

PHARMA

► Le Femara de Novartis pourrait devenir un «blockbuster»

# Cancer du sein: le risque de récurrence diminue de 43% et suscite l'espoir

*Cible: les femmes ménopausées ayant suivi un traitement hormonal de cinq ans au tamoxifène.*

**Michel Donath**

En passant avec succès la première étude sur l'emploi de Femara, Novartis marque des points très importants dans la lutte contre cette terrible maladie pour les femmes, le cancer des seins. Aux Etats-Unis, il risque de toucher 1 femme sur 8 et en Europe on dénombre près de 200.000 femmes par an, dont 8000 cas rien qu'en Suisse, à souffrir de ce fléau. Selon les données de Early Breast Cancer Trialists' Group à Oxford, plus de la moitié des récurrences de cancer du sein se produisent 5 ans après le diagnostic initial.

## Moins d'extension controlatérale

Le tamoxifène réduit ce risque de récurrence pendant les 5 premières années qui suivent l'intervention chirurgicale. Mais qu'en est-il au-delà de cette période? A ce jour aucun bénéfice n'a pu être obtenu. En clair, jusqu'à présent, aucun traitement n'a réellement fait ses preuves pour prendre le relais du tamoxifène contre le risque toujours significatif d'une récurrence

du cancer du sein. Grâce au Femara les choses sont en train d'évoluer de manière très réjouissante, à tel point que les experts évoquent un changement de paradigmes.

En effet, dans le cas précis des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce et ayant suivi un traitement hormonal de 5 ans au tamoxifène, l'administration du Femara permet de réduire de 43% le risque de récurrence et d'améliorer de manière significative la survie sans récurrence. Tel est le résultat de la première étude internationale sur ce nouveau médicament, menée essentiellement par des chercheurs canadiens et britanniques indépendants, coordonnée par le National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group et révélée dans la dernière édition du *New England Journal of Medicine*. Suite à une période moyenne de suivi de 2,4 ans, le Femara a montré une contraction de 43% du risque global de récurrence par rapport au placebo, ainsi qu'une diminution de 46% du risque d'extension controlatérale, c'est-à-dire l'autre sein. Par comparaison

avec le placebo, l'amélioration absolue estimée en termes de survie sans récurrence sur 4 ans a été de 6% avec le Femara chez la femme ménopausée.

## Récurrence possible après 30 ans

Cette étude, réalisée sur 5200 patientes et qui a coûté 3000 francs par an et par patiente, est la première à examiner l'efficacité d'un inhibiteur de l'aromatase dans un traitement adjuvant prolongé au-delà de 5 ans de traitement postopératoire au tamoxifène. Elle permet de faire d'importants progrès concernant un problème critique auquel font face les femmes ménopausées ayant mené à terme un traitement adjuvant contre le cancer du sein, à savoir la nécessité d'être protégées contre le risque continu de récurrence existant après un traitement au tamoxifène. Car comme le souligne le professeur Richard Herrmann, responsable du service d'oncologie à l'Hôpital cantonal de Bâle, qui présentait les résultats de l'étude à la presse, «un cancer du sein n'est jamais totalement guéri. Une récurrence peut se manifester même 30 ans

après l'apparition des premiers symptômes.»

## Des questions en suspens

Plusieurs questions demeurent néanmoins en suspens. Sur quelle durée faut-il administrer le Femara? Une deuxième étude de phase III menée conjointement par Breast International Group et Novartis, qui comporte 4 volets, devra le déterminer. Peut-on décaler le traitement plus tôt, autrement dit parallèlement au tamoxifène? Là aussi, il est encore trop tôt pour le dire. Quid du risque d'ostéoporose? Il peut sans doute être atténué par des traitements complémentaires.

Pour l'heure, les caisses maladie ne remboursent pas un traitement au Femara. En Suisse, il faudra compter environ une année jusqu'à ce que le médicament soit enregistré, ce qui est relativement rapide par comparaison européenne. En Belgique, par exemple, un minimum de 600 jours est requis. Selon Daniel Vasella, président et délégué du conseil d'administration de Novartis, le Femara a plus de 50% de chances de devenir un jour un blockbuster ●

# Krebsmittel mit Potenzial zum Blockbuster

Femara ist nach Glivec das zweite Novartis-Krebsmittel, das sich schnell zum Verkaufserfolger entwickeln könnte.

