

Baggrundsnotat for adjuverende endokrin terapi af postmenopausale patienter med brystkræft

Målgruppe	Behandler af omhandlende patientgruppe
Udarbejdet af	RADS Fagudvalg for terapiområdet aromatasehæmmer (antiøstrogener) til medicinsk behandling af mammae cancer
Faglig ansvarlig	Overlæge Claus Kamby, Formand, udpeget af Dansk Medicinsk Selskab/Dansk Selskab for Klinisk Onkologi Overlæge Lars Stenbygaard, udpeget af Region Nordjylland Ledende overlæge Peter Michael Vestlev, udpeget af Region Sjælland Overlæge, dr. Med., Jørn Andersen, udpeget af Region Midtjylland Overlæge, ph.d, Bent Ejlersen, udpeget af Region Hovedstaden Professor, Overlæge, Marianne Ewertz, udpeget af Region Syddanmark Farmaceut, Philip Højrizi, udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse Speciallæge, dr. Med., FFPM, Nina Bjarnason, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi Professor, overlæge, dr. Med., Henning Mouridsen, udpeget af Danish Breast Cancer Group Ledende overlæge, Jens Peter Garne, udpeget af Dansk MammaKirurgisk Selskab
Godkendt af RADS	12. maj 2011

Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter følgende lægemiddelgrupper (ATC koder):

Aromatasehæmmere:

L02BG03 Anastrozol

L02BG04 Letrozol

L02BG04 Exemestan

Patientgrundlag

Baseret på DBCG's register vurderes, at der årligt er 1.600 nye patienter som opfylder kriterierne for at blive tilbudt antihormonel behandling med aromatasehæmmer i fem år.

Effekt, bivirkninger, interaktioner og evt. kontraindikationer

Hos postmenopausale kvinder med østrogen receptor positiv sygdom, reducerer fem års behandling med antiøstrogeneret tamoxifen risiko for tilbagefald med 40 % sammenlignet med placebo. Fem års behandling med en aromatasehæmmer reducerer risiko med yderligere 10% (hazard ratio 0,90) sammenlignet med tamoxifen. Aromatasehæmmere bør anvendes initialt og ikke sekventielt (efter tamoxifen).

Lægemidlernes effekt, bivirkninger og interaktioner samt andre relevante parametre.

Kun to aromatasehæmmere, anastrozol og letrozol, er anvendt initialt i sammenligning med tamoxifen. Letrozol er signifikant mere potent end anastrozol hvad angår suppression af aromataseaktivitet og dermed suppression af cirkulerende og intratumoral østrogen. Om dette også betyder at letrozol giver større risikoreduktion og/eller bivirkninger afventer resultatet af et pågående randomiseret forsøg (FACE), som sammenligner letrozol med anastrozol hos postmenopausale patienter med node-positiv, receptor-positiv sygdom.

Der foreligger imidlertid betydelig evidens fra direkte og indirekte sammenligninger for, at den højere potens er relateret til en større effekt. Således har direkte sammenligninger ved 2. linie behandling vist, at letrozol (aromatasehæmning på ca. 99 %) er signifikant mere effektivt end aminoglutetamid (hæmning ca. 90 %) i alle endpoints, samt at letrozol er signifikant mere effektivt end anastrozol (hæmning ca. 97 %), hvad angår responsrate (men dog ikke i det primære endpoint tid til progression). Ved 1. linie behandling af metastaserende sygdom er letrozol signifikant mere effektiv end tamoxifen (responsrate, tid til progression), mens effekten af anastrozol og tamoxifen er sammenlignelige. Tilsvarende er der ved neoadjuverende behandling fundet signifikant højere responsrate ved behandling med letrozol sammenlignet med tamoxifen, mens responsraten er ens med anastrozol og tamoxifen. Endelig er der ved adjuverende behandling med både anastrozol og letrozol fundet en signifikant forlængelse af sygdomsfrie overlevelse sammenlignet med tamoxifen. Med anastrozol er der først sent (efter median 100 måneder) set en signifikant reduktion af risikoen for fjernmetastaser og ingen effekt på overlevelsen, mens der med letrozol er fundet en tidlig reduktion af risikoen for fjernmetastaser samt en stærk tendens til en reduktion af dødeligheden.

