

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

Dette notat vedlægges som dokumentation for behandlingsvejledningen.

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 Lægemedelkomitéer 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.: 122434 Dato: 2013.05.21

Formål

Formålet med behandlingsvejledning 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 bør behandlingstiltag til forebyggelse af SRE overvejes.

De tre ovennævnte kræfttyper gennemgås separat med hensyn til effekt; mens bivirkninger behandles i et samlet afsnit.

Lægemedlerne (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.)

<u>M05BX</u>	<u>Andre lægemidler der påvirker knogleresorption</u>
M05BX04	Denosumab (s.c.)

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

Definitioner

SRE er defineret som en skeletrelateret 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

Metode

RADS Fagudvalg arbejder efter GRADE-metoden (1-4), som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.regioner.dk). GRADE metoden anvendes for at facilitere valget imellem lægemidlerne og øge transparensen af disses eventuelle ligeværdighed. Evidens (data) er identificeret ved fagudvalgets medlemmer, og hvor muligt via patientforeninger og lægemiddelproducenterne.

Lægemidlernes effekt og bivirkninger vurderes ved brug af evidens fra randomiserede kontrollerede kliniske studier (RCT), der omhandler følgende PICO'er, jf. GRADE-metoden:

P1= Patienter med brystkræft og knoglemetastaser
P2= Patienter med blærehalskirtelkræft og knoglemetastaser
P3= Patienter med lungekræft og knoglemetastaser
P4= En "mixed" population bestående af patienter med uspecificerede solide tumorer og knoglemetastaser

I1= Denosumab (s.c.)
I2= Clodronsyre (p.o.)
I3= Ibandronsyre (p.o.)
I4= Ibandronsyre (i.v.)
I5= Pamidronsyre (i.v.)
I6= Zoledronsyre (i.v.)

C1= Placebo/standardbehandling
C2= Andre knogle-antiresorptiva

O1= SRE som effektmål/tid til første SRE
O2= Ophør af behandling pga. bivirkninger

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 m.v.).

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.

Kommentarer til lægemidlerne pr. sygdom

Brystkræft

Introduktion

Der opstår ca. 4.700 nye tilfælde af brystkræft om året i Danmark (Cancerregisteret 2011). Hovedparten (90 %) af tilfældene har lokal evt. regional spredt sygdom på tidspunktet for den primære diagnose og er således tilgængelige for intenderet kurativ lokal/regional behandling (kirurgi og evt. postoperativ strålebehandling). Sygdommen har et langstrakt klinisk forløb (flere år), og mange udvikler tilbagefald lokalt, regionalt og/eller med fjernmetastaser (recidiv). Det estimeres, at prævalensen er ca. 54.000 patienter. De er behandlet for brystkræft, hvoraf omkring 10 % lever med recidiverende (metastaserende) sygdom (= ca. 5.000 patienter). Henved halvdelen af disse patienter udvikler knoglemetastaser, som er en tilstand med betydelig morbiditet karakteriseret ved smerter og ofte kompliceret af patologiske frakturer, medullært tværsnitssyndrom, udvikling af malign hypercalcæmi, behov for pallierende stråleterapi og ortopædkirurgisk intervention.

Patientgrundlag

Det skønnes, at der tilkommer ca. 700-800 nye patienter med knoglemetastaserende brystkræft årligt. Den gennemsnitlige restlevetid for disse er ca. 3-4 år. Prævalensen af brystkræftpatienter med knoglemetastaser er således ca. 2.500 patienter. Patienterne forventes behandlet med KnAR i 2-3 år.

Diskussion vedr. præparatvalg

Grundlaget for fagudvalgets arbejde har været resultater fra de sidste 30 års forskning, siden publikationerne af det første fase III studie i 1983 (5) af bisfosfonaters effekt på udvikling af (progression i) SRE hos patienter med metastaserende brystkræft med mindst én radiologisk verificeret knoglemetastase.

