

Behandlingsvejledning for forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med knoglemetastaser ved solide tumorer

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.

Målgruppe	Afdelinger som behandler patienter med knoglemetastaser Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	RADS Fagudvalg for forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med knoglemetastaser ved solide tumorer	
Godkendt af RADS	24. januar 2013	Version: 1.1 Dok. nr.: 122435 Dato: 2013.05.21

Behandlingsvejledningen er udarbejdet på basis af Baggrundsnotatet for terapiområdet. Baggrundsnotatet med referencer, samt denne behandlingsvejledning kan downloades fra Danske Regioners hjemmeside, www.regioner.dk.

Behandlingsvejledningen baseres på nationale retningslinjer udarbejdet af Dansk Bryst Cancer Gruppe (DBCG) - revideret 1. januar 2011, Dansk Prostata Cancer Gruppe (DAPROCA) revideret 1. januar 2012 og er i overensstemmelse med de amerikanske guidelines (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) inden for området - revideret 22. februar 2011, foruden en aktuell metaanalyse udført til formålet.

Formål

Formålet med behandlingsvejledningen er at tilvejebringe national konsensus om medicinsk behandling til forebyggelse af skeletrelaterede hændelser (Skeletal Related Events, SRE) hos patienter med knoglemetastaser ved solide tumorer.

Målgruppen

Patienter med solide tumorer (myelomer ikke medtaget) og knoglemetastaser. Med udgangspunkt i de tilgængelige data, som primært har fokuseret på bryst-, blærehalskirtel- og lungekræft, er der udarbejdet anbefalinger for disse sygdomme. For patienter med andre maligne tumorer foreligger utilstrækkelige data for egentlige anbefalinger, hvorfor sådanne ikke er udfærdiget. For sådanne patienter med knoglemetastaser kan behandlingstiltag til forebyggelse af SRE overvejes.

Lægemidlerne (administrationsvej): Knogle-AntiResorptiva (KnAR)

<u>M05BA</u>	<u>Bisfosfonater</u>
M05BA02	Clodronsyre (p.o.)
M05BA03	Pamidronsyre (i.v.)
M05BA06	Ibandronsyre (i.v. og p.o.)
M05BA08	Zoledronsyre (i.v.)

M05BX Andre lægemidler der påvirker knogleresorption
M05BX04 Denosumab (s.c.)

Definitioner

SRE er defineret som en skeletrelaterede hændelse hos en patient med verificeret knoglemetastase. Definition af det sammensatte effektmål "forebyggelse af SRE" er reduktion af en af følgende hændelser:

1. Smertescore
2. Patologiske frakturer
3. Tværsnitssyndrom
4. Malign hypercalcæmi
5. Behov for stråleterapi mod knoglerne
6. Behov for ortopædkirurgisk intervention

Behandlingskriterier

Patienter med verificerede knoglemetastaser, grundlæggende god almentilstand (performance status (PS) 2 eller bedre) og med en forventet restlevetid på mere end 3 måneder bør tilbydes behandling med KnAR.

Før start af behandling med KnAR vurderes tandstatus ved behandlende læge og ved behov henvises til tandlæge med henblik på eventuel sanering af tandstatus (behandling af infektion, tandekstraktion mv.).

Under behandling bør patienterne følges med måling af s-kreatinin samt S-ioniseret calcium. Alle patienter bør suppleres med calcium- og D-vitamintilskud, medmindre hypercalcæmi forekommer.

Behandlingsmål

Målet med behandlingen er at udskyde tid til og/eller nedsætte risikoen for udvikling af en SRE.

Patientsikkerhed

Det vurderes, at der ikke er patientsikkerhedsmæssige (fx dispenseringsform el. lign.) grunde til at vælge et lægemiddel frem for et andet.

Behandlingsskema

Ligeværdighed imellem lægemidlerne er vurderet med hensyn til effekt og bivirkninger samt patientsikkerhed.

Præparatvalget er en afvejning af flere individuelle forhold:

Administrationsform	p.o.	i.v.(15 min)	i.v. (90 min)	s.c.
Pt. i peroral antineoplastisk behandling	ibandronsyre* clodronsyre*	zoledronsyre ibandronsyre*	pamidronsyre*	denosumab
Pt. i parenteral antineoplastisk behandling Pt. med dyspeptiske gener Pt. som ikke kan faste		zoledronsyre ibandronsyre*	pamidronsyre*	denosumab

*Lægemiddel er kun til anvendelse hos patienter med knoglemetastaser i forbindelse med brystkræft, sat i relation til behandlingsvejledningens terapiområde.