Von Patricia Faller

Nach den positiven Nachrichten zum Brustkrebsmedikament Femara gehen bei Novartis zahlreiche E-Mails ein. Patientinnen wollen wissen, wie sie möglichst schnell von dem Medikament profitieren können, obwohl noch viele Fragen offen sind (siehe Kasten). Die Studien schüren Hoffnung: Jährlich erkranken in der Schweiz rund 5000 Frauen an Brustkrebs, in der EU sind es über 200 000. Auch wenn Brustkrebs zu den häufigsten Tumorerkrankungen gehört, die Sterblichkeitsrate in den Industrieländern ist seit den 90er-Jahren gesunken. Fachleute sehen einen Grund dafür in verbesserten Behandlungsmöglichkeiten - eine davon könnte die Therapie mit Femara werden. Eine neue Studie hat nämlich gezeigt, dass das Präparat bei Frauen nach den Wechseljahren das Risiko vermindert, wieder an Brustkrebs zu erkranken. Richard Herrmann, Leiter der medizinischen Onkologie des Kantonsspitals Basel, schätzt, dass die Therapie allein in der Schweiz für jährlich 2000 Patientinnen in Frage kommen könnte. Novartis hat bereits die Produktion auf eine grössere Nachfrage ausgerichtet.

Femara (Wirkstoff Letrozol) gehörte bis jetzt mit einem Umsatz von 174 Millionen Dollar im Vorjahr nicht zu den 20 grössten

Produkten des Unternehmens. Sollte aber eine weitere Studie positiv ausfallen, dann habe das Produkt das Potenzial zum Blockbuster mit einer Milliarde Dollar Umsatz, wie Novartis-Chef Daniel Vasella gestern vor Journalisten sagte: «Noch ist aber alles sehr spekulativ.»

Getestet wird bei dieser zweiten Studie, wann Patientinnen von der Standardtherapie mit Tamoxifen auf das Novartisprodukt umsteigen sollen. Je nach Resultat könnte das einen neuen Verkaufsschub

auslösen - vorausgesetzt, die Krankenkassen erstatten die Kosten. Das ist jedoch noch nicht der Fall.

## Deutlich teurer

Ein Preisvergleich zeigt, dass die Behandlung mit Aromatase-Hemmern, zu denen Femara gehört, teurer ist als mit dem bisherigen Hormonblocker Tamoxifen: Die Behandlung mit Aromatase-Hemmern kostet pro Jahr rund 3000 Franken,

jene mit Tamoxifen nur rund 580 Franken. «Eine Behandlung bei einem Wiederausbruch der Krankheit wäre bedeutend teurer», erklärt der Onkologiespezialist Richard Herrmann.

Novartis habe noch ein weiteres viel versprechendes Produkt in der Pipeline, liess Novartis-Chef Vasella durchblicken. Es wirke ähnlich wie das gefeierte Präparat Avastin der Roche-Tochter Genentech bei Darmkrebs, habe aber den Vorteil, dass es eingenommen werden könne.

## Aromatase-Hemmer gegen Brustkrebs

Basel. - Bis zu 80 Prozent aller bösartigen Brusttumoren bestehen zu einem grossen Teil aus Zellen, die Andockstellen für das weibliche Geschlechtshormon Östrogen haben. Dockt es an, werden die Krebszellen zur Teilung animiert. Um dies zu verhindern, kann entweder die Andockstelle blockiert oder die Östrogenbildung unterbunden werden.

Ersteres macht Tamoxifen, ein Hormonblocker, der Ende der 70er-Jahre eingeführt wurde. Die in den letzten zehn Jahren für die Krebsbehandlung entwickelten Aromatase-Hemmer (Letrozol, Anastrozol und Exemestan) hingegen verhindern im Gewebe die Umwandlung von männlichem Sexualhormon zu Östrogen. Sie werden bei Patientinnen nach der Menopause eingesetzt, um die geringe noch verbliebene Östrogenbildung weiter zu senken.