Forskningsområdet har været genstand for flere oversigter, meta-analyser og Cochrane analyser (6, 7), ligesom baggrundslitteraturen er grundigt gennemgået i det nationale brystkræftprogram (DBCG's) vejledende retningslinjer (8). Fagudvalget har herudover udarbejdet deres egen metaanalyse (bilag 1), som er baseret på publicerede fase III forsøg frem til maj 2012. Sidstnævnte har bidraget til fagudvalgets konklusioner og anbefalinger.

Clodronsyre vs. placebo viste i 3 randomiserede kontrollerede studier (RCT) omfattende i alt 303 randomiserede patienter en signifikant reduktion i SRE på 18 % (RR, 0,82 (0,71-0,96)) (9-11). Tilsvarende resultater er fundet for sammenligningen mellem 1.026 patienter

behandlet med denosumab og 1.020 patienter behandlet med zoledronsyre (RR, 0,82 (0,71-0,95)) (12). Sammenligning mellem ibandronsyre og placebo viste en signifikant reduktion i SRE til fordel for ibandrontat i.v. på 20 % (RR, 0,80 (0,68-0,96) i to studier (bilag 1) (13, 14) og også til fordel for ibandronsyre, men i oral administration på 38 % (RR, 0,62 (0,49-0,79)) i ét studie (15).

I de store pamidronsyre studier "Aredia – Protocols", der omfattede i alt 753 patienter med første recidiv af brystkræft med mindst én osteolytisk knoglemetastase, blev der randomiseret til enten pamidronsyre i op til to år eller til placebo. Patienterne fik samtidig anden systemisk antineoplastisk behandling med enten kemoterapi eller antihormonel behandling. Samlet viste forsøgene en signifikant reduktion i SRE på 47 % hos patienter, der fik pamidronsyre sammenlignet med placebogruppen (RR, 0,53 (0,37-0,75)) (16,17). Tilsvarende fandt Kohno hos japanske patienter med knoglemetastaserende brystkræft en reduktion på 43 % hos patienter, der modtog zoledronsyre sammenlignet med placebo (RR, 0,57 (0,36-0,90)) (18). Sammenligning mellem zoledronsyre og pamidronsyre i.v. viste med en RR på 0,96 (0,82–1,12) ingen forskel på udvikling af SRE (19).

Delkonklusion (brystkræft)

- Behandling af patienter med knoglemetastaser efter brystkræft bør omfatte behandling med KnAR
- Behandlingen bør påbegyndes, så snart der påvises knoglemetastaser, og patientens almentilstand og tandstatus tillader det
- Behandlingen bør fortsætte, så længe almentilstanden tillader det eller til uacceptable bivirkninger (fx nedsat nyrefunktion eller osteonekrose i kæben)
- De forskellige bisfosfonater er alle sammenlignet med placebo eller kontrol (ingen behandling)
- Kun få studier har sammenlignet forskellige typer bisfosfonater indbyrdes
- Alle bisfosfonater reducerer udviklingen af SRE hos patienter med metastaserende brystkræft
- Reduktionen i SRE er af samme størrelsesorden for de forskellige bisfosfonater
- Der er ikke grundlag for at anbefale én type bisfosfonat frem for en anden
- Behandling med denosumab forekommer mere effektiv end zoledronsyre, men langtidserfaring savnes
- Erfaring med behandling med bisfosfonater er større end med denosumab

Efterlevelsesmål

Det skønnes, at der diagnosticeres ca. 700-800 nye patienter med knoglemetastaserende brystkræft årligt. Den gennemsnitlige levetid for disse patienter er i størrelsesordenen 3-4 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 i dag sættes i behandling med KnAR, og at 80 % af alle prævalente tilfælde får KnAR.

Blærehalskirtelkræft

Introduktion

Patienter med blærehalskirtelkræft med verificerede knoglemetastaser har ofte svær morbiditet fra metastaserne. Hidtil har forebyggelse af SRE været foretaget mere eller mindre sporadisk med bisfosfonater. For patienter med knoglemetastaser er prognosen dårlig.

Patientgrundlag

Incidensen af blærehalskirtelkræft er i Danmark fordoblet på ca. ti år – fra ca. 2.000 til over 4.000 tilfælde årligt. På diagnosetidspunktet har 20-30 % af patienterne knoglemetastatisk sygdom. Hovedparten vil i forløbet af sygdommen udvikle knoglemetastaser.

