

## **Baggrundsnotat 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>	Urologiske og onkologiske afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for medicinsk behandling af mCRPC under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	November 2015	Version:2.0 Dok.nr: 189692 Offentliggjort: November 2015

### **Indholdsfortegnelse**

1 Formål .....	2
2 Abstrakt .....	2
3 Forkortelser .....	2
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	3
6 Metode .....	4
7 Vurdering af lægemidlerne, effekt, bivirkninger og interaktion .....	5
8 Adherence .....	10
9 Håndtering af lægemidlerne .....	10
10 Værdier og præferencer.....	11
11 Konklusion vedrørende lægemidlerne .....	11
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation .....	15
13 Kriterier for igangsætning af behandling .....	15
14 Monitorering af effekten og bivirkninger.....	16
15 Kriterier for skift af behandling .....	17
16 Kriterier for seponering af behandling .....	17
17 Algoritme.....	17
18 Monitorering af lægemiddelforbruget .....	17
19 Kriterier for opdatering og revurdering af baggrundsnotatet .....	18
20 Referencer .....	18
21 Fagudvalgets sammensætning.....	21
22 Ændringslog .....	21
23 Bilag .....	21

## 1 Formål

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

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

Formålet med dette baggrundsnotat er at skabe transparens i forhold til beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for medicinsk behandling af metastaserende kastrationsresistent prostatacancer i forhold til vores aktuelle viden.

## 2 Abstrakt

- Incidensen af patienter med metastaserende kastrationsresistent prostatacancer estimeres til 1.300 og prævalensen er formentlig 5.000. Det forventes, at ca. 90 % af 1300 patienter vil have en performance status, der giver mulighed for videre behandling omtalt i dette baggrundsnotat.
- I nærværende baggrundsnotat tages udgangspunkt i seneste internationale guidelines.
- Der foreligger ikke sammenlignende studier mellem lægemidlerne.
- Fagudvalget har ingen præferencer mht. lægemiddel. Det enkelte lægemiddel vælges ud fra de foreliggende studiers in- og eksklusionskriterier samt patientpræference. I øvrigt henvises til punkt 11.1 og 11.2

## 3 Forkortelser

AA	Abirateron	MDT	Multi Disciplinært Team
ADT	Androgen Deprivation Therapy	MIT	Mitoxantron
AR	Androgen Receptor	MR	Magnetisk Resonans
ASCO	American Society of Clinical Oncology	N/A	Not Available
AUA	American Urological Association	NaF PET	Natriumfluorid – NaF <sup>18</sup> positronemissionstomografi
AUC	Area Under the Curve	NCCN	National Comprehensive Cancer Network
CAB	Cabazitaxel	OS	Overall Survival
CT	Computer Tomography	P	Prednisolon
CYP	Cytochrome P	PCWG2	Prostate Cancer Working Group 2
DaProCa	Dansk Prostata Cancer Udvalg under DUCG	PS	Performance Status
DOC	Docetaxel	PSA	Prostata Specifikt Antigen
DUCG	Dansk Urologisk Cancer Gruppe	RCT	Randomised clinical trials
DW-MRI	Diffusionsvægtet MR	rPFS	Radiographic Progression Free Survival
EMA	European Medicines Agency	RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ENZ	Enzalutamid	SPECT	Single photon emission computerized tomography
EAU	European Association of Urology	SPC	Summary of Product Characteristics
ESMO	European Society for Medical Oncology	WHO	World Health Organization
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone		
i.v.	Intravenøs administration		
mCRPC	Metastaserende kastrationsresistent prostatacancer		

## 4 Baggrund

### 4.1 Introduktion

Ved metastaserende kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) forstås i denne sammenhæng prostatacancer med påviste metastaser involverende enten knogler, lymfeknuder uden for det lille bækken eller parenkymatøse organer, der progredierer trods serum-testosteron i kastrationsniveau.

Det vil sige (defineret af European Association of Urology, EAU)[1]:

- Serum Testosteron < 1,7 nmol/l (< 50 ng/dl)  
plus enten:
  1. Biokemisk progression defineret som 3 konsekutive stigninger i PSA, målt med mindst 1 uges interval, resulterende i 50 % stigning i to målinger over nadir. PSA værdien bør være  $\geq 2$  ng/ml for at behandlingseffekten kan vurderes korrekt  
eller
  2. Radiologisk progression med 2 eller flere knoglefoci på en knogleskintigrafi eller progression af bløddelslæsioner i henhold til Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1)[2]

Behandling af denne patientgruppe forudsætter et tæt multidisciplinært samarbejde.

### 4.2 Patientgrundlag

Incidensen af prostatacancer er 4500[3]. Heraf kan ca. 1/3 tilbydes potentiel helbredende behandling. De øvrige 2/3 overgår enten til observation, behandling med antiandrogen eller behandles med kastration (kirurgisk eller medicinsk).

Omkring 1.300 danske patienter dør årligt af prostatacancer[4]. Idet hovedparten af dødsfaldene forekommer blandt patienter med metastaserende sygdom i progression trods relevant endokrin behandling (mCRPC), må dette antal antages at afspejle incidensen af mCRPC. Prävalensen er formentlig 5.000 (DaProCa). Det forventes, at ca. 90 % af 1300 patienter vil have en performance status (PS), der giver mulighed for videre behandling omtalt i dette baggrundsnotat.

## 5 Lægemidler

I de seneste år er 4 lægemidler til behandling af mCRPC blevet tilgængelige, desuden er flere nye lægemidler til behandling af mCRPC under udvikling. Bivirkningsprofilen af de nye lægemidler er forskellig, og dette vil sammen med effekten have indflydelse på, hvordan behandlingen af patienter med mCRPC ændres, efterhånden som disse midler tages i anvendelse.

I dag er docetaxel, abirateron, enzalutamid, og radium-223 diklorid registreret til 1. linje behandling af patienter med mCRPC.

For de nye godkendte lægemidler gælder, at det væsentligst er patienter i god almentilstand, der har gavn af behandlingen. I de grundlæggende studier er antallet af patienter i dårlig almentilstand (performance  $\geq 2$ ) (se bilag 1) begrænset og effekten af de nye lægemidler hos patienter i dårlig almentilstand bør derfor afklares i nye kliniske studier.

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med følgende lægemidler:

L01CD02, docetaxel + prednisolon  
L01CD04, cabazitaxel + prednisolon  
L02BX03, abirateron + prednisolon  
L02BB04, enzalutamid  
V10XX03, radium-223 diklorid

## 6 Metode

Der tages udgangspunkt i seneste internationale guidelines:

American Society of Clinical Oncology (ASCO)[5], American Urological Association (AUA)[6], European Association of Urology (EAU)[1], European Society for Medical Oncology (ESMO)[7] og National Comprehensive Cancer Network (NCCN)[8]. Baggrundsnotatet er i overensstemmelse med DaProCa guidelines 2015<sup>26</sup>.

Da ASCO og EAU guidelines er opdateret i 2014, er der ikke fortaget yderligere litteratursøgning, idet der er en tilbundsgående litteraturgennemgang i de omtalte guidelines. Dog er der til belysning af krydsresistens foretaget supplerende litteratursøgning, da emnet ikke er tilstrækkeligt blyst i de publicerede guidelines.

Der foreligger ikke sammenlignende undersøgelser mellem nogen af præparaterne. Der er dog ved litteratursøgning fundet et antal publikationer af retrospektiv karakter, som indeholder små uens populationer til beskrivelse af mulig krydsresistens mellem de forskellige lægemidler (se afsnit 7.2 og bilag 2).

