

## Behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC

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 behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

|                      |  |   |
|----------------------|--|---|
| <b>Målgruppe</b>     | Relevante afdelinger<br>Lægemiddelkomitéer<br>Sygehusapoteker<br>Andre relevante interessenter |   |
| <b>Udarbejdet af</b> | Fagudvalget for [som i indstillingen] under<br>Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin      |   |
| <b>Gældende fra</b>  | <b>1. marts 2016</b>   | Version: 229080<br>Dok.nr: 2.2<br>Offentliggjort: Januar 2016 |

### 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.

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

| <b>P<sub>2</sub>: Patienter med performance status 0-1, asymptomatisk / mild symptomatisk, med viscerale metastaser</b> |   |
|---|---|
| Anvend som 1. linje til min. 80 % af populationen   | • Xtandi <sup>®</sup> Δ   |
| Anvend som 2. linje til min. 80 % af populationen   | • Docetaxel   |
| Anvend som 3. og efterflg. linje til min. 80 % af populationen  | • Jevtana <sup>®</sup>  |
| Overvej som 3. linje og efterflg. linje til max. 20 % af populationen   | Se specielle forudsætninger nedenfor §<br>• Zytiga <sup>®</sup> Δ |

| <b>P<sub>3</sub>: Patienter med performance status 0-1, symptomatisk, uden viscerale metastaser</b> |   |
|---|---|
| <b>P<sub>5</sub>: Patienter med performance status 0-1 og med &lt; 12 måneders respons på ADT</b>   |   |
| Anvend som 1. linje til min. 80 % af populationen   | • Docetaxel   |
| Anvend som 2. linje til min. 80 % af populationen   | • Jevtana <sup>®</sup>  |
| Anvend som 3. linje og efterflg. linje  | Se specielle forudsætninger nedenfor §<br>• Zytiga <sup>®</sup> Δ,<br>• Xtandi <sup>®</sup> Δ eller<br>• Radium 223 # |

| <b>P<sub>4</sub>: Patienter med performance status 0-1, symptomatisk, med viscerale metastaser</b> |  |
|--|--|
| Anvend som 1. linje til min. 80 % af populationen  | • Docetaxel  |
| Anvend som 2. linje til min. 80 % af populationen  | • Jevtana <sup>®</sup>   |
| Anvend som 3. linje og efterflg. linje   | Se specielle forudsætninger nedenfor §<br>• Zytiga <sup>®</sup> Δ eller<br>• Xtandi <sup>®</sup> Δ |

| <b>P<sub>6</sub>: Patienter med performance status ≥ 2, asymptomatisk / mildt symptomatisk</b> |   |
|--|---|
| Anvend som 1. linje til populationen   | Behandles efter behov med antiandrogener og / eller prednisolon   |
| Anvend ikke  | ○ Docetaxel<br>○ Jevtana <sup>®</sup><br>○ Xtandi <sup>®</sup><br>○ Zytiga <sup>®</sup><br>○ Radium 223 # |

| <b>P<sub>7</sub>: Patienter med performance status ≥ 2, symptomatiske knoglemetastaser</b> |   |
|--|---|
| Anvend som 1. linje til populationen   | • Radium 223 #  |
| Anvend ikke  | ○ Docetaxel<br>○ Jevtana <sup>®</sup><br>○ Xtandi <sup>®</sup><br>○ Zytiga <sup>®</sup> |

**▲** 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.

**§** 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.

**De specielle forudsætninger er:**

- 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.

### **Registrering i DAPROCA database**

Følgende relevante parametre bør registreres i DAPROCA's database i forbindelse med de regelmæssige kontroller, med henblik på opsamling af viden om sekventiel behandling i praksis.

- Patient ID
- Dato for initiering
- Lægemiddel
  - Abirateron
  - Enzalutamid
- Behandlingslinje (1, 2, 3)
- Performance status (0, 1, 2)
- PSA værdi
- Effekt (biokemisk/klinisk/billeddiagnostisk)
- Progression (biokemisk/klinisk/billeddiagnostisk)
- Dato seponering

### **Definition af progression**

- **Billeddiagnostik**
  - **Knogler**  
Knogleskintigrafi: 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