Gennemsnitslevetiden for en patient, der på diagnosetidspunktet har knoglemetastaser, er ca. 3 år. Prævalensen af patienter med knoglemetastaser er ca. 3.000. Heraf forventes hovedparten at skulle behandles med KnAR.

Diskussion vedr. præparatvalg

Fire studier opfylder de på forhånd fastsatte kriterier for at indgå. Tre af de randomiserede studier er placebokontrollerede over for hhv. clodronsyre p.o (20), pamidronsyre i.v. (21) og zoledronsyre i.v. (22). I et randomiseret studie blev denosumab undersøgt over for zoledronsyre (23).

I clodronsyrestudiet (20), med en varighed på max. 3 år, blev 311 kastrations-sensitive mænd randomiseret 1:1 til clodronsyre 2080 mg/dag eller placebo givet oven i deres standardbehandling for metastatisk blærehalskirtelkræft. Efter median opfølgning på 59 måneder sås ingen signifikante forskelle mellem grupperne for progression til SRE (RR= 0,80 (0,60-1,06)), hvorimod der var forøget frafald (RR=3,82 (1,46-9,99), p=0,006).

I pamidronsyrestudiet (21) indgik der fra to multicenter, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier 350 kastrations-resistente mænd randomiseret til pamidronsyre (n=169) i.v. 90 mg hver 3. uge i 27 uger eller placebo (n=181). Der var ingen signifikante forskelle mellem grupperne for SRE. (RR=1,01 (0,71-1,43), p=0,95).

I zoledronsyrestudiet (22), som var dobbeltblindet med intravenøs behandling hver 3. uge i 15 måneder, var der tre grupper mænd med kastrations-resistent blærehalskirtelkræft: Zoledronsyre (4 mg), zoledronsyre (8 mg, men reduceret til 4 mg pga. renale bivirkninger) og placebo. Signifikant færre i zoledronsyregruppen, der fik 4 mg, havde SRE i forhold til placebo (RR=0,75 (0,59-0,96) p=0,02). I zoledronsyre 8/4 mg gruppen var der ikke forskel i forhold til placebo.

I sammenligning mellem denosumab og zoledronsyre (23) indgik 1.904 mænd med kastrations-resistent blærehalskirtelkræft randomiseret 1:1 til enten 120 mg s.c. denosumab + i.v. placebo eller zoledronsyre 4 mg i.v. + s.c. placebo hver 4. uge. Primære endepunkt var

tiden til SRE. Det fandtes, at denosumab var signifikant bedre til at forebygge SRE (RR=0,82 (0,71-0,95), p=0,0008).

Der er ikke vurderet risiko for bias i nogle af de medtagne studier.

Delkonklusion (blærehalskirtelkræft)

- Behandling af patienter med knoglemetastaserende kastrations-resistent blærehalskirtelkræft bør omfatte behandling med KnAR (zoledronsyre eller denosumab)
- Behandlingen bør påbegyndes ved tidspunktet for påvisning af knoglemetastaser, såfremt patientens almentilstand og tandstatus tillader det
- Behandlingen bør fortsætte, så længe almentilstanden tillader det eller til uacceptable bivirkninger (fx nedsat nyrefunktion eller osteonekrose i kæben)
- Clodronsyre og pamidronsyre reducerer ikke udviklingen af SRE hos patienter med metastaserende blærehalskirtelkræft. Der er ikke relevante data for ibandronsyre. Præparaterne har ikke indikation til denne patientgruppe.
- Zoledronsyre reducerer antal SRE sammenlignet med placebo
- Behandling med denosumab forekommer mere effektiv end zoledronsyre, men langtidserfaring savnes
- Erfaring med behandling med zoledronsyre er større end med denosumab

Efterlevelsesmål

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 behandles med KnAR i 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