### 6.1 Det kliniske spørgsmål

- Er der evidens for en speciel behandlingsrækkefølge hos patienter med mCRPC?

### 6.2 Population, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

P: Patienter med metastaserende kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC)

P<sub>1</sub>: Patienter med performance status 0-1, asymptotisk / mild symptomatisk, uden viscerale metastaser

P<sub>2</sub>: Patienter med performance status 0-1, asymptotisk / mild symptomatisk, med viscerale metastaser

P<sub>3</sub>: Patienter med performance status 0-1, symptomatisk, uden viscerale metastaser

P<sub>4</sub>: Patienter med performance status 0-1, symptomatisk, med viscerale metastaser

P<sub>5</sub>: Patienter med <12 måneders respons på ADT

P<sub>6</sub>: Patienter med performance status ≥ 2, asymptotisk / mildt symptomatisk

P<sub>7</sub>: Patienter med performance status ≥ 2, symptomatiske knoglemetastaser

I<sub>1</sub>: Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> iv. hver 21. dag. Der anbefales maksimalt 10 serier + prednisolon 10 mg dagligt

I<sub>2</sub>: Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> iv. hver 21. dag + prednisolon 10 mg dagligt

I<sub>3</sub>: Abirateron 250 mg 4 tabl. 1 gang dagligt til progression + prednisolon 10 mg dagligt

I<sub>4</sub>: Enzalutamid 40 mg 4 tabl. 1 gang dagligt til progression

I<sub>5</sub>: Radium-223 diklorid 50 kBq / kg, 1 injektion hver 4. uge, i alt 6 injektioner.

C<sub>1</sub>: Placebo +/- Prednisolon

C<sub>2</sub>: Mitoxantron\*

O<sub>1</sub>: Overall survival (OS)

O<sub>2</sub>: Radiographic Progression Free Survival (rPFS)

\* Mitoxantron er registreret til behandling af smerte i forbindelse med fremskreden kastrationsresistent prostaticancer i kombination med lave doser prednisolon, når konventionel smertebehandling er utilstrækkelig eller ikke egnet. Mitoxantron anvendes ikke rutinemæssigt i klinikken til denne indikation.

### **6.3 Litteratursøgning og –udvælgelse**

Udover de internationale guidelines (ASCO, AUA, EAU, ESMO og NCCN) er der alene foretaget litteratursøgning i forbindelse med belysningen af mulig krydsresistens (se afsnit 7.2 og bilag 2).

## **7 Vurdering af lægemidlerne, effekt, bivirkninger og interaktion**

### **7.1 Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med følgende lægemidler:**

#### **Docetaxel (Taxotere®) – se Tabel 1.**

Docetaxel er et antimitotikum, som bindes til mikrotubuli, der herefter stabiliseres således, at depolymerisering forhindres. Effekten med levetidsforlængelse er påvist i to fase III studier, TAX 327 [9], [10] og SWOG 99-16 [11], der inkluderede patienter med mCRPC. Kontrolarm med mitoxantron.

IV formulering.

Sammen med docetaxel gives tablet prednisolon 10 mg dagligt.

Registreringsstatus: Såvel 1. som 2. linje behandling af mCRPC, afhængigt af sygdomsstatus og respons på tidligere behandling.

Væsentligste klinisk relevante bivirkninger med betydning for lægemiddelvalget:

Leukopeni, neutropeni og trombocytopeni.

Febril neutropeni og infektion. Overfølsomhed. Perifer neuropati og væskeretention.

Væsentlige interaktioner: Metaboliseres overvejende via CYP 3A4 og 3A5.

Omsætningen hæmmes endvidere af ketokonazol og formentlig også af andre CYP 3A4 hæmmere, men ingen aktuelle undersøgelser foreligger.

Hvis samtidig anvendelse af en potent CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, er tæt klinisk overvågning nødvendig, og nedjustering af docetaxel-dosis kan være hensigtsmæssig.

Der henvises i øvrigt til SPC fra EMA[12] og bilag 3.

### **Cabazitaxel (Jevtana®) – se Tabel 1.**

Cabazitaxel er et tubulinbindende taxan, som har vist effekt i modeller med docetaxel resistente celler. Effekt af cabazitaxel med levetidsforlængelse er påvist i et fase III studie, TROPIC [13], der inkluderede patienter med mCRCP, som prograderede under eller efter docetaxel-behandling. I kontrolarmen anvendtes mitoxantron.

IV. formulering.

Sammen med cabazitaxel gives tablet prednisolon 10 mg dagligt.

Registreringsstatus: Behandling af patienter med mCRPC ved progression under/efter behandling med docetaxel.

Væsentligste klinisk relevante bivirkninger med betydning for lægemiddelvalget:  
Leukopeni, neutropeni, trombocytopeni. Febril neutropeni og infektion. Diarré

Væsentlige interaktioner: Metaboliseres overvejende via CYP 3A4, men der er ingen praktisk klinisk evidens for hverken induktion eller inhibition af cabazitaxel ved samtidig indgift af CYP 3A4-hæmmer.

Der henvises i øvrigt til SPC fra EMA[14] og bilag 3.

### **Abirateron (Zytiga®) – se Tabel 1.**

Abirateron er en selektiv hæmmer af CYP17 komplekset og blokerer dermed for dannelsen af androgener i gonader, binyrer og tumor. Da egenproduktionen af androgen i tumor også er af betydning, opnås med abirateron en mere komplet kastration. Overlevelsesevinst af abirateron er påvist i to fase III studier både før og efter docetaxel hos patienter med mCRPC sammenlignet med prednisolon (COU-AA-302 og COU-AA-301) [15, 16].

Oral formulering som tablet.

Sammen med abirateron gives tablet prednisolon 10 mg dagligt.

Registreringsstatus: 1. linje behandling af patienter med mCRCP (præ-docetaxel)  
2. linje behandling efter progression under/efter behandling med docetaxel (post-docetaxel).

Væsentligste klinisk relevante bivirkninger med betydning for lægemiddelvalget:  
Urinvejsinfektion (UVI). Hypertension, hypokaliæmi.  
Væskeretention med ødem, forhøjede transaminaser og kardiovaskulære komplikationer (hjerteinsufficiens, arytmier, angina pectoris).

Væsentlige interaktioner: Omsættes overvejende via CYP 2D6 og CYP 2C8. Teoretisk kunne midler, der påvirker 2D6, ændre abiraterons kinetik, men der er ingen praktisk klinisk evidens for dette. Abirateron hæmmer clearance af dextromethorphan, der viser sig ved en 3 x øgning af AUC.  
Fødeindtagelse 2 timer før og op til 1 time efter dosering af abirateron resulterer i en udtalt stigning i AUC.

Der henvises i øvrigt til SPC fra EMA[17] og bilag 3.

### **Enzalutamid (Xtandi®) – se Tabel 1.**

Enzalutamid hæmmer androgen-receptoren signalvej flere steder. Ved blokering af receptorerne, hæmmes den nukleære translokation af androgen-receptorerne og dermed bindingen af det aktiverede kompleks til DNA-strengen.

Effekt af Enzalutamid med levetidsforlængelse hos patienter med mCRPC er påvist i to fase III studier både før og efter docetaxel sammenlignet med placebo (PREVAIL og AFFIRM) [18, 19].

Oral formulering som blød kapsel.

Registreringsstatus

1. linje behandling af patienter med mCRCP (præ-docetaxel)
2. linje behandling efter progression under/efter behandling med docetaxel (post-docetaxel)

Væsentligste klinisk relevante bivirkninger med betydning for lægemiddelvalget:

- Universelle krampeanfald (0,6 %).
- Hypertension.
- Fatigue.

