

## Behandlingsvejledning for Endokrin behandling af Cancer Prostatae

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er et rådgivende udvalg, som udarbejder udkast til behandlingsvejledning og baggrundsnotat for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som herefter træffer beslutning om indholdet af den endelige behandlingsvejledning og baggrundsnotat.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
<b>Udarbejdet af</b>	RADS Fagudvalg for Endokrin Behandling af Cancer Prostatae under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	20. juni 2013	Version: 2.0 Dok.nr.: 124603 Dato: 25.06.2013

Behandlingsvejledningen er baseret på nationale og internationale kliniske retningslinjer.

### Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler inden for sygehussektoren; herunder at definere hvilke lægemidler i hvilke doser, der anses for ækvieffektive. Behandlingsvejledningen angiver forpligtende rammer på klinisk niveau, så lægemiddelanvendelsen på tværs af regionerne ensrettes, kvaliteten i lægemiddelanvendelsen højnes og en mere effektiv ressourceudnyttelse opnås.

Behandlingsvejledningen inkluderer følgende subgrupper:

- Primær endokrin behandling
- Endokrin behandling i forbindelse med strålebehandling
- Endokrin behandling ved recidiv efter kurativ behandling

**Skiftekriterier** (Velbehandlede patienter skal ikke skifte behandling)

- Manglende supression af se-testosteron til kastrationsniveau
- Manglende tolerance overfor indholdsstoffer

### Seponeringskriterier

Behandlingen er ofte livslang, dog tidsbegrænsede behandlingsperioder ved adjuverende behandling i forbindelse med stråleterapi.

### Værdier og præferencer vedr. lægemiddelalternativerne

Til anvendelse, hvori der indgår forsendelse af lægemidlet til anvendelse hos egen læge, kan vælges lægemidler som kan opbevares udenfor køleskab.

### Gyldighed

Denne behandlingsvejledning er gældende fra publiceringstidspunktet.

## Primær Endokrin Behandling

Sygdoms- stadiet			Endokrin terapi alene	Bemærkninger	Antiandrogen	Depot kastration
T	N	M				
T1-2	0	0	Ikke indiceret	Ingen dokumenteret effekt på tid til progression eller på overlevelse. Derimod øget toksicitet.		
T3-4	X/0	0	Endokrin behandling kan tilbydes i form af kastration eller non-steroidt anti-androgen	Forlænger overlevelse.	bicalutamid 150 mg x 1 dgl	GnRH agonist / GnRH antagonist
Any	1	0	Endokrin behandling kan tilbydes i form af kastration eller non-steroidt antiandrogen. Ved påvisning af mikro-metastaser i få regionære lymfeknuder i forbindelse med radikal prosta-tektomi, bør det indgå i overvejelserne at observere patienten med henblik på PSA- recidiv, førend endokrin behandling opstartes.	Forlænger progressionsfri overlevelse og generel overlevelse.	bicalutamid 150 mg x 1 dgl	GnRH agonist / GnRH antagonist
Any	Any	1	Hos asymptomatiske patienter: Kastration.	Med sigte på at udsætte tiden til progression og dermed hindre/ udsætte tidspunktet for alvorlige metastase- relaterede manifestationer.	Anti-flarebehandling: bicalutamid 50 mg x 1 flutamid 250 mg x 3  Ingen antiflare ved behandling med degarelix	GnRH agonist / GnRH antagonist
			Hos symptomatiske patienter: Umiddelbar kastration.	Pallierende, reducerer risikoen for alvorlige komplikationer i form af spinal kompression, knoglesammenfald, ureter obstruktion og ekstraskelitale metastaser. Cave flare ved GnRH-agonist beh.	Anti-flarebehandling: bicalutamid 50 mg x 1 flutamid 250 mg x 3  Ingen antiflare ved behandling med degarelix	GnRH agonist / GnRH antagonist
			Ved truende/ manifest tværslits-læsion: Umiddelbar kastration	Reducerer morbiditeten ved spinalkompression.		GnRH antagonist

