

Behandlingsvejledning inkl. lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC

Medicinrådet har godkendt lægemiddelrekommandationen den 9. november 2017.

Medicinrådet har ikke taget stilling til det kliniske grundlag udarbejdet af RADS, men alene godkendt, at lægemiddelrekommandationen er udarbejdet på baggrund af en behandlingsvejledning, som tidligere er godkendt af RADS.

Rekommandationer udarbejdet på baggrund af RADS-behandlingsvejledninger viser en prioritering baseret alene på lægemiddelpris og ikke totalomkostninger.

”Fagudvalgets sammensætning” benævner det RADS-fagudvalg, som udarbejdede den behandlingsvejledning, der danner grundlag for lægemiddelrekommandationen. Fagudvalget har ikke været inddraget i Medicinrådets opdatering af lægemiddelrekommandationen.

Gældende fra	1. april 2018	Dok.nr: 15544 Version: 2.5 Offentliggjort: Februar 2018
---------------------	----------------------	---

Ændringslog

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	2013.11.12	RADS vejledning publiceret.
2.0	2015.11	Ny vurdering, med ny opsætning i f t version 1. Algoritme opdateret i henhold til ny registrering og dokumentation, således at enzalutamid er et muligt 1. valg. Endvidere er 2. og 3. linje tilsvarende tilpasset. Radium 223 er medtaget i behandlingsvejledningen.
2.1	2015.12	Præciseret anvendelsen af Radium-223, herunder at Radium-223 ikke kan anvendes til patienter som har viscerale metastaser (side 3 samt anbefalingerne P ₂ og P ₄ side 2).
2.2	2016.01	Rækkefølge af Xtandi og Zytiga angivet som en konsekvens af udbud.
2.3	2016.11	Rækkefølge af Xtandi og Zytiga ændret som en konsekvens af udbud.
2.4	2017.11	Dosering for abirateron er ændret fra tablet 250 mg 4 x 1 dagligt til tablet 500 mg 2 x 1 dagligt (s. 6). Ændringen skyldes, at den markedsførte styrke af abirateron ændres fra 250 mg til 500 mg.
2.5	2017.11	Rekommandation opdateret pga. nyt udbud af cabazitaxel (Jevtana). Udbuddet har ikke ændret på rækkefølgen på lægemidlerne. Anbefalingen vedr. registrering i DAPROCA database er fjernet.

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og

behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlings-områder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter
Udarbejdet af	Fagudvalget for medicinsk behandling af mCRPC under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin

Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, der anses for ligestillede.

Konklusion vedr. lægemidlerne i rækkefølge som en konsekvens af udbud

P₁: Patienter med performance status 0-1, asymptomatisk / mild symptomatisk, uden viscerale metastaser	
Anvend som 1. linje, 1. valg til min. 80 % af populationen	• Xtandi [®] Δ
Anvend som 1. linje, 2. valg til max. 20 % af populationen	• Zytiga [®] Δ
Anvend som 2. linje til min. 80 % af populationen	• Docetaxel
Anvend som 3. linje og efterfølgende linje til min. 80 % af populationen	• Jevtana [®] eller • Radium 223 #
Overvej som 3. linje og efterfølgende linje til max. 20 % af populationen	Se specielle forudsætninger nedenfor § Den ikke tidligere anvendte af • Xtandi [®] Δ eller • Zytiga [®] Δ

P₂: Patienter med performance status 0-1, asymptomatisk / mild symptomatisk, med viscerale metastaser	
Anvend som 1. linje til min. 80 % af populationen	• Xtandi [®] Δ
Anvend som 2. linje til min. 80 % af populationen	• Docetaxel
Anvend som 3. og efterfølgende linje til min. 80 % af populationen	• Jevtana [®]
Overvej som 3. linje og efterfølgende linje til max. 20 % af populationen	Se specielle forudsætninger nedenfor § • Zytiga [®] Δ

P₃: Patienter med performance status 0-1, symptomatisk, uden viscerale metastaser	
P₅: Patienter med performance status 0-1 og med < 12 måneders respons på ADT	
Anvend som 1. linje til min. 80 % af populationen	• Docetaxel
Anvend som 2. linje til min. 80 % af populationen	• Jevtana [®]