Væsentlige interaktioner: Omsættes overvejende via CYP 2D6 og CYP 3A4/5. Samtidig indgift af 2C8 hæmmeren gemfibrozil kan øge AUC for enzalutamid med over 100 % og lignende forhold kan forventes for andre 2C8-inhibitorer. 2C8-induktører som rifampicin kan forventes at nedsætte s-koncentrationen af enzalutamid. Enzalutamid er en kraftig induktor af 3A4 og svagere af 2C9 og 2C19. Hermed nedsættes virkningen af midazolam (3A4), warfarin og fenprocoumon (2C9) og omeprazol (2C19). Selv om enzalutamid kan hæmme effluxtransporteren P-pg, er dette ikke evalueret in vivo. Enzalutamids fulde interagerende potentiale vil pga. den lange halveringstid på ca. 6 dage ofte først vise sig efter ca. 1 mdr. Der er ingen kendt interaktion med fødeindtagelse.

Der henvises i øvrigt til SPC fra EMA [20] og bilag 3.

### **Radium-223 diklorid (Xofigo®) – se Tabel 1**

Radium-223 diklorid er en alfa-emitter med selektiv virkning på overvejende osteosklerotiske knoglemetastaser, hvor radium bindes til hydroxyapatit i områder med knoglemetabolisme. Den kortrækkende alfastråling medfører dobbeltstrengede DNA-brud i tilstødende tumorceller. Behandlingen er af samme grund uden effekt på viscerale metastaser, lymfeknudemetastaser og evt. lokal vækst af prostata/recidiv. Der er med Radium-223 påvist forlænget overlevelse hos patienter med mCRCP før og efter docetaxel sammenlignet med placebo i et fase III studie (ALSYMPCA) [21].

IV-formulering indgives på nuklearmedicinsk afdeling. Halveringstiden er på kun 11,4 dage, hvorfor dosering i forhold til indgivningstidspunkt er nøje planlagt.

Registreringsstatus:

Radium-223 diklorid er godkendt til patienter med mCRPC med symptomgivende knoglemetastaser og ingen kendte viscerale metastaser.

Væsentligste klinisk relevante bivirkninger med betydning for lægemiddelvalget:

Leukopeni, anæmi, trombocytopeni. Kvalme, diarré og opkastninger.

Væsentlige interaktioner: Omsættes ikke kemisk i kroppen. Ingen kendte interaktioner.

Der henvises i øvrigt til SPC fra EMA [22] og bilag 3.

**Effekten af disse lægemidler fremgår samlet af Tabel 1, og de væsentligste bivirkninger af bilag 3.**

## **7.2 Vurdering af mulig krydsresistens (Se bilag 2):**

Fagudvalget har valgt at belyse problemstillingen ved litteratursøgning. Supplerende litteratur er indhentet, når søgestrengens artikler har givet anledning dertil og desuden er søgningens resultat finjusteret, når de enkelte artikler ikke har omhandlet prostatacancer. Herudover er der ved søgningen fremkommet enkelte artikler, som alligevel ikke var relevante i aktuelle sammenhæng.

Litteraturen indeholder små retrospektive studier med vanskeligt sammenlignelige patientgrupper, uens evalueringsmetoder, manglende information om baseline data, uens opfølging og forskellig forståelse af, hvorledes patienterne kan og bør evalueres. Den fundne litteratur er generelt præget af et lavt evidensniveau.

Konklusionen på gennemgangen er, at den tilgængelige litteratur på området ikke giver noget entydigt svar. Til gengæld står det klart, at manglende respons på et præparat ikke nødvendigvis forudsiger responset på et andet præparat – ikke en gang selvom virkningsmekanismene tyder på at være overlappende.

Denne konklusion er i overensstemmelse med, hvad der fremgår af de internationale guidelines.

### 7.3 Effekt og evidens

Tabel 1: Fase III (RCT)

Studie Årstat for godkendels- e	Læge- middel	Antal ptt	Design	PS	Alder	OS (mdr.)	rPFS	Tid til PSA progres- sion
<b>TAX 327 2004[9]</b>	DOC	100 6	1:1:1 DOC/ 3w vs. DOC/w vs. M/ 3w DOC/3w vs M/3w	≥ ¶ 60	68 (42- 92) 69 (36- 92) 68 (43- 86)	18.9 17.4 16.5 19.2 vs16.3	N/A	N/A
<b>Opdateret data (2008)[10]</b>								
<b>SWOG 99- 16 2004[11]</b>	DOC	770	1:1 DOC + Est. vs. M + P	0- 3* *	70 (47- 88) 70 (43- 87)	17.5 15.6	N/A	N/A
<b>TROPIC 2010[13]</b>	CBZ post DOC	755	1:1 CAB +P vs MIT + P	0-2	67 (61-72) 68 (62-73)	15.1 12.7	N/A	6.4 3.1
<b>COU-AA- 301 2012[16]</b>	AA post DOC	119 5	2:1 AA + P vs. Placebo + P	0-2	69 (42-95) 69 (39-90)	15.8 11.2	5.6 3.6	8.5 6.6
<b>AFFIRM 2012[19]</b>	ENZ post DOC	119 9	2:1 ENZ vs. Placebo	0-2	N/A	18.4 13.6	8.3 2.9	8.3 3.0
<b>COU-AA- 302 2013[15]</b>	AA præ DOC	108 8	1:1 AA + P vs. Placebo + P	0-1	71 (65- 77) 70 (63- 76)	34.7 30.3	16.5 8.2	11.1 5.6
<b>ALSYMPCA 2013[21]</b>	Radium -223 (præ- post DOC)	921	2:1 Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC.	0-2	71 (49- 90) 71 (44-94)	14.9 11.3	15.6* 9.8	3.6 3.4
<b>PREVAIL 2014[18]</b>	ENZ præ DOC	171 7	1:1 ENZ vs. Placebo	0-1	N/A	Ikke nået 31.0	Ikke nået 3.9	11.2 2.8

¶ Karnofsky.

\*Median time to first symptomatic skeletal event.

\*\* SWOG Performance 3 alene pga smerter fra knoglemetastaser

AA: Abirateron

BSC: Best standard of care

CAB: Cabazitaxel

DOC: Docetaxel

ENZ: Enzalutamid

M: Mitoxantron

N/A: Not available

OS: Overall survival

P: Prednisolon.

rPFS: Radiologisk progressionsfri survival.

Der foreligger ikke sammenlignende studier mellem lægemidlerne registreret på indikationen mCRPC. Der er flere studier på vej, som undersøger de enkelte præparater enten head to head eller i kombination. (se bilag 4)

## 8 Adherence

Abirateron (tablet) og enzalutamid (kapsel) indtages peroralt. Den anbefalede dosis for abirateron er 4 tabletter á 250 mg dagligt, som skal indtages som enkelt dosis på samme tid hver dag. Mad må ikke indtages mindst 2 timer før og en time efter indtagelse af abirateron. Den anbefalede dosis for enzalutamid er 4 kapsler á 40 mg dagligt, som skal indtages på samme tid hver dag som en enkelt dosis. Begge lægemidler skal indtages hele og kan ikke deles, opløses eller tygges.

Docetaxel, cabazitaxel og radium-223 diklorid er infusionskoncentrater til parenteral administration. Dette medfører, at patienten er afhængig af kontakt med sundhedspersonale for administration af lægemidlet, hvilket kan være uhensigtsmæssig for visse patientgrupper.

Prednisolon skal tages samtidig med abirateron og sædvanligvis i forbindelse med docetaxel og cabazitaxel.