Endokrin behandling i forbindelse med strålebehandling						
Sygdomsstadie			Endokrin terapi i kombination med ekstern strålebehandling	Bemærkninger	Antiandrogen	Depot kastration
T	N	M				
T1-T2c	0	0	Ikke indiceret ved D'Amico <b>lav</b> -risikogruppe <sup>*)</sup>			
			Der har indtil videre ikke været enighed om endokrin terapi ved D'Amico <b>intermedier</b> -risikogruppe <sup>*)</sup>	Der er nylig evidens for moderat gunstig effekt af endokrin behandling i denne gruppe. National konsensus afventes.		
			Ved D'Amico <b>høj</b> -risikogruppe <sup>*)</sup> (cT2c og/eller Gleason score > 7 og/eller PSA > 20) anbefales ca. 3 års neoadjuverende + konkomittant + adjuverende endokrin behandling	Signifikant overlevelsesgevinst ved kombinationsbeh. vs. ekstern strålebehandling alene. Der findes ingen <i>head to head</i> sammenligning mellem kastrationsbehandling og anti-androgen behandling. Der er mest evidens for GnRH-agonister, men overlevelsesgevinsten ved anti-androgen behandling i kombination med ekstern strålebehandling <b>synes</b> at være af samme størrelsesorden, som ved kastrationsbehandling.	bicalutamid 150 mg x 1 dgl	GnRH agonist / GnRH antagonist
≥T3	0	0	Disse patienter tilhører D'Amico <b>høj</b> -risikogruppen <sup>*)</sup> (og anbefales ca. 3 års neoadjuverende + konkomittant + adjuverende endokrin behandling	Fagudvalget er enige om, at alle GnRH-agonisters virkningsmekanisme er ens. Effekten ved anvendelse af GnRH-agonister som adjuverende behandling ved stråleterapi, anses således også at være ens, selvom det ikke er evidensmæssigt dokumenteret for alle GnRH-agonister, og selvom kun Zoladex, goserelin, Pamorelin og triptorelin af relevante GnRH agonister har modtaget registrering til denne sub-indikation i henhold til produktresuméet.		

## Endokrin behandling ved recidiv efter kurativ behandling

Primær behandling	Endokrin terapi ved recidiv efter kurativ behandling	Bemærkninger	Antiandrogen	Depot kastration
Radikal prostatektomi Dissemineret sygdom	Ved mistanke om dissemineret sygdom uden påviselige knoglemetastaser kan endokrin behandling i form af anti-androgen opstartes.	Forlænger progressionsfri overlevelse. Ved Gleason score > 7 og PSADT < 12 mdr., synes der at være gevinst i form af længere progressionsfri overlevelse ved opstart af endokrin behandling inden PSA når værdier på 5-10.	bicalutamid 150 mg x 1	
	Ved knoglemetastaser anbefales umiddelbar kastrations-behandling.	Jf. primær behandling af M+ sygdom	Anti-flare beh: bicalutamid 50 mg x 1 flutamid 250 mg x 3 Ingen antiflare ved behandling med degarelix	GnRH agonist / GnRH antagonist
Radikal prostatektomi Lokalt recidiv	Endokrin behandling i forbindelse med salvage strålebehandling anbefales indtil videre ikke rutinemæssigt.	Et stort randomiseret studie (RTOG9601) har dog vist bedre biokemisk recidivfri og metastasefri overlevelse ved samtidig 24 mdrs non-steroid anti-androgen behandling.		
Strålebehandling Dissemineret sygdom	Ved mistanke om dissemineret sygdom uden påviselige knoglemetastaser efter intenderet kurativ strålebehandling kan endokrin behandling i form af anti-androgen opstartes.	Forlænger progressionsfri overlevelse. Det er vanskeligt at give præcise retningslinjer for opstartstidspunkt, men kort PSADT taler for tidlig opstart af endokrin behandling.	bicalutamid 150 mg x 1	
	Ved knoglemetastaser anbefales umiddelbar kastrations-behandling.	Jfr. primær behandling af M+ sygdom.	Anti-flarebeh: bicalutamid 50 mg x 1 flutamid 250 mg x 3 Ingen antiflare ved behandling med degarelix	GnRH agonist / GnRH antagonist

## Ligeværdige medicinske kastrationsbehandlinger.

Depotvarighed beror på et individuelt skøn og aftales individuelt med den enkelte patient.