Letztes Jahr nun zeigte ein grosser Versuch, dass Anastrozol im Vergleich mit Tamoxifen die rückfallfreie Überlebensrate solcher Frauen um 2 Prozent erhöhte, von rund 87 auf etwa 89 Prozent nach fast dreijähriger Behandlungsdauer. Nun sorgt die von Novartis mitfinanzierte Studie für Aufsehen (TA vom 10. Oktober): Dort bekamen die Versuchsteilnehmerinnen erst fünf Jahre lang Tamoxifen, anschliessend rund zweieinhalb Jahre lang Letrozol oder ein Scheinmedikament.

Letrozol verhinderte bei gut 2 Prozent der Frauen ein Wiederaufflackern der Krebserkrankung: Von 1000 Frauen, die das Medikament schluckten, profitierten 22. Da der Versuch wegen des Erfolgs vorzeitig abgebrochen wurde, bleibt offen, wie lange die optimale Einnahmedauer wäre, ob das Medikament

längerfristig auch die Überlebensrate erhöhen würde, ob die Nebenwirkungen, darunter Osteoporose und Gelenkschmerzen, stark zunähmen, und ob auf lange Sicht gar seltene, schwere Schäden aufträten.

Sollen Patientinnen nun im Anschluss an eine Tamoxifen-Behandlung Letrozol nehmen? Darüber sind die Meinungen unter Krebsärzten (noch) geteilt. Die Kommentatoren im «New England Journal of Medicine», das die Letrozol-Studie veröffentlichte, beantworteten die Frage elegant: «Im Minimum sollten geeignete Patientinnen auf die wichtigen Studienergebnisse wie auch die Limiten der Studie hingewiesen werden und die Möglichkeit bekommen, Letrozol zu erhalten.» Wie die meisten Frauen sich entscheiden werden, ist leicht vorhersehbar. (mfr)

# Viel versprechendes Femara

Die Behandlung mit dem Östrogen-Hemmer Femara senkt das Rückfallrisiko bei menopausalem Brustkrebs im Frühstadium um 43%. Dies ergab eine gestern den Medien präsentierte internationale Studie.

**Basel.** In der Schweiz erkranken jährlich etwa 8000 Frauen neu an Brustkrebs, die Hälfte davon trifft die Krankheit nach der Menopause. Bei rund dreiviertel dieser Frauen ist die Ausbreitung des Brustkrebses vom körpereigenen Hormon Östrogen abhängig, deshalb wird in der Therapie nach einer Operation neben andern Massnahmen als Standard das Medikament Tamoxifen verschrieben, das die Östrogen-Produktion hemmt. Doch Studien haben gezeigt, dass die Wirkung des Medikaments nach fünf Jahren nachlässt und dass sogar ein steigendes Risiko für nachteilige Nebenwirkungen besteht. Für Frauen in dieser Situation, ohne Metastasen und eigentlich beschwerdefrei, aber mit dem Risiko, dass sich der Krebs wieder ausbreitet, gab es bisher keine Therapie. Das könnte sich mit dem Novartis-Medikament Femara ändern, wie eine gestern bei Novartis vorgestellte Studie deutlich belegt.

## Überraschende Resultate

Die unabhängige, von Novartis auf Anfrage unterstützte internationale Brustkrebs-Studie MA-17 untersuchte die Wirkung von Femara bei insgesamt 5187 Frauen nach der Menopause, die Brustkrebs im Frühstadium haben und unmittelbar zuvor eine fünfjährige Tamoxifen-Behandlung abgeschlossen hatten. Bereits die Ergebnisse der ersten Zwischenanalyse im August dieses Jahres, die online im New England Journal of Medicine veröffentlicht sind, zeigen bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 2,4 Jahren ein erheblich verringertes Risiko, dass der Krebs erneut auftritt. Bei 207 der insgesamt 5187 untersuchten Frauen traten neue

Tumore auf, davon waren 75 in der Femara-Gruppe und 132 in der Placebo-Gruppe. Die Behandlung mit Femara senkt also das Rückfallrisiko im Vergleich mit der Placebo-Behandlung um 43%.