Introduktion

Lungekræft er den kræftform, som er årsag til flest dødsfald i den vestlige verden. I Danmark diagnosticeres over 4.000 nye tilfælde af lungekræft årligt (Dansk Lungecancer Register, 2012) (24). Hyppigheden af knoglemetastaser er høj (omkring 50 %), og blandt patienter med knoglemetastaser er der en høj risiko (omkring 50 %) for SRE (25). Den mediane overlevelse er omkring 1 år. Omkring 15-20 % af patienterne kan opereres på diagnosetidspunktet, men recidiver ses hyppigt, og 5-års overlevelse for opererede er omkring 50 %. Der er ingen væsentlige forskelle i overlevelse eller risiko for SRE for de to hovedgrupper af lungekræft: Småcellet og ikke-småcellet.

Patientgrundlag

Det estimeres, at prævalensen af lungekræftpatienter med knoglemetastaser er omkring 2.000.

Diskussion vedr. præparatvalg

I et studie af zoledronsyre vs. placebo til en blandet patientpopulation, hvoraf hovedparten (436/773) havde lungekræft, var indgangskriterierne mindst en knoglemetastase, performance status 2 eller bedre. Eksklusionskriterier var symptomatiske hjernemetastaser og påvirket lever eller nyrefunktion. Tid til første SRE blev udskudt for zoledronsyregruppen (HR=0.62, 95 % CI: 0.47-0.82), og denne forskel indtrådte efter ca. 3 måneder. Tid til første fraktur blev ligeledes udskudt med ca. 3 måneder. Der var ingen reduktion af dødelighed i zoledronsyregruppen (26).

I et studie af en blandet patientpopulation, som sammenlignede zoledronsyre med denosumab, havde hovedparten af patienter ikke-småcellet lungekræft (702/1140). Inklusionskriterier var mindst en knoglemetastase, performance status 2 eller bedre samt god nyrefunktion, mens tidligere bisfosfonatbehandling var et eksklusionskriterium. Sammenlignet med zoledronsyre var der blandt patienter, som fik denosumab, længere tid til første SRE (HR=0.84, 95 % CI: 0.72-0.98). Forskellen begyndte at vise sig efter 3 måneders behandling og blev tydeligere med tiden. Der var ingen forskel på overlevelsen i de to grupper (27). Der er ikke publiceret resultater specifikt for lungekræftpatienterne i de to studier, og på grund af det begrænsede materiale giver metaanalyse ikke yderligere information.

Knogle-anti-resorptiv behandling af ikke-knoglemetastaserende, men knogleinvaderende lungekræft er ikke undersøgt og kan ikke anbefales.

Delkonklusion (lungekræft)

- SRE opstår hos omkring 50 % af lungekræftpatienter
- KnAR reducerer SRE hos patienter med lungekræft og knoglemetastaser
- Behandling af patienter med knoglemetastaser efter lungekræft bør omfatte behandling med KnAR
- Behandlingen bør påbegyndes, så snart der påvises knoglemetastaser, og patientens almentilstand og tandstatus tillader det.
- Behandlingen bør fortsætte, så længe almentilstanden tillader det eller til uacceptable bivirkninger (fx nedsat nyrefunktion eller osteonekrose i kæben)
- Studier omfatter zoledronsyre og denosumab, og sidstnævnte ser ud til at give længere tid til SRE
- KnAR er ikke undersøgt til knogledestruktion ved direkte tumorindvækst
- Der er betydeligt flere data på behandling af ikke-småcellet end småcellet lungekræft

Efterlevelssmål

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.

Bivirkninger - generelt

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, og 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 intravenøs administreret bisfosfonat bør overvejes ved moderat nedsat nyrefunktion (clearance 30-60 ml/min). Bisfosfonater bør ikke anvendes ved stærkt nedsat nyrefunktion. Der er ingen kontrollerede studier vedrørende brug af bisfosfonater ved clearance < 15 ml/min.

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 under 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 (clearance < 30 ml/min). 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 (ONJ) og hypocalcæmi.

Risikoen for ONJ er ens for begge præparatgrupper. Hovedparten (60-80 %) af tilfældene opstår efter tand- eller kæbekirurgiske behandlinger eller hos patienter med ringe mundhygiejne. Gennemsnitlig behandlingsvarighed før udvikling af ONJ er flere måneder. Risikofaktorer er bl.a. intravenøs administration af 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.