<b>Endokrin kastration med 3 måneders GnRH agonist depotbehandling</b>		
ATC	Generisk substans	Dosis
L02AE03	goserelin	10,8 mg
L02AE04	triptorelin	11,25 mg
L02AE02	leuprorelin, høj dosis	22,5 mg

<b>Endokrin kastration med 6 måneders GnRH agonist depotbehandling</b>		
ATC	Generisk substans	Dosis
L02AE04	triptorelin	22,5 mg
L02AE02	leuprorelin, høj dosis	45 mg

<b>Endokrin kastration med 12 måneders GnRH agonist depotbehandling</b>		
ATC	Generisk substans	Dosis
H01CA03	histrelin	50 mg

<b>Endokrin kastration, specielt ved truende eller manifest tværsnitlæsion, med 1 måneds GnRH antagonist depotbehandling</b>		
ATC	Generisk substans	Dosis
L02BX02	degarelix initial dosis	120 mg x 2
	degarelix til fortsat månedlig behandling	80 mg

### Antiandrogen behandling

<b>Daglig antiandrogen monoterapi som alternativ til kastrationsbehandling med GnRH agonist eller GnRH antagonist</b>			
(Ved progression eller knoglemetastaser tilbydes patienten kirurgisk eller medicinsk kastration).			
ATC	Generisk substans	Dosis	Til
L02BB03	bicalutamid	150 mg	Patienter med begrænset tumorbyrde (M0 og M1) og hvor bevarelse af seksualfunktionen er væsentlig.

<b>Daglig antiandrogen behandling som antitilfældebehandling ved behandling med GnRH agonist</b>			
ATC	Generisk substans	Dosis	Specielt til
L02BB03	Bicalutamid	50 mg x 1	Patienter som har intolerans overfor Flutamid, bl.a. diarré.
L02BB01	Flutamid	250 mg x 3	Patienter som har intolerans overfor Bicalutamid, bl.a. gynækomasti og bryst smerter.

<b>Estimeret fordeling af endokrin behandling af prostatacancer (ca. 10.500 behandlingsår)</b>					
Antiandrogen	GnRH agonist, 3 mdr. depot	GnRH agonist, 6 mdr. depot	GnRH agonist, 12 mdr. depot	GnRH antagonist, 1 mdr. depot	Antitilfældebehandling med antiandrogen i kombination med GnRH agonist
Ca 25 %	< 45 %	> 25 %	< 5 %	< 5 %	< 10 %

## Medicinske kastrationsbehandlinger som kan fortsætte hos patienter i veletableret behandling

(anbefales ikke til nye eller skiftepatienter)

ATC	Generisk substans	Navn	Behandlingslængde	Dosis
L02AE02	leuprorelin, mellem dosis	Procren	3 mdr.	11,25 mg
L02AE02	leuprorelin, mellem dosis	Procren	6 mdr.	30 mg
L02AE02	leuprorelin, lav dosis	Leuprorelin "Sandoz"	3 mdr.	5 mg

## Endokrin behandling som anvendes til indikationer der ligger uden for behandlingsvejledningen

Endokrin kastration med 1 måneds GnRH agonist depotbehandling		
ATC	Generisk substans	Dosis
L02AE02	leuprorelin, lav dosis	3,6 mg
L02AE02	leuprorelin, mellem dosis	3,75 mg
L02AE02	leuprorelin, høj dosis	7,5 mg
L02AE03	goserelin	3,6 mg
L02AE04	triptorelin	3,75 mg

### Særlige forhold

Endokrin behandling anbefales ikke forud for radikal prostatektomi eller diagnostisk lymfeknude-staging.

Ved opstart af kastrationsbehandling med GnRH agonist ved metastatisk sygdom, bør samtidig non-steroidt anti-androgen gives i 2-4 uger, opstartet senest på dagen, hvor første dosis GnRH agonist gives.