«Zusammen mit vielen Kolleginnen und Kollegen war ich überrascht, dass die Resultate zu einem so frühen Zeitpunkt so positiv sind», sagte der Basler Onkologe Professor Richard Herrmann. Ursprünglich war die Studie für eine Dauer von fünf Jahren geplant, die Datenlage veranlasste aber einen unabhängigen Überwachungs-Ausschuss, das Medikament nun auch den Frauen in der Placebo-Gruppe zugänglich zu machen. Das Medikament sei insgesamt gut verträglich, meinte Herrmann, Hitzewallungen und Gelenksbeschwerden träten zwar in der Femara-Gruppe signifikant häufiger auf, allerdings handle es sich in aller Regel um wenig starke Nebenwirkungen. Für den Onkologen bleiben aber Fragen offen. «Da die Studie aus ethischen Gründen frühzeitig gestoppt wurde, wissen wir nicht, wie sich die Behandlung im Vergleich mit der Placebo-Gruppe weiter auswirkt und welches die ideale Behandlungsdauer ist», so Herrmann.

## Kassenzulassung beschleunigen?

Femara hemmt das Enzym Aromatase, das bei der Entstehung von Östrogen beteiligt ist. Das Medikament unterdrückt also ebenfalls die Östrogen-Produktion, allerdings mit einem anderen Mechanismus als Tamoxifen. «Bisher fehlte ein Therapie-Anschluss nach der Tamoxifen-Behandlung, was psychologisch belastend ist, nun ergeben sich mit diesen Studienergebnissen

nun ganz neue Perspektiven», meinte Susi Gaillard von der Patientenorganisation «Leben wie zuvor». Wie könnten die Frauen am schnellsten von diesen Ergebnissen profitieren, auch wenn sie nicht genau ins Studienprofil passten, zum Beispiel mit der Tamoxifen-Therapie bereits zwei Jahre aufgehört hätten, fragte Gaillard in die Runde.

Denn Femara ist zwar schon länger auf dem Markt, in der Schweiz aber bisher nur für fortgeschrittenen oder metastasierenden Brustkrebs sowie für die präoperative Behandlung zugelassen. Die Behandlung mit dem Novartis-Medikament kostet pro Jahr rund 3000 Fr. pro Patientin. Herrmann plädierte für ein offenes Gespräch zwischen Patientin und Ärztin oder Arzt. «Wir wissen eben auch noch nicht mehr, als die Ergebnisse der Studie zeigen. Ich halte es für vertretbar, auch Frauen mit dieser neuen Indikation mit Femara zu behandeln.» Bei Novartis erhofft man sich nun eine beschleunigte Zulassung bei den Kassen.

## Fast ein «Blockbuster»

Nach diesen positiven Resultaten hat das Medikament nun für Novartis-Chef Daniel Vasella «ein wesentlich höheres Potenzial, als zunächst gedacht war». Ging man ursprünglich von einem Umsatz von rund 300 bis 600 Mio. Dollar aus, so sind es nun 200 bis 300 Millionen mehr. Der CEO wies bei dieser Gelegenheit darauf hin, dass die Kosten der Medikamente das Gesundheitswesen weit weniger belasten, als gemeinhin geglaubt werde. Laut einer Umfrage machten Medikamente effektiv 11% der Kosten aus.

Monika Wirth

## **Rückkehr von Brustkrebs erfolgreich verhindert**

### **MEDIZIN**

Um nach einer erfolgreichen Behandlung von Brustkrebs zu verhindern, dass erneut bösartige Geschwüre entstehen, hat sich bewährt, betroffene Frauen mit Tamoxifen vorbeugend zu behandeln. Der Wirkstoff blockiert das Sexualhormon Östrogen, welches seinerseits den Tumor zum Wachsen anregt. Allerdings hat sich gezeigt, dass die Einnahme von Tamoxifen über einen längeren Zeitraum als fünf Jahre keine zusätzliche Wirkung mehr hat oder gar zu Nebenwirkungen führen kann.