Anvend som 3. linje og efterfølgende linje	Se specielle forudsætninger nedenfor § <ul style="list-style-type: none"> • Xtandi[®]Δ, • Zytiga[®]Δ eller • Radium 223 #
---	--

P₄: Patienter med performance status 0-1, symptomatisk, med viscerale metastaser	
Anvend som 1. linje til min. 80 % af populationen	• Docetaxel
Anvend som 2. linje til min. 80 % af populationen	• Jevtana [®]
Anvend som 3. linje og efterfølgende linje	Se specielle forudsætninger nedenfor § <ul style="list-style-type: none"> • Xtandi[®]Δ eller • Zytiga[®]Δ

P₆: Patienter med performance status ≥ 2, asymptomatisk / mildt symptomatisk	
Anvend som 1. linje til populationen	Behandles efter behov med antiandrogener og / eller prednisolon
Anvend ikke	<ul style="list-style-type: none"> ○ Docetaxel ○ Jevtana[®] ○ Xtandi[®] ○ Zytiga[®] ○ Radium 223 #

P₇: Patienter med performance status ≥ 2, symptomatiske knoglemetastaser	
Anvend som 1. linje til populationen	• Radium 223 #
Anvend ikke	<ul style="list-style-type: none"> ○ Docetaxel ○ Jevtana[®] ○ Xtandi[®] ○ Zytiga[®]

<p>Δ Xtandi[®], enzalutamid; primært til patienter uden neurologiske udfaldssymptomer, herunder kramper. Zytiga[®], abirateron; primært til patienter uden kardiovaskulære symptomer og som kan tolerere supplerende behandling med prednisolon.</p>

<p>§ Som udgangspunkt anbefaler rådet ikke sekventiel brug af Zytiga, abirateron og Xtandi, enzalutamid i standardbehandling. Under specielle forudsætninger vil det dog være muligt at anvende disse lægemidler i en selekteret population.</p> <p>De specielle forudsætninger er</p> <ul style="list-style-type: none"> • Performancestatus < 2 • Patienten er vurderet i MDT - konference • Anvendelsen skal foregå protokolleret med halvårlig rapportering til RADS • Obligatorisk registrering i DAPROCA database • Patienten skal indgå i et monitoreringsprogram som følger PSA hver 2.-4. uge. Ved progression skal der seponeres umiddelbart

Radium 223 kan indgå på alle stadier af mCRPC ved symptomgivende knoglemetastaser, hos patienter som ikke samtidigt har viscerale metastaser.

Kriterier for igangsætning af behandling

Alle mCRPC patienter i performance < 2 med biokemisk (PSA), klinisk eller radiologisk progression efter standard hormonbehandling kan vurderes med henblik på behandling, medmindre denne er kontraindiceret på grund af komorbiditet.

Monitorering af effekten

Baseline før opstart af behandling for mCRPC

- **Billeddiagnostik**
 - Knogleskintigrafi (+/- SPECT/CT) til knoglemetastaser (kan også udføres med eller erstattes af NaF PET eller axial DW-MRI).
 - CT med kontrast af thorax og abdomen til påvisning af lymfeknuder og viscerale metastaser.
- **Biokemi**
 - PSA
 - Alkalisk fosfatase
 - LDH
- **Klinik**
 - Performance status

Opfølgning under terapi (inkl. hyppighed af kontrol)

- **Billeddiagnostik**
 - Hver 2.-4. måned eller ved klinisk eller biokemisk tegn på progression (PCWG2 kriterier) [26]
- **Biokemi**
 - PSA dag 0 og efter 4 uger til vurdering af effekt ved anvendelse af abirateron* eller enzalutamid*, uanset hvor i patientens sygdomsforløb lægemidlet anvendes [23](se i øvrigt punkt 15)
 - Ved anden 1. linjebehandling måles PSA hver 4. uge de første 3 måneder, dernæst efter hver 3. serie.
 - Ved efterfølgende behandlingslinjer måles PSA hver 4. uge.
 - Andre biomarkører til monitorering af effekt er alkalisk fosfatase og LDH.
- **Klinik**
 - Performance status og symptomer hver 3. -12. uge afhængig af sygdomsbyrde og forløb.
 - Bivirkninger, se punkt 7.1

- Ved enhver mistanke om manglende behandlingseffekt intensiveres monitorering*

PSA kan dog ikke alene anvendes til afgørelse af, om pt. skal fortsætte med behandlingen. PCWG2 guidelines angiver, at der ved PSA stigning samtidig skal være enten klinisk eller radiologisk progression (CT-scanning eller knoglescintigrafi).