Referencer: Fontana D et al. Three-month formulation of goserelin acetate (Zoladex 10.8 mg depot) in advanced prostate cancer: results from an Italian open multicenter trial. *Urol Int* 2003; 70: 316-320. Sartor O et al. An eight month clinical study of LA-2575 30.0 mg: a new 4-month, subcutaneous delivery system for leuprolide acetate in the treatment of prostate cancer. *Urology* 2003; 62: 319-323. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant?. *Urology* 2001;2 Suppl 1 :5-9.

Hos svært symptomatiske patienter med dissemineret sygdom, ex. truende eller manifest tværnsnitssyndrom eller truende obstruktion af øvre urinveje, er behandling med GnRH agonist kontraindiceret. Behandling med **GnRH antagonist eller kirurgisk kastration anbefales** med henblik på rapid reduktion af se-testosteron.

*) D'Amico risikogrupper	Klinisk (cT)-stadium	Gleason score	PSA
Lav-risiko	< T2b	<7	<10
Intermedier-risiko	T2b	7	10 - 20
Høj-risiko	> T2b	>7	>20

Bemærkning: Ved lav-risiko cancer, skal alle tre kriterier være opfyldt. Ved intermedier- og højrisiko-cancer skal blot et kriterium være opfyldt for at patienter placeres i den pågældende kategori.

## **Prioritering af GnRH-agonister og GnRH-antagonister til brug for behandlingsvejledningen**

Fagudvalget for endokrin behandling af Cancer Prostatæ har valgt at basere sin anbefaling af disse lægemidler på evnen til at sænke se-testosteron koncentrationen under 50 ng/dl (kastrationsniveau) svarende til European Association of Urology's og Dansk Urologisk Selskabs anbefalinger. Dette kan dokumenteres ved publiceret dokumentation eller underliggende studierapport. Ud fra denne forudsætning vurderes lægemidlerne effektmæssigt som værende ligeværdige.

Der kan være individuelle patientmæssige eller bivirkningsmæssige præferencer, som prioriterer et lægemiddel frem for et andet.

Endvidere lægges der for GnRH-antagonister vægt på hurtigheden af indtræffelse af kastrationsniveauet som relevant for patienter med truende eller manifest tværnsnitssyndrom.

## **Efterlevelsesmål**

**Kirurgisk kastration bør foretrækkes og medicinsk behandling bør derfor kun anvendes, når kirurgisk kastration ikke anses som en relevant mulighed.**

Alle andre patienter i henhold til foranstående inddelingsskema bør tilbydes endokrin behandling.

Alle nye patienter til medicinsk kastration behandles efter 1. linje.

Skiftepatienter som ikke tåler 1. linje bør tilbydes efterfølgende linjer (< 10%).

Lægemidlernes indbyrdes placering er afhængig af resultaterne af det efterfølgende Amgros udbud.

Som 1. linje, 1. valg eller 1. linje, 2. valg skal indgå et depotlægemiddel som kan opbevares udenfor køleskab.

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p><b>Ulla Geertsen, formand</b>, ledende overlæge, udpeget af Dansk Medicinsk Selskab</p> <p><b>Torben Dørflinger</b>, ledende overlæge, udpeget af Region Nordjylland</p> <p><b>Claus Dahl</b>, ledende overlæge, udpeget af Region Sjælland</p> <p><b>Michael Borre</b>, overlæge, professor, udpeget af Region Midtjylland</p> <p><b>Henrik Jakobsen</b>, overlæge, udpeget af Region Hovedstaden</p> <p><b>Niels Svølgård</b>, overlæge, udpeget af Region Syddanmark</p> <p><b>Annette Nørkær Pedersen</b>, farmaceut, udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p><b>Jens Peter Kampmann</b>, dr. med., udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p><b>Peter Meidahl Petersen</b>, overlæge, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Onkologi</p> <p><b>Peter Iversen</b>, professor, overlæge dr. med, inviteret af formanden.</p>
-----------------------------------	---

**Ændringslog:**

<b>Version:</b>	<b>Dato:</b>	<b>Ændring:</b>
1.0	Maj 2011	
2.0	Juni 2013	2. vurdering