Tolerabilitet - brystkræft

Baseret på i alt 303 patienter fra 3 RCT (clodronsyre vs. kontrol) fandtes en ikke-signifikant øget forekomst af bivirkninger (=AE førende til seponering) hos patienter med metastaserende brystkræft (RR, 2,15 (0,32-14,31)) (Bilag 1). Tilsvarende fandtes, at der blandt i alt 2.046 randomiserede patienter, var færre patienter i denosumabgruppen, der fik bivirkninger, som førte til seponering sammenlignet med patienter, der modtog zoledronsyre (RR 0,65 (0,41–1,03)) (12).

Ved sammenligningen ibandronsyre vs. placebo er der ikke fundet overvægt af bivirkninger førende til seponering (RR, 0,85 (0,59-1,22)) blandt i alt 312 randomiserede patienter (13). Tilsvarende er der ved sammenligning af ibandronsyre vs. zoledronsyre heller ikke fundet forskel i antallet af AE førende til seponering (RR, 1,01 (0,26-3,95)) blandt 275 randomiserede patienter (8 events) (28).

De store pamidronsyrestudier – "Aredia – protocols", omfattede i alt 753 patienter med første recidiv af brystkræft med mindst én osteolytisk knoglemetastase. Der blev randomiseret til enten pamidronsyre i op til to år eller til placebo. Patienterne fik tillige samtidig anden systemisk antineoplastisk behandling med enten kemoterapi eller antihormonel behandling. Samlet viste data fra protokollerne ikke signifikant flere bivirkninger hos patienter, der fik pamidronsyre, sammenlignet med placebogruppen (RR, 1,13 (0,86-1,50)) (16, 17).

Tolerabilitet – blærehalskirtelkræft

I clodronsyrestudiet (20) med en varighed på max. 3 år blev 311 kastrations-sensitive mænd randomiseret 1:1 til clodronsyre 2.080 mg/dag eller placebo givet oven i deres standardbehandling for metastatisk blærehalskirtelkræft. Efter median opfølgning på 59 måneder sås en signifikant forskel mellem grupperne for AE førende til frafald (RR= 3,82 (1,46-9,99), p=0,006) i placebogruppens favør.

I pamidronsyrestudiet (21) indgik der fra to multicenter dobbeltblindede placebokontrollerede studier 350 kastrationsresistente mænd randomiseret til pamidronsyre (n=169) i.v. 90 mg hver 3. uge i 27 uger eller placebo (n=181). Der var ingen signifikante forskelle mellem grupperne for AE førende til frafald (RR=0,99 (0,47-2,12), p=0,99).

I zoledronsyrestudiet (22), som var dobbeltblindet med intravenøs behandling hver 3. uge i 15 måneder, var der tre grupper mænd med kastrations-resistent blærehalskirtelkræft: Zoledronsyre (4 mg), zoledronsyre (8 mg, men reduceret til 4 mg pga. renale bivirkninger) og placebo. Der var ingen signifikant forskel i AE førende til seponering mellem grupperne (RR=1,53 (0,89-2,39), p=0,06).

I sammenligning mellem denosumab og zoledronsyre (23) indgik 1.904 mænd med kastrations-resistent blærehalskirtelkræft randomiseret 1:1 til enten 120 mg s.c. denosumab + i.v. placebo eller zoledronsyre 4 mg i.v. + s.c. placebo hver 4. uge. Primære endepunkt var tiden til SRE. Der fandtes ingen signifikant forskel i AE førende til frafald mellem grupperne (RR=1,31 (0,89-1,92), p=0,18). I studiet fandtes signifikant flere tilfælde af hypocalcæmi ved behandling med denosumab (p=0,001) sammenlignet med zoledronsyre. Der var ingen signifikant forskel i antallet af kæbeosteonekrose mellem grupperne (p=0,09).

Tolerabilitet - lungekræft

Ophør med behandling grundet bivirkninger skete hos 5,4 % blandt patienter behandlet med zoledronsyre og 4,1 % blandt patienter behandlet med denosumab (27).