Bivirkninger

Kvalme, opkastning og diarre ses ved peroral administration af bisfosfonater uafhængigt af præparatvalg og doseringshyppighed hos 1-10 % af patienterne. Der er oftest tale om milde symptomer.

Nyretoksicitet er set ved intravenøs administration af alle bisfosfonater.

Bisfosfonater udskilles uændret i urinen. Risikofaktorer for nyretoksicitet er hurtig infusionshastighed og høj dosis (høj peak koncentration). Rigeligt væskeindtag nedsætter risikoen.

Oralt administreret bisfosfonat til patienter med clearance >30 ml/min er sædvanligvis sikkert. Reduktion af dosis af i.v. administreret bisfosfonat bør overvejes ved moderat nedsat nyrefunktion (clearance 30-60 ml/min).

Ved stærkt nedsat nyrefunktion (clearance < 30 ml/min) gælder særlige forholdsregler, og intravenøs administration af bisfosfonat kan ikke anbefales. Ingen studier vedr. brug af bisfosfonater ved clearance < 15 ml/min. Hos patienter med blærehalskirtelkræft bør forsigtighed ved nedsat nyrefunktion i særlig grad iagttages. Modsat bisfosfonater udskilles denosumab ikke renalt, og dosisreduktion ved nyreinsufficiens er ikke nødvendig.

Erfaringen med denosumabbehandling af dialysepatienter og patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (clearance < 30 ml/min) er dog begrænset, men da denosumab i sig selv er uden påvist risiko for nyrefunktionsnedsættelse, kan et skift til denosumab overvejes hos patienter med stærkt nedsat nyrefunktion. Særlig forsigtighed omkring risikoen for nedsat nyrefunktion skal iagttages hos patienter med kastrationsresistent, metastaserende blærehalskirtelkræft. Muligheden for førstevalg af denosumab til disse patienter skal derfor påpeges.

Bivirkninger fælles for denosumab og i.v. administrerede bisfosfonater til kræftpatienter er kæbeosteonekrose (osteonecrosis of the jaw (ONJ)) og hypocalcæmi.

Risikoen for ONJ er ens for begge præparatgrupper. 60-80 % af tilfældene opstod efter tand- eller kæbekirurgiske behandlinger eller hos patienter med ringe mundhygiejne. Gennemsnitlig behandlingsvarighed før udvikling af ONJ var 9-14 måneder. Risikofaktorer er bl.a. i.v. administration (bisfosfonater), langvarig behandling, samtidig indtag af kortikosteroider, periodontal sygdom, kæbekirurgiske procedurer, dårlig mundhygiejne, underliggende

cancersygdom, kemoterapi og infektioner. Risikoen kan reduceres ved god mundhygiejne og forebyggende tandlægebesøg.

Risikoen for hypocalcæmi er lidt højere for denosumab end for bisfosfonater. Hypocalcæmi kan opstå når som helst i behandlingen. Eksisterende hypocalcæmi skal være korrigeret inden iværksættelse af behandling. Hvis der forekommer hypocalcæmi, kan der være behov for yderligere tilskud af calcium. Dog er patienter med svært nedsat nyrefunktion særligt følsomme for udvikling af hypocalcæmi, og det anbefales at monitorere calciumniveauerne hos disse patienter. Alle patienter bør suppleres med calcium- og D-vitamintilskud, medmindre hypercalcæmi forekommer.

Seponeringskriterier/pause

Behandlingen anbefales givet i minimum 2 år evt. 'livslangt', indtil patientens almentilstand er så dårlig, at fortsat behandling ikke giver mening, herunder uacceptable bivirkninger. Anbefalingen hviler på formodningen om, at en vedvarende KnAR-behandling er gavnlig for at reducere og forsinke morbiditet i forbindelse med udvikling af SRE i hele behandlingsforløbet, også ved progression i grundsygdommen.

Skifte-kriterier

I tilfælde af compliance-problemer eller dyspeptiske gener kan peroral behandling ændres til parenteral behandling. Ved svært påvirket nyrefunktion (< 5 % af patienterne) bør bisfosfonat seponeres og erstattes af denosumab.

Ved metastaserende sygdom gennemgår de fleste patienter en individuelt tilpasset række af behandlinger. Behandlingsskift i den antineoplastiske behandling kan derfor også influere på skift i KnAR-behandling.

