0703-79 42 77, 031-342 8456

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

Kiki Hedman, nordisk informationschef onkologi, Novartis, 08-732 32 37, 0708-89 32 37, kiki.hedman@novartis.com

Fakta om Novartis

Novartis AG erbjuder lösningar inom hälso- och sjukvård som tillgodoser föränderliga behov hos patienter och samhälle. Med tydlig fokus på växande områden erbjuder Novartis en bred produktportfölj: innovativa läkemedel, kostnadsbesparande generiska produkter, förebyggande vaccin, diagnostiska verktyg och produkter inom receptfria läkemedel för egenvård. Novartis är det enda läkemedelsföretag med en ledande position inom dessa områden. Försäljningen för hela företagsgruppen uppgick 2007 till 38,1 miljarder USD. Investeringar i forskning och utveckling uppgick till 6,4 miljarder USD. Novartis har sitt huvudkontor i Basel, Schweiz och finns representerat i mer än 140 länder. Antalet anställda är omkring 98 200.

För ytterligare information: www.novartis.com, www.novartis.se

Referenser

1. Mouridsen H for the BIG 1-98 Collaborative Group, Letrozole Alone or in Sequence with Tamoxifen for Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. Presented at: the 31st Annual Meeting of the CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, 31st Annual Meeting, 11 December, 2008.
2. Socialstyrelsens nya riktlinjer april 2007, Beslutssöd för prioriteringar
3. 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.
4. Mouridsen H for the BIG 1-98 Collaborative Group. BIG 1-98: A randomized double-blind phase III study evaluating letrozole and tamoxifen given in sequence as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium, 31st Annual Meeting. 2008; Abstract No. 13.
5. 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
6. 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)
7. Imaginis.com. Advanced (metastatic) Breast Cancer page. Available at: <http://www.imaginis.com/breasthealth/metastatic.asp>; section: "Where can breast cancer spread?" and "diagnosis?"
8. Y-ME National Breast Cancer Organization
9. Imaginis.com. Advanced (metastatic) Breast Cancer page. Available at: <http://www.imaginis.com/breasthealth/metastatic.asp>; section: "metastatic"
10. Socialstyrelsens cancerstatistik, www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistik_amne/Cancer/index.htm
11. 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.