

New England Journal of Medicine

Bröstcancer: Femar från start ger bäst skydd efter operation

Resultat från en stor oberoende studie som idag publiceras i New England Journal of Medicine bekräftar att aromatashämmaren Femar (letrozol) ger bättre skydd mot återfall i bröstcancer än tamoxifen (1). Bäst skydd uppnås om behandlingen ges i fem år. För första gången finns nu också långtidsresultat som pekar på att en aromatashämmare i fem år ger bättre överlevnadsmöjligheter. Dessutom visar sig en ny kombination, start med Femar i två år följt av tamoxifen i tre år, ge bättre skydd än det omvända – vilket hittills varit standard vid så kallad sekvensbehandling.

Täby den 20 augusti 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 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 direkt efter operation är att långtidsdata har saknats rörande såväl säkerhet som effekt på total överlevnad, det vill säga kvinnornas överlevnad på lång sikt (2).

Långtidsdata från en stor och viktig internationell oberoende studie, BIG 1-98, där olika behandlingsvarianter med tamoxifen och Femar jämförs, publiceras idag i New England Journal of Medicine.

– 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 resultat som tyder på förlängd överlevnad, jämfört med behandling med tamoxifen i fem år, säger docent Stig Holmberg, Kirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Sahlgrenska Göteborg, som även är huvudprövare i Sverige för BIG 1-98 studien.

I en analys av resultaten 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 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).

Unika sekvensdata – leder till nya riktlinjer

Nu publiceras dessutom för första gången separat 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.

– Resultaten som nu publiceras befäster aromatashämmarnas roll i behandlingen direkt efter operation. De unika resultaten avseende sekvensbehandling ger oss dessutom ökade möjlighet till en mer individanpassad behandling. Till exempel vid biverkningsproblem finns nu en ny

möjlighet att övergå till det andra läkemedlet och på så sätt undvika att patienten avbryter den viktiga skyddande behandlingen, tillägger Stig Holmberg.

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.

I Uppsala/Örebro regionen var man först med att ändra i sitt vårdprogram med anledning av att dessa resultat presenterats. Även region Syd har gjort motsvarande ändring (3, 4).

– Nu rekommenderar vi att alltid börja med aromatashämmare både för högrisk- och mellanriskpatienter. När det gäller sekvensbehandling har vi följt de nationella riktlinjerna och hittills rekommenderat mellanriskpatienterna två-tre års behandling med tamoxifen följt av två-tre år med aromatashämmare. Nu rekommenderar vi för denna grupp alltså det omvända, säger Henrik Lindman, överläkare vid onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Kostnadseffektivt skydda mot återfall

I julinumret av tidskriften European Journal of Cancer publicerades en unik svensk studie där man undersökt kostnaden för att behandla återfall i bröstcancer. En slutsats från denna studie är att nya läkemedel som skyddar mot återfall i bröstcancer är betydligt mer kostnadseffektiva än vad man tidigare antagit (5).

– Trots att man vanligen måste behandla många patienter med aromatashämmare för att rädda ett liv så är kostnaden betydligt mindre än vad man tidigare trott, tillägger Henrik Lindman, som är initiativtagare till studien som är den första i sitt slag i Sverige.

Mer om överlevnadsanalysen

Resultaten från den initiala analysen 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 riskminskning 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 2005 efter drygt två års studieuppföljning (6). 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.

Om BIG 1-98

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 (1).

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.

Läs även om de nya publicerade resultaten i BIG och IBCSGs eget pressmeddelande på engelska här: <http://www.ibcsg.org/News/Pages/default.aspx>

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 (7). Hälften av dessa återfall är tidiga, inom fem år efter operation, och merparten av dessa sker redan under de första två till tre åren (8). Tre fjärdedelar av dessa tidiga återfall inträffar i andra delar av kroppen än bröstet (9). Dessa så kallade fjärrmetastaser är den främsta orsaken till att kvinnor avlider i bröstcancer (10). Vanligast är spridning till skelettet, lungor och lever (11). 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 (12).

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 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 (13) 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 (14). 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

Henrik Lindman, överläkare onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset i Uppsala, 0706-88 48 78, henrik.lindman@onkologi.uu.se

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

Bengtåke Wahlberg, nordisk informationschef onkologi, Novartis, 08-732 33 39, 0708-89 33 39, 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, 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 Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20; 361(8); 22-32
2. Socialstyrelsens nya riktlinjer april 2007, Beslutstöd för prioriteringar
3. Vårdprogram för cancer mammae, reviderat 09 03 10, giltig t o m 10 03 10, www.roc.se/brostca.asp
4. Sydsvenska bröstcancergruppen behandlingsriktlinjer 090604, giltig till 090831, www.ocsyd.se/VP-verksamhet/BehandlingsriktlBrostca090604-090901.pdf
5. Dahlberg L, Lundkvist J, Lindman H, Health care costs for treatment of disseminated breast cancer. *European Journal of Cancer*, volume 45, issue 11, pages 1987–1991.6. 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.
6. 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.
7. 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

8. 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)
9. Imaginis.com. Advanced (metastatic) Breast Cancer page. Available at: <http://www.imaginis.com/breasthealth/metastatic.asp>; section: "Where can breast cancer spread?" and "diagnosis?"
10. Y-ME National Breast Cancer Organization
11. Imaginis.com. Advanced (metastatic) Breast Cancer page. Available at: <http://www.imaginis.com/breasthealth/metastatic.asp>; section: "metastatic"
12. Socialstyrelsens cancerstatistik, www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistik_amne/Cancer/index.htm
13. 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
14. 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