Ved skift fra et præparat til et andet skal patienten instrueres grundigt på ny til f.eks. ændrede administrationsrutiner, monitoreringsbehov og relevante bivirkninger.

## 9 Håndtering af lægemidlerne

Der er foretaget en gennemgang af de lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter, som knytter sig til de pågældende lægemidler. RADS konkluderer, at der her ikke er faktorer, der taler imod en ligestilling af lægemidlerne. Der gøres dog opmærksom på følgende faktorer (ref. produktresuméerne):

### Abirateron

Opbevares ved temperaturer under 30° C.

Gravide eller potentielt gravide kvinder bør ikke håndtere abirateron uden at anvende sikkerhedsudstyr, f.eks. handsker. På grund af produktets virkningsmekanisme kan dette lægemiddel være skadeligt for fostrets udvikling.

### Enzalutamid

Ingen særlige forhold vedrørende opbevaringen eller håndteringen.

### Docetaxel

Blandingen skal foregå under aseptiske forhold.

Infusionsvæsken er holdbar i 6 timer ved stuetemperatur (inkl. infusionstid) efter opblandingen.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal infusionsvæsken anvendes med det samme.

Bemærk personalerisiko: Ved håndtering af docetaxel bør udvises forsigtighed.

Som med ethvert andet antineoplastisk middel skal der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af opløsningen, idet der tages hensyn til brugen af indkapslingsanordninger, personligt beskyttelsesudstyr (f.eks. handsker) og klargøringsprocedurer. Hvis docetaxel på noget tidspunkt under håndteringen kommer i kontakt med huden, skal der straks skyldes grundigt med vand og sæbe.

### Cabazitaxel

Blandingen skal foregå under aseptiske forhold.

Efter åbning: Hætteglassene med koncentrat og solvens skal anvendes med det samme.

Opbevaring: Må ikke opbevares i køleskab.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal infusionsvæsken anvendes med det samme.

Som med ethvert andet antineoplastisk middel skal der udvises forsigtighed ved håndtering og klargøring af opløsningen, idet der tages hensyn til brugen af indkapslingsanordninger, personligt beskyttelsesudstyr (f.eks. handsker) og klargøringsprocedurer. Hvis cabazitaxel på noget tidspunkt under håndteringen kommer i kontakt med huden, skal der straks skyldes grundigt med vand og sæbe.

## **Radium-223 diklorid**

Idet der er tale om et radioaktivt lægemiddel, må det kun håndteres og gives af personer med autorisation til at anvende radioaktive lægemidler.

## **10 Værdier og præferencer**

Patientforeningen ProPa lægger vægt på, at der skal være adgang til at anvende de lægemidler, som af lægemiddelmyndighederne har modtaget registrering inden for denne sygdomsgruppe.

## **11 Konklusion vedrørende lægemidlerne**

### **11.1 Ud over kontraindikationer gør nedenstående specielle forhold og forbehold sig gældende for lægemiddelvalget (se i øvrigt 7.1):**

#### **11.1.1 Ny endokrin terapi**

Som udgangspunkt anbefaler rådet ikke sekventiel brug af abirateron og enzalutamid i standardbehandling. Under specielle forudsætninger vil det dog være muligt at anvende lægemidlerne sekventielt i 3. linje 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

#### **11.1.1.1 Enzalutamid**

- Bør ikke anvendes til patienter med neurologiske udfaldssymptomer såsom krampeanfall og epilepsi. Denne gruppe vurderer fagudvalget udgør <10 % af patienterne.
- Ved behandling med enzalutamid måles PSA dag 0 og efter 4 uger til vurdering af effekt, uanset hvor i patientens sygdomsforløb lægemidlet anvendes [23](se i øvrigt punkt 11.1.1 og 15)

#### **11.1.1.2 Abirateron**

- Der er ikke dokumentation for effekt før docetaxel hos patienter med viscerale metastaser.
- Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med aktuel eller tidligere kardiovaskulær sygdom. Fagudvalget vurderer at patienter der ikke primært bør tilbydes abirateron på grund af kardiovaskulær sygdom udgør < 30% af patienterne.
- Gravide skal håndtere lægemidlet med handsker.
- Fødevarer må ikke indtages mindst 2 timer før og 1 time efter indtagelse af tabletterne, hvilket patienten skal være i stand til at håndtere.
- Da abirateron indgives sammen med prednisolon, skal patienten kunne tolerere bivirkninger ved prednisolon. Fagudvalget vurderer at patienter som ikke kan tolerere bivirkninger ved prednisolon udgør < 10%.
- Ved behandling med abirateron måles PSA dag 0 og efter 4 uger til vurdering af effekt, uanset hvor i patientens sygdomsforløb lægemidlet anvendes [23](se i øvrigt punkt 11.1.1 og 15)

### **11.1.3 Docetaxel:**

- Lægemiddel, som kræver IV-administration på hospital. Leukocytal samt trombocytal skal holdes under nøje observation.
- Kan anvendes som første linje behandling uanset hvad patienten i øvrigt er egnet til.
- Anvendes sædvanligvis sammen med prednisolon.

### **11.1.4 Cabazitaxel:**

- Cabazitaxel kan alene anvendes efter docetaxel.
- Anvendes sædvanligvis sammen med prednisolon.

### **11.1.5 Radium-223 diklorid:**

- Radioaktivt lægemiddel, som kræver iv-administration på hospital, hvor afdelingen er specielt godkendt af Statens Institut for Strålehygiejne (SIS) til at administrere radioaktive lægemidler, der udsender alfastråling.
- På grund af den korte halveringstid (ca. 11 dage) skal lægemidlet bestilles hjem til den enkelte patient og administreres som en fast dosis radioaktivitet/kg kropsvægt på en planlagt dato. Dette, og specielt afvigelser herfra, kan give logistiske udfordringer.
- Der må ikke være viscerale metastaser samt lymfeknudemetastaser > 3 cm (korteste akse).
- Kan anvendes i alle stadier af mCRPC ved symptomgivende knoglemetastaser.

## **11.2 Behandlingsalgoritme for lægemidlerne med skønnet estimat af patientantal på det enkelte behandlingstrin**

Efter påbegyndt endokrin behandling (ADT) ved M1 sygdom hos hormon sensitive patienter er den mediane tid til ny sygdomsprogression i størrelsesorden 2,5-3 år, og overlevelsen ved M1 sygdom er mediant 2,5-5 år, meget afhængig af tumorbyrde [24], [25].