Ved enhver mistanke om manglende behandlingseffekt anbefales intensivering af monitorering.

Effekten på PSA ved behandling med docetaxel og cabazitaxel indtræder over længere tid, hvorfor samme hurtige påvirkning af PSA ikke kan forventes for disse kemoterapeutika. Man kan se stigning af PSA inden for 12 uger pga. flare fænomen.

* Den primære effekt af enzalutamid og abirateron kan vurderes ved måling af PSA hver 2. uge i op til 8 uger.

I den kliniske hverdag (lav evidens) ses ofte tre forskellige scenarier (2-6 uger) [27], [28]:

1. Hurtig PSA- fald fra baseline, hvor PSA forbliver lavt
2. Mindre PSA- fald med hurtig efterfølgende stigning
3. Hurtigt PSA fald med efterfølgende langsom stigning

I sidst nævnte gruppe stiger PSA langsomt mod baseline uden radiologisk eller klinisk progression. Patienten har det klinisk godt og skal fortsætte med behandlingen.

Tiden mellem PSA progression og radiologisk progression (tumor progression) er henholdsvis 5.4 måneder og 8.5 måneder i COU-302 og PREVAIL [15][18]

Selvom PSA ikke er et surrogat endepunkt for OS, kan måling af PSA-værdier tidligt i forløbet af behandling med abirateron og enzalutamid give et indtryk af behandlingseffekten.

Definition af progression

- **Billeddiagnostik**

- **Knogler**

- Knoglescintigrafi: 2 nye verificerede læsioner (PCWG2 kriterier) [26]

- **Lymfeknuder og bløddele**

- RECIST ud fra CT/MR skanning

- **Biokemi**

- PSA stigning i henhold til. PCWG2 kriterier [26]
 - Alkalisk fosfatase stigning

- **Klinik**

- Forværring i performance status
 - Tumorrelateret symptom-progression

Kriterier for skift af behandling

- Billeddiagnostisk progression +/- PSA progression

- Klinisk progression +/- PSA progression
- Intolerable bivirkninger +/- PSA progression

Kriterier for seponering af behandling

- Billeddiagnostisk eller klinisk progression
- Intolerable bivirkninger
- Komorbiditet
- Patientønske