Delkonklusion (bivirkninger generelt)

- Alle bisfosfonater er forbundet med lav frekvens af bivirkninger, og bivirkningsprofilen forekommer stort set ens mellem de forskellige stoffer
- Denosumab er forbundet med lav frekvens af bivirkninger og er uden påvist risiko for nyrefunktionspåvirkning
- For bisfosfonater behandles ved normal nyrefunktion (clearance over 60 ml/min) med fuld dosis. Ved moderat nedsat funktion (clearance 30-60 ml/min) bør dosisreduktion ved i.v. infusion overvejes, mens peroral behandling sædvanligvis er sikker. Ved svært nedsat nyrefunktion (clearance < 30 ml/min) kan i.v. bisfosfonat ikke anbefales
- For denosumabs vedkommende er dosisreduktion ikke nødvendig ved nyrefunktionsnedsættelse, men erfaring med svært nedsat nyrefunktion er begrænset
- Der er risiko for hypocalcæmi ved behandling med både bisfosfonater og denosumab, og alle patienter anbefales at tage et calcium/D-vitamintilskud

For uddybende diskussion af bivirkninger henvises til baggrundsnotatet bilag 2.

Hovedkonklusion

Fagvalget finder det nødvendigt, at man i den kliniske dagligdag har mulighed for behandling med både bisfosfonater og denosumab.

Præparatvalg bør afhænge af den kliniske situation, herunder almentilstand, nyrefunktion og behandlingslogistik. Arten af samtidig anden antineoplastisk behandling spiller også ind i behandlingsvalget.

Til patienter med brystkræft er der mulighed for peroral behandling, mens dette ikke er tilfældet for patienter med blærehalskirtel- og lungekræft, grundet manglende evidens.

Præparatvalget er således en afvejning af flere forhold. En patient med brystkræft i peroral antineoplastisk behandling (kemoterapi eller antihormonel) kan med fordel behandles med peroralt bisfosfonat (ibandronsyre, clodronsyre); mens en patient, som har dyspeptiske gener eller har problemer med at faste, sjældent vil kunne indtage peroral bisfosfonat.

Til patienter, der modtager intravenøs antineoplastisk behandling, foretrækkes sædvanligvis parenteral administration.

Patienter med svært nedsat nyrefunktion (clearance < 30 ml/min) anbefales behandling med denosumab under kontrol af s-calcium jf. risiko for svær hypocalcæmi.

Behandlingsmulighederne afhænger af grundsygdommen. Det gælder dog for alle tre sygdomme, at både zoledronsyre og denosumab har vist at udsætte udviklingen af SRE.

Direkte sammenligning mellem de to lægemidler har vist, at denosumab er lidt mere effektivt, svarende til en risikoreduktion for SRE på 16-18 %. Langtidserfaringen med denosumab er dog begrænset. Anbefalingen er, at begge stoffer kan anvendes under hensyn til administrationsform og behandlingslogistik.

Med hensyn til brystkræft, hvor der er mulighed for at behandle med alle bisfosfonater og denosumab, kan der ikke peges på et bestemt præparatvalg, endsige noget endegyldigt førstevalg. Den kliniske situation kan således - hos den enkelte patient - influere på hvilken administrationsform, der er mest hensigtsmæssig: Bl.a. typen af samtidig antineoplastisk behandling (oral vs. parenteral) og patientens samtidige anden medicinering (fx smertebehandling) kan således påvirke præparatvalget.

Der er stor erfaring med behandling med bisfosfonater. Der er ikke påvist forskelle på bisfosfonaterne mht. effekt og bivirkninger. De enkelte bisfosfonater adskiller sig med hensyn til behandlingslogistik. Fagudvalget peger på fordelene ved kort infusionsvarighed ved zoledronsyre og ibandronsyre samt ved peroral formulering.

