

Behandlingsvejledning for medicinsk behandling af akromegali forårsaget af hypofysetumor

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.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for medicinsk behandling af akromegali forårsaget af hypofysetumor under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Gældende fra	Oktober 2016	Version: 263599 Dok.nr: 2.0 Offentliggjort: oktober 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

1. linje

	Patienter med vedvarende forhøjet IGF-1- og GH-niveauer efter transsphenoidal operation samt patienter for hvem operation ikke er en mulighed eller ikke ønskes
Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen (Stærk anbefaling for)	lanreotid ATG s.c. octreotid LAR i.m.
Overvej (Svag anbefaling for)	
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	bromocriptin cabergolin
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

2. linje

	Patienter med utilstrækkeligt respons ved behandling med lanreotid eller octreotid
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	pegvisomant i tillæg til eksisterende behandling med lanreotid eller octreotid
Overvej (Svag anbefaling for)	pegvisomant som monoterapi
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	pasireotid
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

	Patienter med uacceptable bivirkninger ved behandling med lanreotid eller octreotid
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	pegvisomant som monoterapi
Overvej (Svag anbefaling for)	
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

3. linje

	Patienter med utilstrækkeligt respons ved 2. linje behandling eller intolerable bivirkninger til pegvisomant
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	pasireotid
Overvej (Svag anbefaling for)	
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

Kriterier for igangsætning af behandling

Følgende patientgrupper skal behandles medicinsk med langtidsvirkende lanreotid eller octreotid:

- Ikke-optimalt behandlet efter neurokirurgi
- Tumor ikke kirurgisk tilgængelig
- Kontraindikation for neurokirurgi
- Patienten ønsker ikke neurokirurgisk behandling

Monitorering af effekten

Monitorering af effekt

- Patienter betragtes som optimalt behandlet ved(24,35)
- Normalisering af IGF-1 (< 2SD ud fra køns- og alderskorrigeret normalområde) og
- GH nadir under OGTT < 0,4 µg/l eller basal GH < 1 µg/l

Ved diskordant respons anlægges et individuelt skøn (36). Under pegvisomantbehandling vurderes udelukkende IGF-1.

Steady state for SSA indtræder efter ca. 4 måneder, hvorfor dosisjusteringer tidligst kan finde sted efter 4 måneder på en given dosis. Der stiles imod behandlingsmålene, og dosis justeres trinvist med henblik herpå. For octreotid LAR justeres i trin á 10 mg, for lanreotid ATG justeres i trin á 30 mg. Langtidsvirkende somatostatinanaloger administreres hver 28. dag.

Steady state for pegvisomant indtræder efter ca. 15-30 dage, hvorfor dosisjusteringer tidligst kan finde sted efter ca. 1 måned på en given dosis. I praksis dosisjusteres efter 2-3 måneders behandling. Dosis justeres i trin á 5 mg.

Reducering af dosis overvejes ved:

- Bivirkninger
- Normalisering af biokemi

Øgning af dosis overvejes ved:

- Uopnået behandlingsmål

Monitorering af bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger (kvalme, diarre, flatulens) ses hos op til 50 % i de første dage af behandling med lanreotid og octreotid. Bivirkningerne er dosisafhængige og aftager sædvanligvis i løbet af 1-2 uger(37). Smerter og noduli ved injektionsstedet ses hyppigt ved både lanreotid og octreotid(27).

SSA øger risikoen for galdesten og det anbefales at der udføres ultralydsundersøgelse ved behandlingsstart og herefter med 6-12 måneders interval. Tilstedeværelse af galdesten er ikke en kontraindikation for SSA behandling.

Leverfunktionen skal monitoreres ved behandling med både SSA og pegvisomant. I surveillancestudiet sås leverpåvirkning (ASAT/ALAT > x 3 ULN) hos 2,5 % ved behandling med pegvisomant(38). Leversvigt blev ikke observeret. Leverpåvirkningen ved pegvisomantbehandling er dosisafhængig og oftest asymptomatisk og forbigående. Patienter i kombinationsbehandling synes at have en større risiko for forbigående leverpåvirkning (33). Herudover synes bivirkningsfrekvensen at være uafhængig af om pegvisomant anvendes som monoterapi eller i kombination med SSA(30).

Ved pasireotidbehandling skal blodsukker vurderes ugentligt de første 2-3 måneder af behandlingen, herefter mindre intensivt såfremt der er normal glukosemetabolisme.

Kriterier for skift af behandling

Skift fra et lægemiddel til et andet bør overvejes i følgende situationer:

Fra et SSA til et andet SSA:

- Lokale indstiksgener

Fra SSA til kombinationsbehandling med SSA og pegvisomant:

- Uopnået behandlingsmål efter dosisjustering af SSA

Fra SSA til pegvisomant i monoterapi:

- Intolerable bivirkninger til SSA eller ingen effekt af SSA

Fra: kombinationsbehandling med pegvisomant og lanreotid eller octreotid til pasireotid:

- Uopnået behandlingsmål efter dosisjustering af både lanreotid/octreotid og pegvisomant
- Intolerable bivirkninger til pegvisomant

Kriterier for seponering af behandling

- Intolerable bivirkninger til SSA
- Intolerable bivirkninger til GH-receptorantagonist

Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

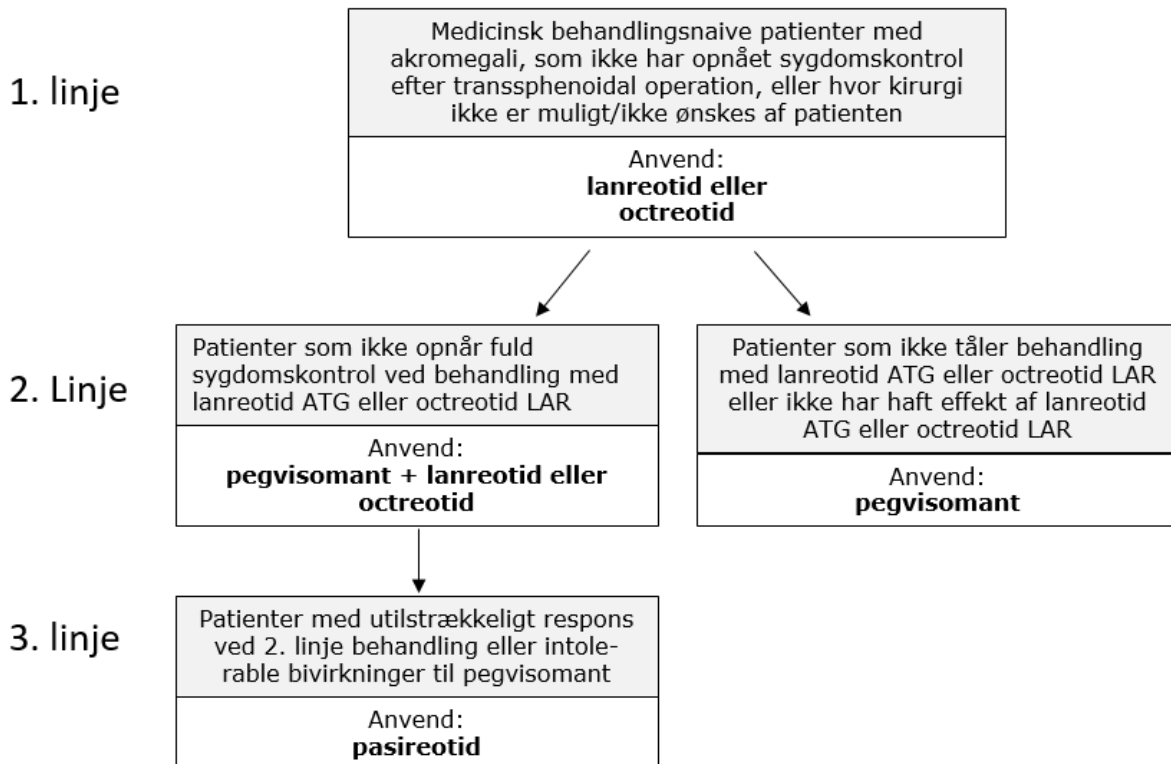
Langtidsvirkende somatostatinanaloger administreres hver 28. dag. For lanreotid ATG er der mulighed for at forlænge dosisintervallet op til 56 dage, men denne mulighed benyttes sjældent. Opjusteringer af dosis finder sted på baggrund af mangelfuld effekt, og nedjusteringer finder sted efter længerevarende opnåelse af behandlingsmålet. I det første behandlingsår er kun førstnævnte reelt sandsynligt. Steady state indtræder efter ca. 4 måneder, hvorfor dosisjusteringer tidligst kan finde sted efter 4 måneder på en given dosis.

Grundlaget for sammenligningen af prisen på de to lægemidler er den forventede vedligeholdelsesdosis, dvs. den dosis som er tilstrækkelig for at patienten forbliver inden for behandlingsmålet. RADS estimerer at cirka 15 % af patienterne vil kunne nå behandlingsmålet med den laveste dosis af lanreotid ATG (60 mg) eller octreotid LAR (10 mg), mens 20 % vil blive optitreret til en højere dosis for at nå behandlingsmålet (hhv. 90 mg lanreotid ATG og 20 mg octreotid LAR). De resterende 65 % vil have behov for den maksimale dosis af lanreotid ATG (120 mg) eller octreotid LAR (30 mg) (for en del af disse patienter vil behandlingen blive suppleret med pegvisomant for at nå behandlingsmålet). Når den samlede pris for hvert lægemiddel skal beregnes, vægtes laveste dosis dermed med 15 %, mellemste dosis med 20 % og højeste dosis med 65 %.

Vedligeholdelsesdosis	Forventet andel patienter
Lanreotid ATG 60 mg	15 %
Octreotid LAR 10 mg	
Lanreotid ATG 90 mg	20 %
Octreotid LAR 20 mg	
Lanreotid ATG 120 mg	65 %
Octreotid LAR 30 mg	

Algoritme

Følgende algoritme illustrerer de anbefalede behandlingsmuligheder.



Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Mikkel Andreassen, Ph.d., overlæge, Formand Dansk Endokrinologisk Selskab – LVS</p> <p>Eigil Husted Nielsen, Ph.d., læge Region Nordjylland</p> <p>Per Løgstrup Poulsen, dr. Med., Ph.d., lektor, overlæge Region Midtjylland</p> <p>Henning Friis Juhl, dr. med, overlæge, funktionschef Region Syddanmark</p> <p>Tommy Lyager Storm, Specialeansvarlig overlæge Region Sjælland</p> <p>Åse Krogh Rasmussen, dr. med, overlæge, klinikchef Region Hovedstaden</p> <p>Annette Friberg, farmaceut, områdechef, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Torben Laursen, dr.med., Ph.d., lektor, overlæge Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p>
----------------------------	--

Ændringslog

Version	Dato	Ændring
2.0		Lægemidlerne bromocriptin, cabergolin og pasireotid er indført i behandlingsvejledningen. Der er i den forbindelse sket ændringer i anbefalingerne for samtlige behandlingslinjer.