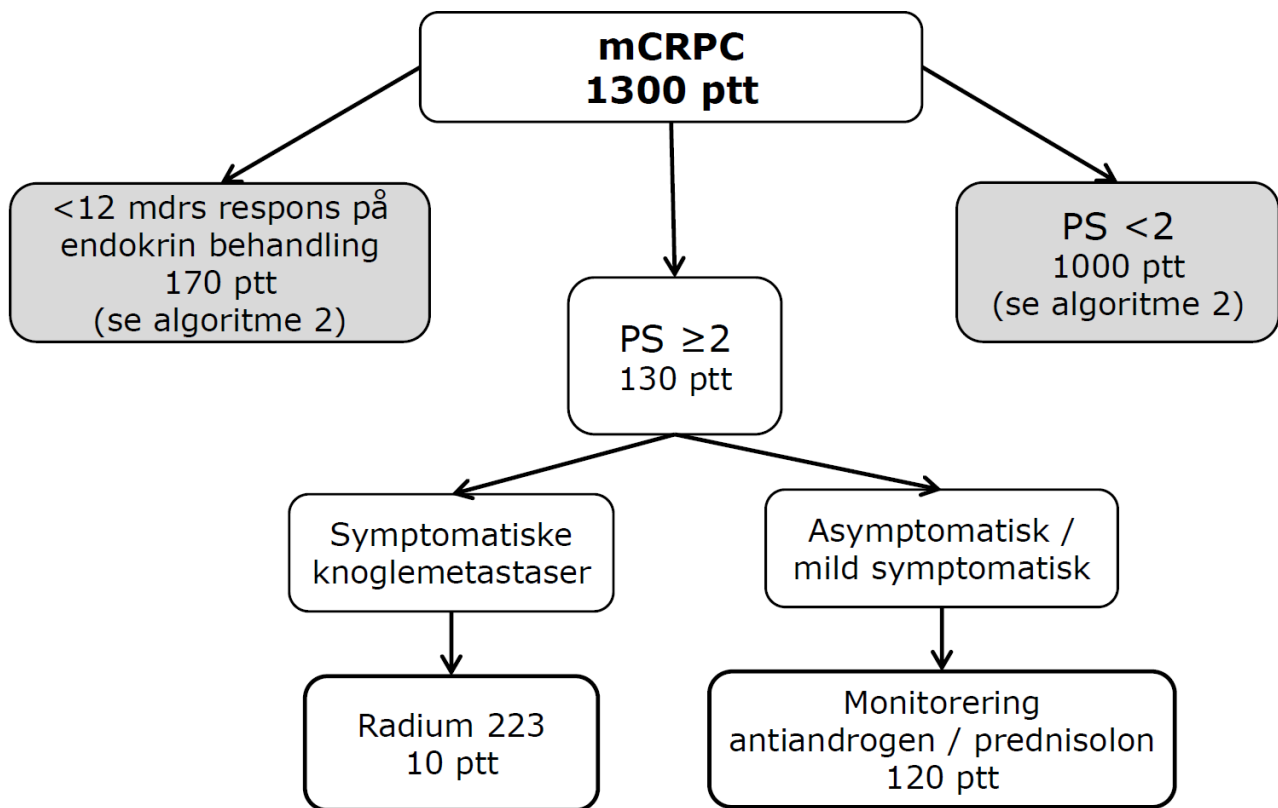
Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Dosering er fast, uanset hvor i sygdomsudviklingen patienten behandles

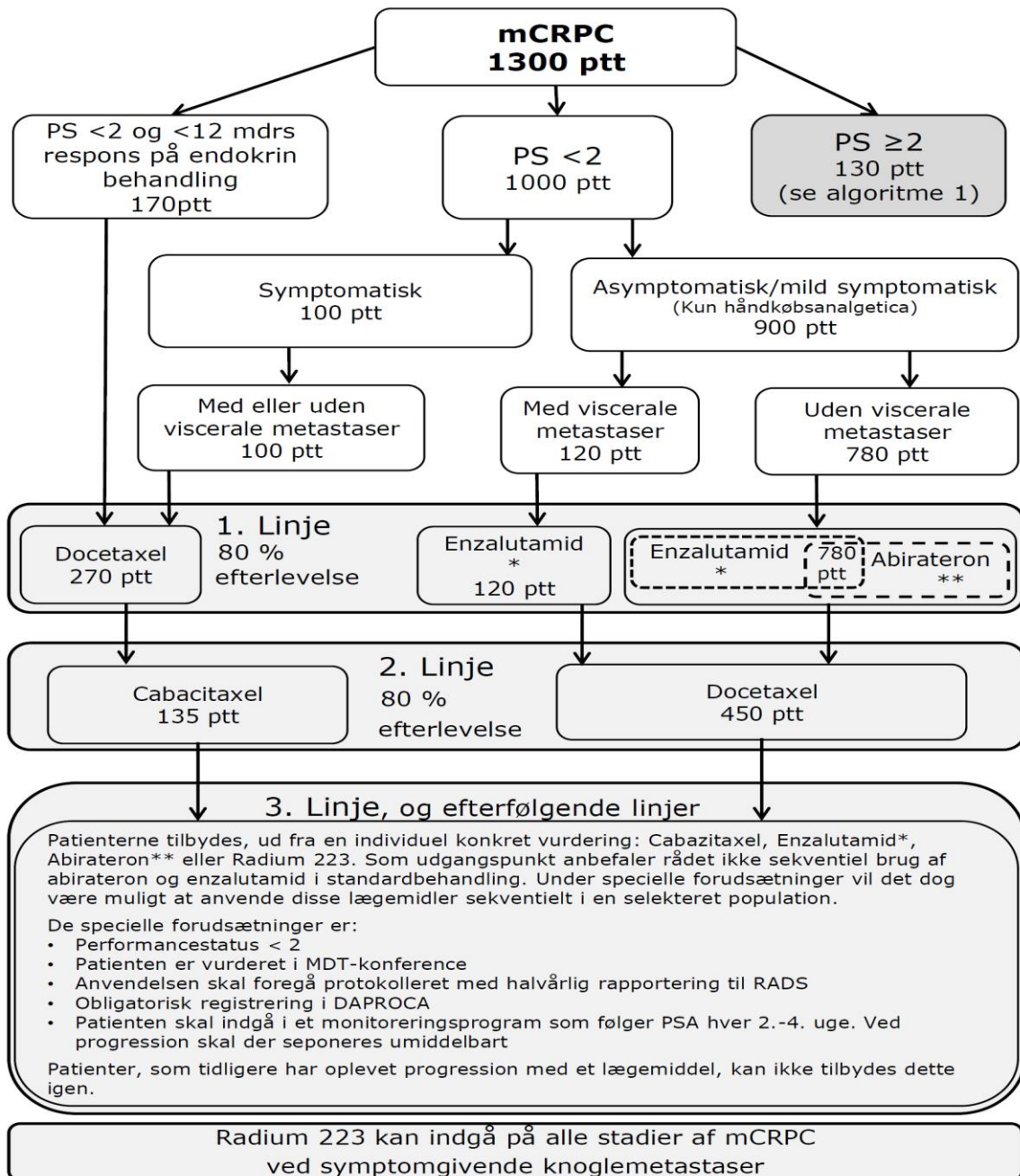
Lægemiddel	Dosis
Enzalutamid	Kapsel 40 mg 4 X 1 dagligt til progression
Abirateron	Tablet 500 mg 2 X 1 dagligt til progression
Docetaxel	Infusion 75 mg/m ² * hver 21 dag, sædvanligvis under 10 cykli
Cabazitaxel	Infusion 25 mg /m ² * hver 21 dag, sædvanligvis under 10 cykli
Radium-223	Infusion af 50 kBq / kg hver 28 dag i maksimalt 6 gange