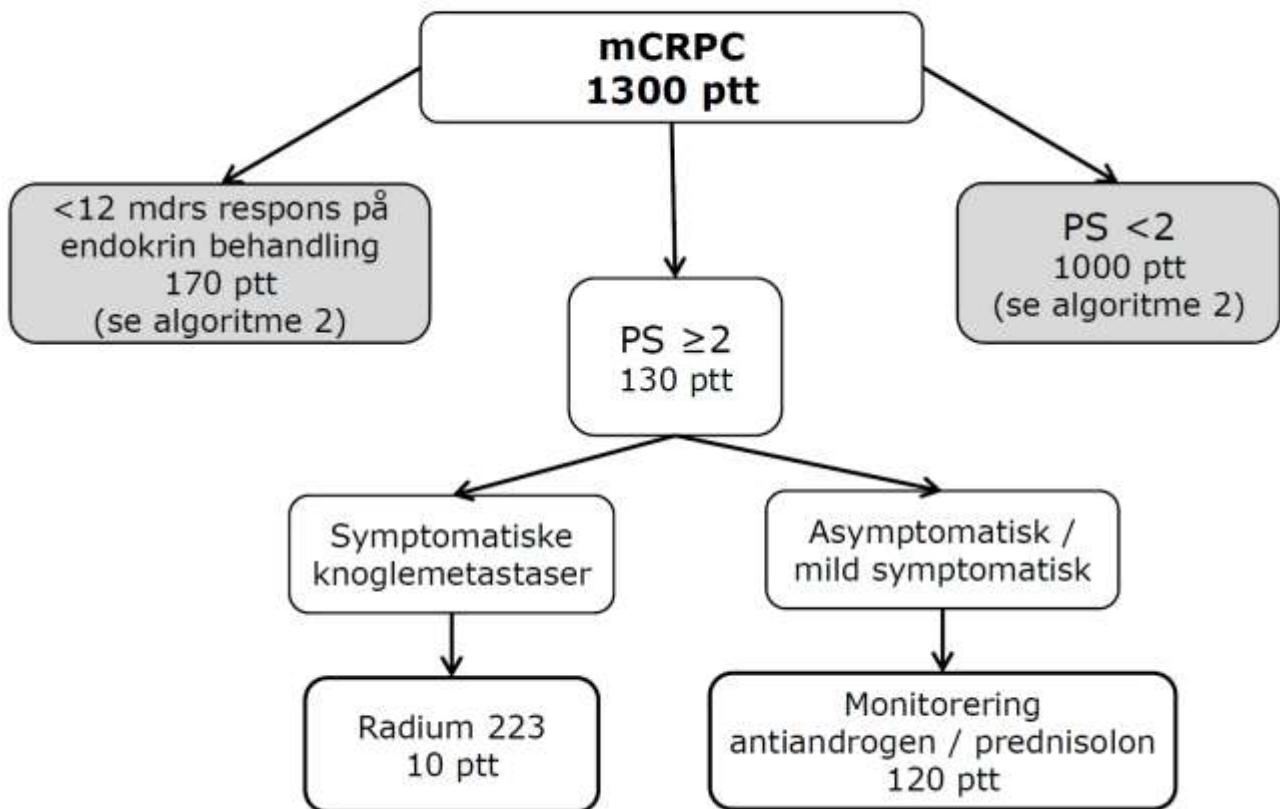
Ved kortvarigt respons på <12 måneder på ADT behandling kan man overveje docetaxel

Kriterier for valg af behandling er baseret på:

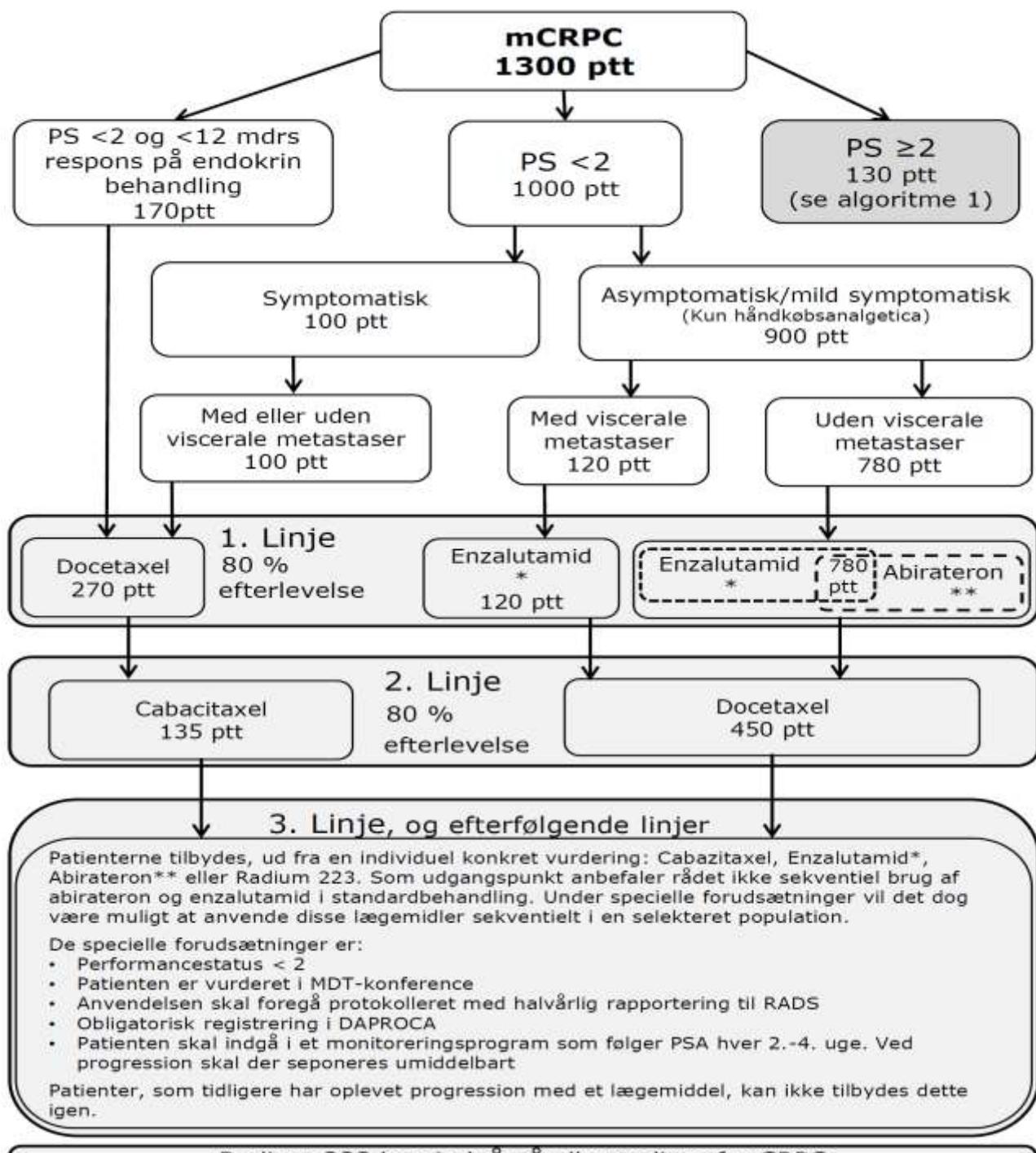
1. Performance status.
2. Varighed af respons på ADT (endokrin behandling).
3. Symptomatisk eller asymptotisk/mildt symptomatisk.
4. Med eller uden viscerale metastaser.

<b>Fagudvalget vurderer at følgende %-antal patienter gennemgår den enkelte linje</b>
1. linje: 100 %
2. linje: ca 50 %
3. linje: ca 10 %
4. linje: ca 5 %
5. linje: <5 %

## 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 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 lægemiddelrekommendation angives lægemidlerne i vurderingsrækkefølge med den billigste behandling først.

### **11.3 Anvendelse af docetaxel til hormonsensitive patienter**

Det noteres at der ved såvel ASCO 2014<sup>29,30</sup> og ASCO 2015<sup>31</sup> samt ved ESMO 2015<sup>32</sup> er præsenteret positive resultater ved anvendelse af docetaxel til nydiagnosticerede hormonsensitive patienter med højvolumen sygdom. Kun et studie er på nuværende tidspunkt publiceret (34). Anvendelse til dette formål forventes indtil videre at kunne være aktuelt for mindre end 15 % af hormonsensitive patienter.

### **11.4 Registrering i DAPROCA database**

Følgende relevante parametre bør registreres i DAPROCAs 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)
- Performence status (0, 1, 2)
- PSA værdi
- Effekt (biokemisk/klinisk/billeddiagnostisk)
- Progression (biokemisk/klinisk/billeddiagnostisk)
- Dato seponering

## **12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommendation**

Dosering er fast, uanset hvor i sygdomsudviklingen patienten behandles.