Letzte Woche hat nun ein internationales Ärzteteam im «New England Journal of Medicine» online eine Studie veröffentlicht über die zusätzliche präventive Wirkung der Substanz Letrozol. Danach zeigten Frauen nach der Menopause, die nach fünf Jahren Tamoxifeneinnahme anschliessend Letrozol schluckten, ein um 43 Prozent verringertes Risiko für ein erneutes Auftreten von Brustkrebs. Weil die Resultate so klar waren, wurde der Versuch nach zweieinhalb Jahren abgebrochen die Frauen in der Kontrollgruppe sollten ebenfalls von Letrozol profitieren können, das die Bildung von Östrogen im Körper hemmt.

### **«Kein Durchbruch»**

Letrozol wird vom Schweizer Pharmakonzern Novartis unter dem Namen Femara vertrieben. In der Schweiz ist es zur Behandlung von Brustkrebs mit Metastasen zum Beispiel in Leber oder Lunge zugelassen, nicht aber für die Vorbeugung. Als «bedeutend, nicht aber als grossen Durchbruch» wertet der Onkologe Stefan Aebi vom Berner Frauenspital die Studie. Denn noch sei zu wenig bekannt über die Toxizität und die langfristige Wirkung von Letrozol.  
(pim)

## Bessere Brustkrebstherapie

### *Weniger Rückfälle mit Letrozol*

ni. Seit längerem erhalten Frauen mit östrogenabhängigem Brustkrebs (80 Prozent der Tumoren) nach der operativen Krebsentfernung und der Bestrahlung während fünf Jahren Tamoxifen. Studien haben gezeigt, dass dieses Antiöstrogen bei hormonabhängigen Brusttumoren das Risiko eines Rückfalls und von Metastasen um fast die Hälfte reduziert. Nach fünf Jahren muss diese Behandlung aber sistiert werden, weil auch bekannt ist, dass danach vom Tamoxifen mehr Schaden als Nutzen zu erwarten ist. Die Brustkrebstherapie endet deshalb meist fünf Jahre nach Diagnosestellung. Die Patientinnen können danach nur noch hoffen, dass sie weiterhin ohne Rückfall bleiben - ein Wunsch, der sich aber jährlich für 2 bis 4 Prozent der Frauen zerschlägt.

Dieses Fünf-Jahres-Vorgehen könnte sich schon bald ändern. Denn eine internationale Studie hat soeben gezeigt, dass das Medikament Letrozol, das unter dem Markennamen Femara bereits bei metastasierendem Brustkrebs eingesetzt wird, bei Frauen nach der Menopause das tumorfreie Zeitintervall nach der klassischen Behandlung mit Tamoxifen verlängern kann. Als «Aromatase-Hemmer» blockiert Letrozol im Gewebe die Umwandlung von männlichen Sexualhormonen in Östrogen; bei postmenopausalen Frauen reduziert dies den Östrogenblutspiegel um mehr als 95 Prozent. Unter Leitung des kanadischen National Cancer Institute behandelten Paul Gross und Kollegen in Kanada, den USA und Europa über 5000 ehemalige Brustkrebspatientinnen - wobei die Hälfte täglich eine Tablette Letrozol einnahm, die andere Hälfte ein Placebo.

Nach einer durchschnittlich 2,4-jährigen Beobachtungszeit wurde die Studie frühzeitig abgebrochen, weil feststand, dass die Frauen unter Letrozol einen besseren Verlauf hatten als jene unter Placebo. Bei insgesamt 207 Probandinnen waren in dieser Zeit erneut Brustkrebs oder Metastasen diagnostiziert worden - 132 Fälle betrafen die Placebo-Gruppe, 75 Fälle die Letrozol-Gruppe. Dies entspricht einer Reduktion des Rückfallrisikos um 43 Prozent. Wie die Forscher berechneten, hätten Frauen in den ersten vier Jahren nach dem Tamoxifen-Stopp unter Letrozol eine um 6 Prozent bessere Chance, tumorfrei zu bleiben (93 gegenüber 87 Prozent). Doch Letrozol hat seinen Preis: Eine Tablette kostet fast zehn Franken, und das Medikament kann Wallungen, Gelenkentzündungen, Muskelschmerzen sowie Osteoporose verursachen. Insgesamt weiss man aber noch sehr wenig über Langzeitfolgen. Und bereits drängen weitere Aromatase-Hemmer auf den lukrativen Markt - in der Schweiz allein erkranken jährlich rund 8000 Frauen an Brustkrebs.