Behandlingsvarighed

Bisfosfonater indbygges i knoglerne og har en meget lang halveringstid, mens denosumabs halveringstid er forholdsvis kort. Man kan derfor forvente en effekt af bisfosfonaterne selv længere tid efter ophør af behandling, mens denosumabs virkning sandsynligvis ophører, når stoffet ikke længere er til stede i kroppen. Det betyder, at denosumabbehandling bør fortsætte, så længe patienten forventes at have en rimelig restlevetid. Bisfosfonaterne har i studier været givet i 1-2 år, og det er ikke klart, om man kan ophøre efter en vis periode eller øge dosisintervallet. I studierne er grunden til ophør med behandling oftest sygdomsprogression eller tilbagetrækning af informeret samtykke.

Fagudvalget kan ikke angive en behandlingsvarighed ud over 2 år, da data er begrænsede.

Markører for knoglemetabolisme er målt i forbindelse med studier af zoledronsyre og denosumab. Visse markører kan være en prædiktør for højere risiko for SRE og måske dermed bedre effekt af knogle-antiresorptiv behandling. Disse markører har dog ikke fundet vej til klinisk praksis.

Forkortelser

AE	Adverse Event
CI	Confidence Interval
DBCG	Dansk Bryst Cancer Gruppe
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
KnAR	Knogle-AntiResoptiva
ONJ	Osteonecrosis of the jaw
PICO	Patients, Interventions, Comparators, Outcomes
PS	Performance Status
RCT	Randomiserede kontrollerede studier
RR	Risk Ratio
SRE	Skelet Relateret Events (hændelser)

Bilag

- 1 Metaanalyse
- 2 Bivirkninger

Referencer

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-51
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170-3
5. Elomaa I, Blomqvist C, Grohn P, et al.: Long-term controlled trial with diphosphonate in patients with osteolytic bone metastases. *Lancet* 1:146-149, 1983
6. Pavlakis N, Stockler M: Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003474, 2002
7. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD003474
8. DBCG's vejledende retningslinjer (senest revideret 1. januar 2011), [http://www.dbcg.dk/PDF%20Filer/Retningslinier_Kap%208-bisfosfonat%2027.10.2010\(120111\).pdf](http://www.dbcg.dk/PDF%20Filer/Retningslinier_Kap%208-bisfosfonat%2027.10.2010(120111).pdf)
9. Kristensen B, Ejlertsen B, Groenvold M, et al.: Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med* 246:67-74, 1999
10. Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, et al.: Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 11:59-65, 1993
11. Tubiana-Hulin M, Beuzeboc P, Mauriac L, et al.: [Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases]. *Bull Cancer* 88:701-707, 2001
12. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al.: Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28:5132-5139, 2010
13. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al.: Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 14:1399-1405, 2003

14. Heras P, Kritikos K, Hatzopoulos A, et al.: Efficacy of ibandronate for the treatment of skeletal events in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 18:653-656, 2009
15. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al.: Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 90:1133-1137, 2004
16. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al.: Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 16:2038-2044, 1998
17. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al.: Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 17:846-854, 1999
18. Kohno N, Aogi K, Minami H, et al.: Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 23:3314-3321, 2005
19. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, Jr., et al.: Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 100:36-43, 2004
20. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *JNCI* 2003;95:1300-11
21. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4277-84
22. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *JNCI* 2002;94:1458-68
23. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011;377:831-22
24. Dansk Lungecancer Register, Årsrapport 2012. www.lungecancer.dk
25. Decroisette C, Monnet I, Berald H et al: Epidemiology and treatment costs of bone metastases from lung cancer. A French prospective, observational, multicenter study (GFPC 0601) *J Thorac Oncol* 2011; 6: 576-582
26. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors. *Cancer* 2004; 100: 2613-2621

27. Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al: Randomized, double blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol. 2011 Mar 20;29(9):1125-32
28. Body JJ, Lichinitser M, Tjulandin S, et al.: Oral ibandronate is as active as intravenous zoledronic acid for reducing bone turnover markers in women with breast cancer and bone metastases. Ann Oncol 18:1165-1171, 2007

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 6: I henhold til anvendte referencer er det præciseret at der er tale om behandling med Knogle-AntiResorptiva (KnAR) ved kastrations-resistent knoglemetastaserende blærehalskirtelkræft.