Lægemiddel	Dosis	Længde af behandlingsserie	Sammenligningsvolumen per 28 dage
Enzalutamid	40 mg 4 X 1	28 dage	112 bløde kapsler á 40 mg.
Abirateron	250 mg 4 X 1	28 dage	112 tabletter á 250 mg
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> *	21 dage	175 mg fra hætteglas uden spild
Cabazitaxel	25 mg /m <sup>2</sup> *	21 dage	58 mg fra hætteglas uden spild
Radium-223	50 kBq / kg	28 dage	1 dosis

\* Fagudvalget vurderer, at det gennemsnitlige overfladeareal er 2 m<sup>2</sup>.

Grundlaget anvendes for den økonomiske beregning i tilfælde, hvor flere lægemidler for en defineret patientgruppe helt eller delvis kan anvendes.

I den efterfølgende lægemiddelrekommendation, vil lægemidlerne blive angivet i vurderingsrækkefølge baseret på den indkøbsaftale sygehusapotekerne køber ind efter.

## **13 Kriterier for igangsætning af behandling**

Internationale guidelines (ASCO, AUA, EAU, ESMO og NCCN) er gennemgået, og man har valgt at tage udgangspunkt i ASCO og EAU guidelines.

I baggrundsnotatet refereres til WHO's performance status (se bilag 1). Af bilaget fremgår også Karnofsky, da et studie har brugt Karnofsky performance status scale.

Alle mCRPC patienter i performance 0-2 med biokemisk (PSA), klinisk eller radiologisk progression efter standard hormonbehandling kan vurderes med henblik på behandling, medmindre denne er kontraindiceret på grund af komorbiditet. Præ-docetaxel studier (COU-AA-302 og PREVAIL) har kun inkluderet patientgrupper i PS 0-1.

## 14 Monitorering af effekten og bivirkninger

### **14.1 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.

### **14.2 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\*

\* 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.

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.

#### **14.3 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

#### **15 Kriterier for skift af behandling**

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

#### **16 Kriterier for seponering af behandling**

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

*Endokrin behandling (GnRH agonist/antagonist) opretholdes i hele behandlingsforløbet.*

#### **17 Algoritme**

Se punkt 11.2

#### **18 Monitorering af lægemiddelforbruget**

Abirateron, enzalutamid, cabazitaxel og radium-223 diktlorid anvendes udelukkende til behandling af mCRPC, hvorimod docetaxel anvendes til andre indikationer inden for kræftbehandling.

Forbrugsopfølgning vil ikke kunne angive, i hvilken sekvens det enkelte lægemiddel bliver anvendt.

## 19 Kriterier for opdatering og revurdering af baggrundsnotatet

Registrering af nye lægemidler eller udvidelse af indikationsområder.

## 20 Referencer

- [1] a Heidenreich, M. Bolla, S. Joniau, M. D. Mason, V. Matveev, N. Mottet, H. Schmid, T. H. Van Der Kwast, T. Wiegel, and F. Zattoni, "Guidelines on Prostate Cancer," *Update*, vol. 53, pp. 31–45, 2011.
- [2] "RECIST." [Online]. Available: <http://www.irrecist.com/>. [Accessed: 23-Mar-2015].
- [3] "Cancerregisteret - Statens Serum Institut." [Online]. Available: [http://www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Registre\\_og\\_kliniske\\_databaser/De\\_nationale\\_sundhedsregister/Sygdomme\\_leagemedler\\_behandlinger/Cancerregisteret.aspx](http://www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Registre_og_kliniske_databaser/De_nationale_sundhedsregister/Sygdomme_leagemedler_behandlinger/Cancerregisteret.aspx). [Accessed: 23-Mar-2015].
- [4] "Dødsårsagsregisteret (DAR) - Statens Serum Institut." [Online]. Available: [http://www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Registre\\_og\\_kliniske\\_databaser/De\\_nationale\\_sundhedsregister/Dodsaaersager\\_biologisk\\_materiale/Dodsaaersagsregisteret.aspx](http://www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Registre_og_kliniske_databaser/De_nationale_sundhedsregister/Dodsaaersager_biologisk_materiale/Dodsaaersagsregisteret.aspx). [Accessed: 23-Mar-2015].
- [5] E. Basch, D. a. Loblaw, T. K. Oliver, M. Carducci, R. C. Chen, J. N. Frame, K. Garrels, S. Hotte, M. W. Kattan, D. Raghavan, F. Saad, M.-E. Taplin, C. Walker-Dilks, J. Williams, E. Winquist, C. L. Bennett, T. Wootten, R. B. Rumble, S. B. Dusetzina, and K. S. Virgo, "Systemic Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline," *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, pp. 3436–3448, 2014.
- [6] M. S. Cookson, B. J. Roth, P. Dahm, C. Engstrom, S. J. Freedland, M. Hussain, D. W. Lin, W. T. Lowrance, M. H. Murad, W. K. Oh, D. F. Penson, and A. S. Kibel, "Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline.," *J. Urol.*, vol. 190, no. 2, pp. 429–38, Aug. 2013.
- [7] a. Horwich, C. Parker, T. de Reijke, and V. Kataja, "Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Ann. Oncol.*, vol. 24, no. February 2002, 2013.
- [8] "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." [Online]. Available: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#prostate](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#prostate). [Accessed: 23-Mar-2015].
- [9] I. F. Tannock, R. de Wit, W. R. Berry, J. Horti, A. Pluzanska, K. N. Chi, S. Oudard, C. Théodore, N. D. James, I. Turesson, M. a Rosenthal, and M. a Eisenberger, "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, pp. 1502–1512, 2004.
- [10] D. R. Berthold, G. R. Pond, F. Soban, R. de Wit, M. Eisenberger, and I. F. Tannock, "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, no. 2, pp. 242–5, Jan. 2008.
- [11] D. P. Petrylak, C. M. Tanger, M. H. A. Hussain, P. N. Lara, J. A. Jones, M. E. Taplin, P. A. Burch, D. Berry, C. Moinpour, M. Kohli, M. C. Benson, E. J. Small, D. Raghavan, and E. D. Crawford, "Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, no. 15, pp. 1513–20, Oct. 2004.
- [12] "European Medicines Agency - Find medicine - Taxotere." [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000073/human\\_med\\_001081.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000073/human_med_001081.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). [Accessed: 23-Mar-2015].