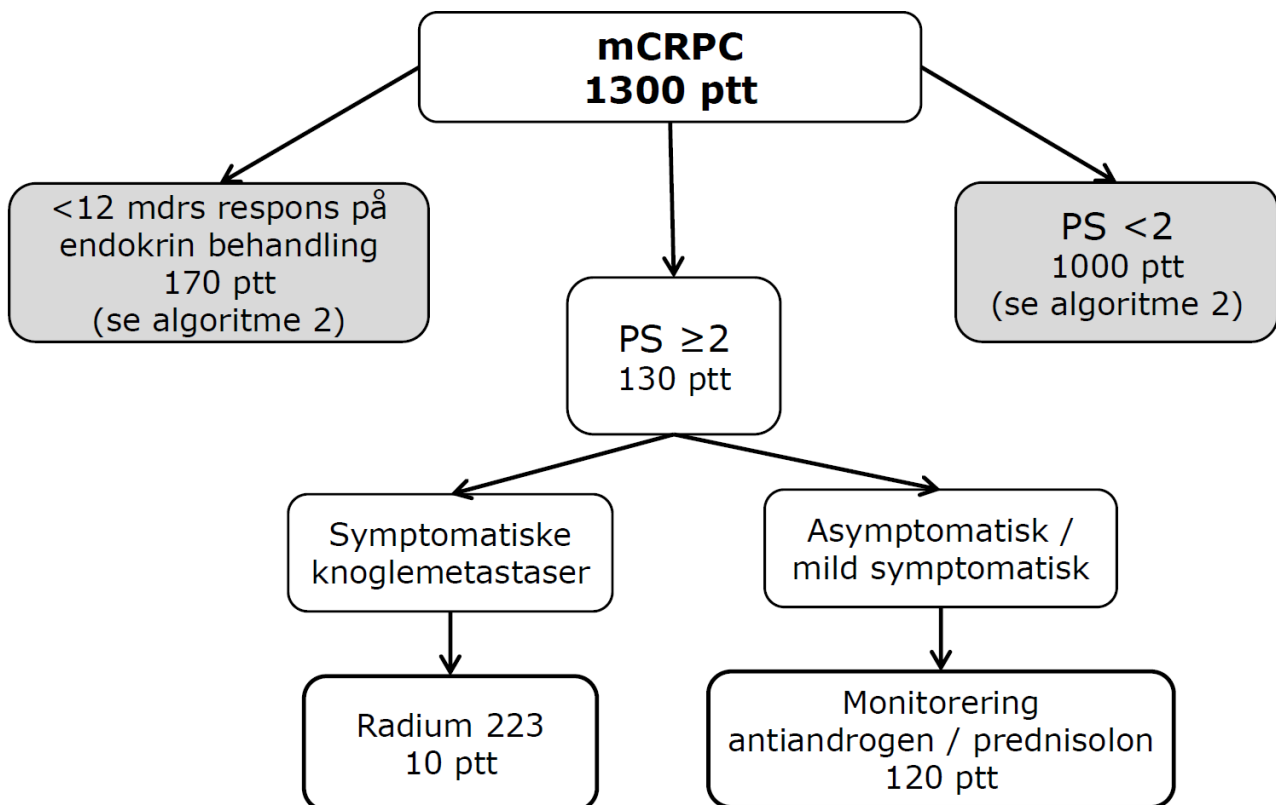
## Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Dosering er fast, uanset hvor i sygdomsudviklingen patienten behandles.