Patienter, der skal gennemgå (elektiv) tand-/kæbekirurgi, anbefales at pausere behandlingen med KnAR 3 måneder før indgrebet, og til såret efterfølgende er lægt. Patienter, der udvikler kæbenekrose (< 2 % af patienterne), bør ophøre med KnAR, indtil nekrosen er helet op, og det må overvejes om behandlingen overhovedet kan genoptages.

Efterlevelsesmål pr. sygdom

Brystkræft

Det skønnes, at der diagnosticeres 700-800 nye patienter med knoglemetastaserende brystkræft årligt. Den gennemsnitlige levetid for disse patienter er i størrelsesordenen 2-4 år. Prævalensen af patienter med knoglemetastaser er således 2.500 patienter. Patienterne anbefales som minimum behandlet med KnAR i ca. 2 år, hvorefter man kan tage stilling til evt. videre terapi.

Der er ikke kendskab til hvor mange patienter, der aktuelt opfylder kriterierne for behandling med KnAR.

Fagudvalget skønner, at hovedparten af patienter med nydiagnosticerede knoglemetastaser sættes i behandling med KnAR, og at 80 % af alle prævalente tilfælde får KnAR.

Blærehalskirtelkræft

Der diagnosticeres årligt ca. 1.000 nye patienter med knoglemetastaserende blærehalskirtelkræft. Den gennemsnitlige levetid for disse patienter er i størrelsesordenen 3 år. Prævalensen af patienter med knoglemetastaser er således ca. 3.000 patienter. Det anbefales,

at patienterne med kastrations-resistent knoglemetastaserende blærehalskirtelkræft behandles med KnAR i det meste af deres restlevetid.

Der er ikke kendskab til hvor mange patienter, der aktuelt opfylder kriterierne for behandling med KnAR.

Fagudvalget skønner, at hovedparten af patienter med nydiagnosticerede knoglemetastaser sættes i behandling med KnAR, og at 80 % af alle prævalente tilfælde forventes at få KnAR.

Lungekræft

Det skønnes, at der diagnosticeres ca. 2.000 nye patienter med knoglemetastaserende lungekræft årligt. Den gennemsnitlige levetid for disse patienter er mindre end 1 år.

Det forventede antal patienter, som skal tilbydes behandling med KnAR er 1.000, idet en del af patienterne ikke vil komme i behandling, fordi de ikke opfylder de opstillede betingelser.

Samlet efterlevelsesmål

Samlet skønnes det årlige behandlingsbehov med KnAR at være til stede hos 2.800 nye patienter.

Rekommandation

Det er nødvendigt, at man i den kliniske dagligdag har mulighed for behandling med bisfosfonat både oralt og intravenøst samt denosumab.

Hvilke af de mulige lægemidler og konkrete produkter, der rekommanderes, vil bero på de rammekontrakter, der indgås på grundlag af Amgros' udbud.

Faglig ansvarlig	<p>Søren Cold, Formand og overlæge, ph.d. indstillet af Organisationen af Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi</p> <p>Pia Eiken, Overlæge, ph.d. indstillet af formanden for at supplere fagudvalget, Dansk Knoglemedicinsk Selskab</p> <p>Claus Kamby, Overlæge, dr.med. indstillet af Region Hovedstaden</p> <p>Erik Hugger Jacobsen, Overlæge indstillet af Region Syddanmark</p> <p>Niels Christian Langkilde, Overlæge, dr.med. indstillet af formanden for at supplere fagudvalget, Dansk Urologisk Cancer Gruppe</p> <p>Sven Tyge Langkjer, Overlæge, ph.d. indstillet af Region Midtjylland</p> <p>Torben Laursen, Overlæge, lektor, dr. med, ph.d. indstillet af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Anders Mellegaard, Overlæge indstillet af formanden for at supplere fagudvalget, Dansk Lunge Cancer Gruppe</p> <p>Svend Saalbach Ottesen, Overlæge, ph.d. indstillet af Dansk Multidisciplinær Cancer Gruppe for Palliativ Indsats</p> <p>Anita Gorm Pedersen, Farmaceut indstillet af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Lars Eric Stenbygaard, Overlæge indstillet af Region Nordjylland</p> <p>Peter Michael Vestlev, Overlæge, MPP, CBA indstillet af Region Sjælland</p>
-------------------------	--

Version	Dato	Ændring:
1.1	Maj 2013	Præcisering på side 5: I henhold til anvendte referencer er det præciseret at der er tale om behandling med Knogle-AntiResorptiva (KnAR) ved kastrations-resistent knoglemetastaserende blærehalskirtelkræft.