- [13] J. S. De Bono, S. Oudard, M. Ozguroglu, S. Hansen, J. P. MacHiels, I. Kocak, G. Gravis, I. Bodrogi, M. J. MacKenzie, L. Shen, M. Roessner, S. Gupta, and a. O. Sartor, "Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial," *Lancet*, vol. 376, no. 9747, pp. 1147–1154, 2010.
- [14] "European Medicines Agency - Find medicine - Jevtana." [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002018/human\\_med\\_001428.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002018/human_med_001428.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). [Accessed: 23-Mar-2015].
- [15] C. J. Ryan, M. R. Smith, K. Fizazi, F. Saad, P. F. A. Mulders, C. N. Sternberg, K. Miller, C. J. Logothetis, N. D. Shore, E. J. Small, J. Carles, T. W. Flaig, M.-E. Taplin, C. S. Higano, P. de Souza, J. S. de Bono, T. W. Griffin, P. De Porre, M. K. Yu, Y. C. Park, J. Li, T. Kheoh, V. Naini, A. Molina, and D. E. Rathkopf, "Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study," *Lancet Oncol.*, vol. 16, no. 2, pp. 152–60, Jan. 2015.
- [16] K. Fizazi, H. I. Scher, A. Molina, C. J. Logothetis, K. N. Chi, R. J. Jones, J. N. Staffurth, S. North, N. J. Vogelzang, F. Saad, P. Mainwaring, S. Harland, O. B. Goodman, C. N. Sternberg, J. H. Li, T. Kheoh, C. M. Haqq, and J. S. de Bono, "Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study.,," *Lancet. Oncol.*, vol. 13, no. 10, pp. 983–92, Oct. 2012.
- [17] "European Medicines Agency - Find medicine - Zytiga." [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human\\_med\\_001499.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human_med_001499.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). [Accessed: 23-Mar-2015].
- [18] T. M. Beer, A. J. Armstrong, D. E. Rathkopf, Y. Loriot, C. N. Sternberg, C. S. Higano, P. Iversen, S. Bhattacharya, J. Carles, S. Chowdhury, I. D. Davis, J. S. de Bono, C. P. Evans, K. Fizazi, A. M. Joshua, C.-S. Kim, G. Kimura, P. Mainwaring, H. Mansbach, K. Miller, S. B. Noonberg, F. Perabo, D. Phung, F. Saad, H. I. Scher, M.-E. Taplin, P. M. Venner, and B. Tombal, "Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy.,," *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, pp. 424–33, 2014.
- [19] H. I. Scher, K. Fizazi, F. Saad, M.-E. Taplin, C. N. Sternberg, K. Miller, R. de Wit, P. Mulders, K. N. Chi, N. D. Shore, A. J. Armstrong, T. W. Flaig, A. Fléchon, P. Mainwaring, M. Fleming, J. D. Hainsworth, M. Hirmand, B. Selby, L. Seely, and J. S. de Bono, "Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy.,," *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, no. 13, pp. 1187–97, Sep. 2012.
- [20] "European Medicines Agency - Find medicine - Xtandi." [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human\\_med\\_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). [Accessed: 23-Mar-2015].
- [21] C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S. I. Helle, J. M. O'Sullivan, S. D. Fosså, a Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, M. Seke, a Widmark, D. C. Johannessen, P. Hoskin, D. Bottomley, N. D. James, a Solberg, I. Syndikus, J. Kliment, S. Wedel, S. Boehmer, M. Dall'Oglio, L. Franzén, R. Coleman, N. J. Vogelzang, C. G. O'Bryan-Tear, K. Staudacher, J. Garcia-Vargas, M. Shan, Ø. S. Bruland, and O. Sartor, "Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer.,," *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 3, pp. 213–23, Jul. 2013.
- [22] "European Medicines Agency - Find medicine - Xofigo." [Online]. Available: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human\\_med\\_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human_med_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). [Accessed: 23-Mar-2015].
- [23] O. Caffo, A. Vecchia, F. Maines, A. Bonetta, G. Spizzo, and E. Galligioni, "Potential value of rapid prostate-specific antigen decline in identifying primary resistance to abiraterone acetate and enzalutamide.,," *Future Oncol.*, vol. 10, no. 6, pp. 985–93, 2014.
- [24] M. A. Eisenberger, B. A. Blumenstein, E. D. Crawford, G. Miller, D. G. McLeod, P. J. Loehrer, G. Wilding, K. Sears, D. J. Culkin, I. M. Thompson, A. J. Bueschen, and B. A. Lowe, "Bilateral

orchietomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, no. 15, pp. 1036–42, Oct. 1998.

- [25] C. R. Pound, A. W. Partin, M. A. Eisenberger, D. W. Chan, J. D. Pearson, and P. C. Walsh, "Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy.," *JAMA*, vol. 281, no. 17, pp. 1591–7, May 1999.
- [26] H. I. Scher, S. Halabi, I. Tannock, M. Morris, C. N. Sternberg, M. a. Carducci, M. a. Eisenberger, C. Higano, G. J. Bubley, R. Dreicer, D. Petrylak, P. Kantoff, E. Basch, W. K. Kelly, W. D. Figg, E. J. Small, T. M. Beer, G. Wilding, A. Martin, and M. Hussain, "Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group," *J. Clin. Oncol.*, vol. 26, no. 7, pp. 1148–1159, 2008.
- [27] D. Rathkopf and H. I. Scher, "Androgen receptor antagonists in castration-resistant prostate cancer," *Cancer J.*, vol. 19, no. 1, pp. 43–49, 2013.
- [28] F. H. Karzai, R. a. Madan, and W. D. Figg, "Beyond PSA: Managing Modern Therapeutic Options in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer," *South. Med. J.*, vol. 108, no. 4, pp. 224–228, 2015.
- [29] Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. Sweeney. ASCO 2014, abstract.
- [30] Adding Docetaxel to Androgen-Deprivation Therapy Significantly Improves Survival in Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Charteed. ASCO 2014, abstract.
- [31] Adding Chemotherapy to Initial Therapy Improves Survival in Patients With Advanced, Hormone-Naive Prostate Cancer. Stampede. ASCO 2015, abstract.
- [32] Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naive prastatic cancer: First survival results from STAMPEDE. ESMO 2015, abstract
- [33] C.J. Sweeney and all. Chemohormonel Therapy in Metasttic Hormone-Sensitive Prostate Cancer, *N. Engl. J. Med.*,online 05.08.15

## 21 Fagudvalgets sammensætning

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

## 22 Ændringslog

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	2013.11.12	RADS vejledning publiceret
2.0	2015.10	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. Bilag er nye og suppleret. Bilag 3. Krydsresistens gennemgår detaljeret status på evidens.

## 23 Bilag

- Bilag 1. Performance status i hht. WHO og Karnofsky scale
- Bilag 2. Krydsresistens i behandlingssekvensen for metastaserende kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC)
- Bilag 3. Bivirkninger (NEJM)
- Bilag 4. Igangværende studier
- Bilag 5. Anvendelse af PSA til vurdering af behandlingseffekt

## Bilag 1 - Performance status i hht. WHO og Karnofsky scale

### WHO

- 0 Fuldt aktiv og i stand til at gennemføre aktiviteter uden begrænsning
- 1 Begrænsninger i mere belastende fysisk aktivitet, men fortsat ambulant og i stand til at gennemføre lettere arbejde
- 2 Ambulant og i stand til at klare sig selv. Ude af stand til at udføre egentligt arbejde. Oppegående i mere end 50% af dagtimerne
- 3 Kun i begrænset omfang i stand til at klare sig selv. Mobiliseret til seng eller stol i mere end 50% af dagtimerne
- 4 Fuldstændig uarbejdedygtig og ude af stand til at klare sig selv, og totalt afhængig af stol eller seng
- 5 Død

### Karnofsky

- |     |   |
|-----|---|
| 100 | Normal, ingen klager  |
| 90  | Normal aktivitet, lette sygdomstegn eller symptomer           |
| 80  | Normal aktivitet, men med besvær                              |
| 70  | Selvhjulpen, nedsat aktivitet, kan ikke udføre arbejde        |
| 60  | Oppegående, behøver nogen hjælp, men er stort set selvhjulpen |
| 50  | Behøver hjælp og pleje, begrænset selvhjulpen                 |
| 40  | Invalideret, plejekrævende                                    |
| 30  | Invalideret, hospitalsindlæggelse indiceret                   |
| 20  | Svært syg, indlæggelse nedvendig                              |
| 10  | Moribund  |

### Performance status (PS)

#### Karnofsky

100	Normal, ingen klager
90	Normal aktivitet, lette sygdomstegn eller symptomer
80	Normal aktivitet, men med besvær
70	Selvhjulpen, nedsat aktivitet, kan ikke udføre arbejde
60	Oppegående, behøver stor hjælp og pleje, stor hjælp og pleje
50	Behøver hjælp og pleje, begrænset selvhjulpen
40	Invalideret, plejekrævende
30	Invalideret, hospitalsindlæggelse indiceret
20	Svært syg, indlæggelse nedvendig
10	Moribund
0	Død

