

Ny analys

## Bröstcancer: Signifikanta data visar ökad överlevnad med Femar

*En ytterligare, mer rättvisande analys av långtidsdata från den stora oberoende studien, BIG 1-98, visar att behandling med Femar (letrozol) signifikant minskar risken att dö med 17 procent (1), vilket är bättre än vad som först visades (2). Femar är den enda aromatashämmare som efter fem års behandling visat sig ge bättre överlevnads-möjligheter än tamoxifen.*

**Täby den 10 december 2009** – Kvinnor som efter att ha passerat klimakteriet diagnosticerats med en tidigt upptäckt hormon känslig bröstcancer erbjuds i regel en hormonbehandling som skydd mot återfall efter operation. Flera studier har visat att aromatashämmare ger överlägset skydd mot återfall i bröstcancer jämfört med den tidigare standardbehandlingen med tamoxifen i fem år. Hittills har framför allt högriskpatienter rekommenderats behandlingen. Men resultat publicerade tidigare i år från den stora och viktiga internationella oberoende studien, BIG 1-98, har nu lett till att regionala och nationella riktlinjer har uppdaterats och fler rekommenderas nu behandling med aromatashämmare direkt efter operation.

En ytterligare analys av långtidsdata från studien BIG 1-98, där olika behandlingsvarianter med tamoxifen och Femar jämförs, presenteras idag på den årliga internationella bröstcancerkongressen (SABCS) i San Antonio, Texas, USA som pågår den 9-13 december.

Syftet med denna extra analys är att beräkna den sanna långtidseffekten. I den första presenterade analysen försvårades jämförelsen eftersom en stor grupp kvinnor bytte behandling i förtid. I denna nya analys har man kompenserat för detta och den visar att fördelarna med Femar i fem år jämfört med tamoxifen är större än vad man först kunnat visa.

– Femar är den enda aromatashämmare som visat sig signifikant minska risken för återfall och tidig spridning av bröstcancer till andra delar av kroppen och som visat förlängd överlevnad, jämfört med behandling med tamoxifen i fem år. Denna extra analys är viktig och visar att fördelarna med Femar är större än vad vi först trott och dessutom nu signifikanta, säger docent Stig Holmberg, Kirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Sahlgrenska Göteborg, som även är huvudprövare i Sverige för BIG 1-98 studien och på plats på kongressen.

### Mer om den nya analysen

Denna nya så kallade IPWC-analys har genomförts 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 "Mer om BIG 1-98" nedan).

I denna nya analys framgår att behandling med Femar i fem år 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) (1).

Läs även om den nya analysen i BIG-gruppens och IBCSGs pressmeddelande på engelska här: [www.ibcsg.org/News/Pages/default.aspx](http://www.ibcsg.org/News/Pages/default.aspx)

### **Fler rekommenderas nu aromatashämmare direkt efter operation**

I augusti år publicerades dessutom för första gången separat data från den unika sekvensdelen av denna studie. Denna analys (medianuppföljning 71 månader) visar att vid sekvensbehandling, byte efter en viss tid, är det en fördel att börja med Femar jämfört med tvärt om (2).

Dessa resultat har nu lett till att fler kvinnor nu rekommenderas att starta med aromatashämmare direkt efter operation både i regionala och nationella riktlinjer. I Svenska Bröstcancergruppens nyligen uppdaterade nationella riktlinjer omnämns de unika sekvensresultaten från BIG 1-98 studien och här rekommenderas nu för första gången den omvända sekvensordningen. 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."* (3)

– BIG 1-98 studiens resultat är värdefulla och befäster aromatashämmarnas roll i behandlingen direkt efter operation. Att de senaste fynden avseende sekvensbehandling nu finns med och rekommenderas i de nya uppdaterade nationella riktlinjerna ger oss nya möjligheter att ge bästa möjliga behandling för att förhindra återfall, tillägger Stig Holmberg.

De publicerade studieresultaten i augusti i år visar att 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.

### **Mer om BIG 1-98 studien**

BIG 1-98 är en 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 från 27 olika länder och med tidigt upptäckt hormonkänslig bröstcancer deltagit, varav 54 patienter från västra Sverige (2).

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. 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 behandling signifikant minskar risken för tidig spridning av cancer till övriga delar av kroppen (vid median 26, 51 och 76 månader).

Den del av studien som studerade tamoxifen i fem år avblindades 2005. Anledningen var att behandling med Femar visade sig mer effektiv att skydda mot återfall än tamoxifen. Dessa studieresultat låg till grund för en ny indikation för Femar i maj 2006, läs mer nedan "om Femar". I samband med avblindningen 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.

Resultaten från den initiala analysen (ITT) indikerade 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 riskminskning som fås med standardbehandling med tamoxifen i fem år (2). Omkring var fjärde kvinna från tamoxifengruppen valde dock att

byta till Femar när denna grupp avblindades 2005 efter drygt två års studieuppföljning (4). Detta byte försvårade den initiala 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 framgick 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 (2).

Huvudansvariga för studien menar att effekten på överlevnad i den andra analysen, 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.

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.

### **Om bröstcancer**

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen hos kvinnor, och motsvarar närmare 30 procent av all cancer bland kvinnor i Sverige. Risken att insjukna i bröstcancer ökar med stigande ålder och det är framförallt äldre kvinnor som drabbas. Ungefär två tredjedelar är över 60 år och knappt fyra 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. Godkännandet baserades på tidigare resultat från studien BIG 1-98 (6). 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, cerebrovaskulära 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, 031-34 284 56 (Stig är på plats på mötet i San Antonio och nås under den tiden bara på eftermiddagar/kvällar)

Bengt Gustavsson, nordisk medicinsk chef, Novartis onkologi, 0708-89 33 97, [bengt.gustavsson@novartis.com](mailto:bengt.gustavsson@novartis.com)

Bengtåke Wahlberg, nordisk informationschef onkologi, Novartis, 08-732 33 39, 0708-89 33 39, [bengtaake.wahlberg@novartis.com](mailto:bengtaake.wahlberg@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, förebyggande vaccin, diagnostiska verktyg kostnadsbesparande generiska produkter och produkter inom receptfria läkemedel för egenvård. Novartis är det enda läkemedelsföretaget med en ledande position inom alla dessa områden. Omsättningen för hela företagsgruppen uppgick 2008 till 41,5 miljarder USD och investeringar i forskning och utveckling till 7,2 miljarder USD. Novartis har sitt huvudkontor i Basel, Schweiz och finns representerat i mer än 140 länder med sammanlagt omkring 99 000 anställda.

För ytterligare information se [www.novartis.com](http://www.novartis.com), [www.novartis.se](http://www.novartis.se)

### **Referenser**

1. The BIG 1-98 Collaborative Group, Adjusting for Selective Crossover in Analyses of Letrozole Versus Tamoxifen in the BIG 1-98 Trial. Regan MM et al. Presented at: the 32 st Annual Meeting of the CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10, 2009. Abstract No. 16.
2. The BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole Therapy Alone or in Sequence with Tamoxifen in Women with Breast Cancer. N Engl J Med. 2009 Aug 20; 361(8): 766-76.
3. Svenska Bröstcancergruppen, Nationella riktlinjer för behandling av bröstcancer, uppdaterad 091027, [www.swebcg.se/Files/Docs/Nationella\\_riktlinjer091027.pdf](http://www.swebcg.se/Files/Docs/Nationella_riktlinjer091027.pdf), sammanfattning sid 73
4. 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
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/uppfoljning/statistik/statistikefteramne/cancer](http://www.socialstyrelsen.se/uppfoljning/statistik/statistikefteramne/cancer)
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