Hvad angår bivirkninger afventes resultatet af FACE studiet, men ifølge indirekte sammenligninger synes der ikke at være kvantitative eller kvalitative forskelle mellem de to aromatasehæmmere.

Patientsikkerhed og praktiske forhold, herunder compliance

De foreliggende data viser, at aromatasehæmmere generelt tåles godt. Hvad angår akutte bivirkninger medfører behandling med aromatasehæmmere, i forhold til tamoxifen, noget mindre hyppighed af hedeure, men større hyppighed af artralgi. Hvad angår de organrelaterede bivirkninger medfører behandlingen, i overensstemmelse med virkningsmekanismen, øget risiko for osteoporose og frakturer. Internationalt anbefales daglig tilskud af kalcium og D vitamin. Kendt symptomatisk osteoporose kan dog betragtes som en relativ kontraindikation for behandling for aromatasehæmmere, med mindre der samtidigt påbegyndes behandling med bisphosphonat. Risikoen for tromboemboli er signifikant højere ved behandling med tamoxifen. Tidligere tromboemboliske tilfælde betragtes derfor som en relativ kontraindikation for behandling med tamoxifen. Risikoen for hypercholesterolemi og kardiotoxicitet øges ikke af behandlingen med aromatasehæmmere.

Lægemiddelstyrelsen anerkender behandling med aromatasehæmmere som en risikofaktor, der berettiger til enkelttilskud, ved behandling med lægemidler mod osteoporose diagnosticeret med DEXA skanning. Udredning, behandling og kontrol er samlet i Dansk Knoglemedicinsk Selskabs vejledning til udredning og behandling af osteoporose. Behandling og kontrol varetages af egen læge i henhold til almindelige retningslinier for forebyggelse og behandling af osteoporose. Således tilrådes alle patienter knoglevenlig livsstil og behandling med kalcium og D-vitamin. Antiresorptiv behandling og kontroller foregår i henhold til selskabets rekommandationer.

Diskussion/konklusion

- Antihormonel behandling bør tilbydes alle postmenopausale patienter med nydiagnosticeret, operabel og østrogenreceptor positiv brystkræft når mindst et af de følgende kriterier er opfyldt:
 - Lymfeknudemetastaser
 - Tumorstørrelse > 10 mm
 - Ugunstig histologi eller grad Dvs. duktalt grad 2-3 eller lobulært grad 3
 - HER2 positiv dvs. HER2 overekspression (IHC 3+) eller HER2 amplifikation.
 - TOP2A1 abnorm dvs. TOP2A deletion eller amplifikation
- Når der er indikation for behandling med aromatasehæmmer anbefales letrozol 2,5 mg dagligt i fem år
 - Ny henviste patienter der skal i behandling med aromatasehæmmer tilbydes letrozol (evt. generisk valg)
 - Hos nuværende patienter der er i behandling med en anden aromatasehæmmer skal fremover sættes i behandling med letrozol, medmindre lægelige forhold taler imod dette
 - Hos Patienter, der er i behandling med aromatasehæmmer, og hvor præparatskift skønnes at give anledning til patientmæssige problemer (compliance), kan det efter et konkret lægeligt skøn vælges at fortsætte med uændret præparat
- Ved kontraindikation mod aromatasehæmmere anbefales tamoxifen 20 mg dagligt i fem år
- Hvis der alene gives antihormonel behandling påbegyndes denne snarest muligt efter operationen
- Hvis der også gives kemoterapi påbegyndes den antihormonel behandling tre uger efter afslutningen
- Antihormonel behandling gives samtidig med strålebehandling og trastuzumab.

Efterlevelsesmål

Behandlingen ophører i tilfælde af recidiv eller senest efter fem år. 90% af patienterne bør tilbydes behandling med letrozol iht. denne vejledning

Økonomiske overvejelser.

Andre afledte omkostninger end den direkte lægemiddeludgift: DEXA skanning.

Referencer

DBCg's guidelines 1. april 2010.

<http://www.dbcg.dk/PDF%20Filer/Retningslinier%202010%20Kap%206%20010410.pdf>