* Fagudvalget vurderer, at det gennemsnitlige overfladeareal er 2 m².

Algoritme 1



Algoritme 2



* Enzalutamid; primært til patienter uden neurologiske udfaldssymptomer, herunder kramper.
 ** Abirateron; primært til patienter uden kardiovaskulære symptomer, som kan tolerere supplerende behandling med prednisolon.

Tallene er incidentstal for hvor mange patienter der starter på behandling på det enkelte trin indenfor 1 år. Der er på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig viden til at bedømme behandlingstiden ud over 1. linje behandling. En samlet gennemsnitlig levetid efter start på behandling forventes at være < 4 år.

Estimatet beror på et skøn ud fra forventning om 80% efterlevelse af behandlingsvejledningen.

I den endelige lægemiddelrekommandation angives lægemidlerne i vurderingsrækkefølge med den billigste behandling først.

<p>Fagudvalgets sammensætning</p>	<p>Inge Mejholm, formand, overlæge, Dansk Selskab for Klinisk Onkologi og Organisationen af Lægevidenskabelige Selskaber Mette Moe Kempel, overlæge, Region Nordjylland Niels Harving, overlæge, Region Nordjylland Lise Bentzen, overlæge, professor, ph.d., Region Midtjylland Michael Borre, overlæge, professor dr.med., ph.d. Region Midtjylland Niels Svolgaard, overlæge, Region Syddanmark Steinbjørn Hansen, overlæge ph.d., Region Syddanmark Claus Dahl, ledende overlæge, Region Sjælland Niels Holländer, overlæge, Region Sjælland Gedske Daugaard, professor, overlæge dr.med, Region Hovedstaden Henrik Jakobsen, overlæge, Region Hovedstaden Lars Jelstrup Petersen, overlæge, professor dr.med., Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin. Jens Peter Kampmann, overlæge dr.med. Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi Anette Nørkær Pedersen, afdelingsleder, farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse Ahmed Zedan, faglig sekretær, udpeget af formanden.</p>
--	--