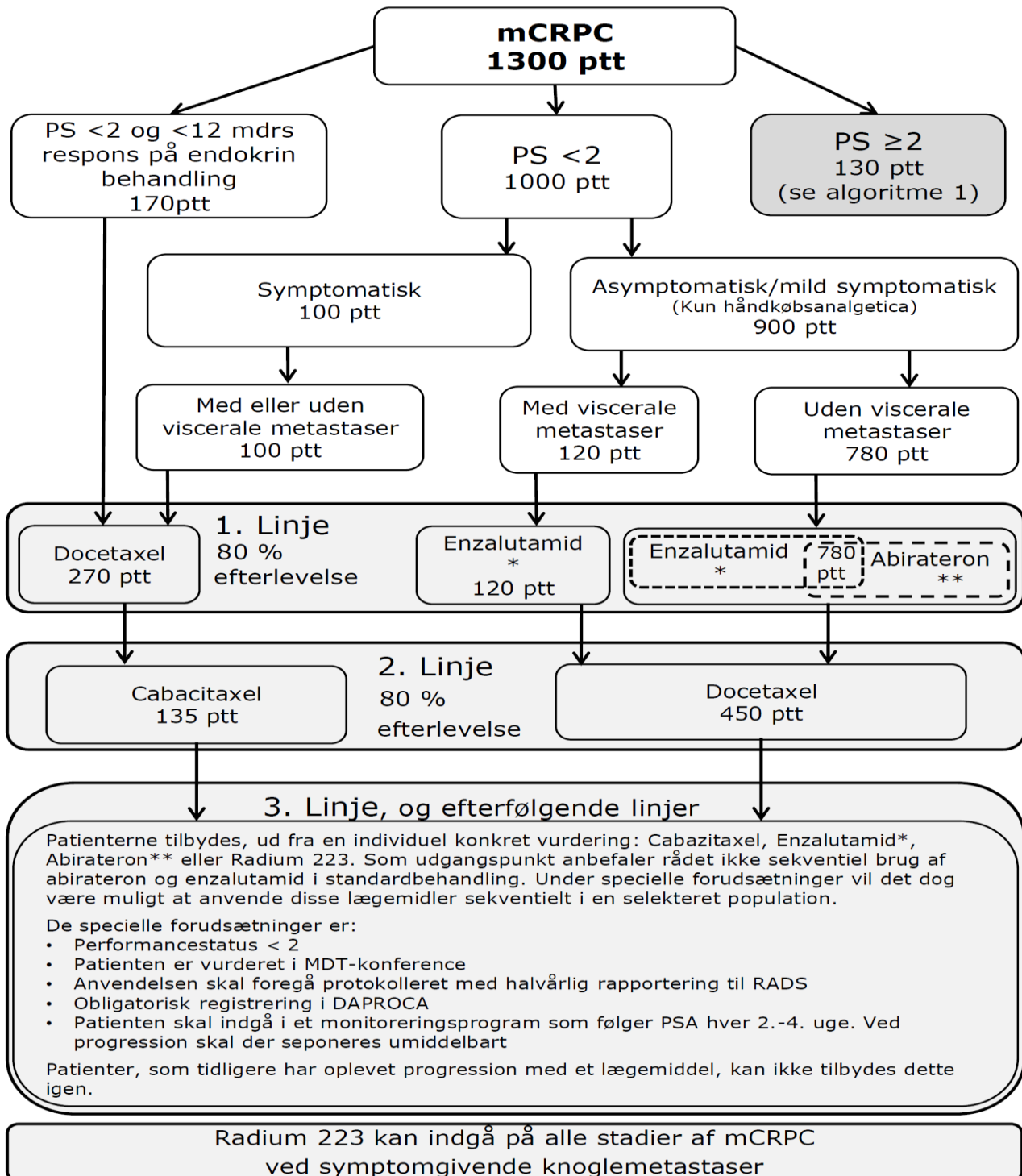
| Lægemiddel  | Dosis   |
|-------------|---|
| Enzalutamid | Kapsel 40 mg 4 X 1 dagligt til progression                                |
| Abirateron  | Tablet 250 mg 4 X 1 dagligt til progression                               |
| Docetaxel   | Infusion 75 mg/m <sup>2</sup> * hver 21 dag, sædvanligvis under 10 cykli  |
| Cabazitaxel | Infusion 25 mg /m <sup>2</sup> * 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 m<sup>2</sup>.

### Algoritme 1



## Algoritme 2



3. Linje, og efterfølgende linjer

Patienterne tilbydes, ud fra en individuel konkret vurdering: Cabazitaxel, Enzalutamid\*, Abirateron\*\* eller Radium 223. Som udgangspunkt anbefaler rådet ikke sekventiel brug af abirateron og enzalutamid i standardbehandling. Under specielle forudsætninger vil det dog være muligt at anvende disse lægemidler sekventielt i en selekteret population.

De specielle forudsætninger er:

- Performancestatus < 2
- Patienten er vurderet i MDT-konference
- Anvendelsen skal foregå protokolleret med halvårlig rapportering til RADS
- Obligatorisk registrering i DAPROCA
- Patienten skal indgå i et monitoreringsprogram som følger PSA hver 2.-4. uge. Ved progression skal der seponeres umiddelbart

Patienter, som tidligere har oplevet progression med et lægemiddel, kan ikke tilbydes dette igen.

Radium 223 kan indgå på alle stadier af mCRPC ved symptomgivende knoglemetastaser

\* 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 incidenstal 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.



## Fagudvalgets sammensætning

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

## 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.<br>Algoritme opdateret i henhold til ny registrering og dokumentation,<br>således at enzalutamid er et muligt 1. valg. Endvidere er 2. og 3. linje<br>tilsvarende tilpasset.<br>Radium 223 er medtaget i behandlingsvejledningen. |
| 2.1      | 2015.12    | Præciseret anvendelsen af Radium-223, herunder at Radium-223 ikke<br>kan anvendes til patienter som har viscerale metastaser (side 3 samt<br>anbefalingerne P <sub>2</sub> og P <sub>4</sub> side 2).   |
| 2.2      |            | Rækkefølge af Xtandi og Zytiga angivet som en konsekvens af udbud.  |