#### WHO

- |   |  |
|---|--|
| 0 | Fuld aktiv og i stand til at gennemføre aktiviteter uden begrænsning   |
| 1 | Begrænsninger i mere belastende fysisk aktivitet, men fortsat ambulant og i stand til at gennemføre lettere arbejde              |
| 2 | Ambulant og i stand til at klare sig selv. Ude af stand til at udføre egentligt arbejde. Oppegående i mere end 50% af dagtimerne |
| 3 | Kun i begrænset omfang i stand til at klare sig selv. Mobiliseret til seng eller stol i mere end 50% af dagtimerne               |
| 4 | Fuldstændig uarbejdedygtig og ude af stand til at klare sig selv, og totalt afhængig af stol eller seng                          |
| 5 | Død  |

## Bilag 2

### Krydsresistens i behandlingssekvensen for metastaserende kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC)

#### Introduktion

Frem til godkendelsen af abirateronacetat (COU-AA-302 – Ryan et al)<sup>1</sup>, var standard 1. linje behandling af mCRPC docetaxel (TAX 327 – Tannock et al)<sup>2</sup>. Andre lægemidler blev givet i protokolleret regi.

Efterfølgende er behandlingslandskabet ændret drastisk med fremkomsten af cabazitaxel (TROPIC-de Bono)<sup>3</sup> abirateron (androgensyntese-inhibitor) (COU-AA-302 og 301)<sup>1,4</sup>, enzalutamid (androgenreceptor-antagonist) (PREVAIL og AFFIRM)<sup>5,6</sup>, sipuleucel T (immunterapi) (IMPACT)<sup>7</sup> og radium 223 (ALSYMPCA)<sup>8</sup>.

Kemoterapi såvel som androgensyntese-inhibitorer, androgenreceptor-antagonister samt sipuleucel T og radium 223 har enkeltvis dokumenteret effekt på forløb og sygdomsbillede for mCRPC patienter, men progressiv dødelig sygdom vil forekomme på et tidspunkt og resistens opstår således uanset behandlingssekvens. Sipuleucel T og Radium 223 er ikke beskrevet i aktuelle fremstilling, da der ikke umiddelbart synes at være overlappende virkningsmekanismer.

Mekanismerne for tab af behandlingseffekt er fortsat genstand for megen diskussion og forskning og er således ikke fuldstændig klarlagt. Det drøftes, om tabet er en naturlig konsekvens af patienternes længerevarende sygdomsforløb og dermed større sygdomsbyrde med resistens til følge, eller om der er tale om regulær krydsresistens de enkelte lægemidler imellem.

Krydsresistens defineres som en tilstand, hvor effekten af et lægemiddel hæmmes af et andet med tilsvarende eller overlappende virkningsmekanisme.

#### Metode

RADS har valgt at belyse problemstillingen ved litteratursøgning med nedenstående søgestreng, idet den i det væsentligste burde repræsentere publiceret litteratur vedrørende potentiel krydsresistens i behandlingen af metastaserende kastrationsresistent cancer prostatae:

Search: (((("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh] OR ("MDV 3100"[Supplementary Concept] OR "MDV 3100"[All Fields] OR "enzalutamide"[All Fields])) OR ("docetaxel"[Supplementary Concept] OR "docetaxel"[All Fields])))) OR ("abiraterone"[Supplementary Concept] OR "abiraterone"[All Fields])))) OR ("cabazitaxel"[Supplementary Concept] OR "cabazitaxel"[All Fields])))) AND (cross[All Fields] AND resistance[All Fields]) Filters: 5 years, English

Supplerende litteratur er indhentet, når søgestrengens artikler har givet anledning dertil, og desuden er søgningens resultat finjusteret, når de enkelte artikler ikke har omhandlet prostatacancer. Der er herved fremkommet enkelte artikler, som ikke var relevante i aktuelle sammenhæng.

Litteratursøgningens resultat bærer generelt præg af 1) meget små undersøgelser af retrospektiv karakter med svært sammenlignelige grupper, 2) manglende information om baseline data, 3) manglende sikker opfølgning, samt 4) uens evalueringsmetoder. Der foreligger aktuelt ingen randomiseret undersøgelse, der reelt set kan understøtte det ene 1. linje præparat frem for det andet, eller for den sags skyld beslutningen om hvilket 2. linje præparat, der bør foretrækkes efter et givet 1. linje præparat.

## Docetaxel

Docetaxel virker ved at forstyrre det mikrotubulære netværk i cellerne. Stoffet bindes til tubulin og fremmer samlingen af tubulin i mikrotubuli samtidig med, at det hæmmer deres adskillelse. Dette fører til stabilisering af mikrotubuli, hvilket resulterer i hæmning af mitotiske og interfasecellulære funktioner og påvirker ad denne vej mange signalveje i cellen, herunder både ligandafhængig og liganduafhængig AR (androgenreceptor) nuklear translokation. Der er således begyndende evidens for, at docetaxel påvirker androgenreceptoren, hvorfor en potentiel resistensmekanisme i forhold til de endokrine AR behandlinger foreligger. Ligeledes mistes den prostataspecifikke komponent i docetaxels virkningsmekanisme muligvis i tumorer, som er blevet resistente overfor AR påvirkning (Fitzpatrick et al, Sternberg et al, Mostaghel, Schweizer et al)<sup>9-12</sup>.

Krydsresistens blev overvejet allerede under COU-AA 302 studiet. Man så her reduceret effekt af docetaxel post abirateron i forhold til respons i TAX 327 studiet. Mezynski et al<sup>13</sup> evaluerede retrospektivt effekten af docetaxel hos 35 patienter tidligere behandler med abirateron. Docetaxel udløste et fald i PSA på ≥ 50 % hos 9 patienter (26 %) med en median tid til progression på 4,6 mdr. Hos 13 patienter (37 %) sås et fald i PSA på ≥ 30 %. Den mediane OS var 12,5 mdr. Samtidig var de abirateron-resistente patienter også resistente over for docetaxel, hvilket dog ikke har kunnet bekræftes i andre studier (Aggarwal et al, Azad et al)<sup>14,15</sup>.

I TAX 327<sup>2</sup> var der et fald i PSA på ≥ 50 % for 45 % af patienterne og en median OS på 18,9 mdr.

Aggarwal et al<sup>14</sup> har publiceret lignende fund (median OS 12,4 mdr.), men dog et fald i PSA på ≥ 50 % hos 48 % af patienterne (11/23)

Schweizer et al<sup>16</sup> vurderede restrospektivt effekten af docetaxel post abirateron hos 119 patienter i et enkeltcenterstudie. 95 patienter modtog alene docetaxel og 24 patienter fik abirateron før docetaxel. Median PSA-PFS var 4,1 i abirateron-gruppen og 6,7 mdr. i gruppen, der modtog docetaxel alene. Samtidig var en PSA respons på ≥ 50 % mindre hyppigt i abirateron-gruppen (38 % vs. 63 %).

Azad et al<sup>15</sup> undersøgte ligeledes, om der fortsat var effekt af docetaxel post abirateron. I alt vurderedes 86 patienter, som dog på flere måder var en heterogen gruppe, idet nogle patienter tidligere havde modtaget docetaxel præ-abirateron, og således var utsat for docetaxel rechallenge. Median PFS og OS var henholdsvis 4,0 mdr. 11,6 mdr., hvilket svarer til resultaterne fra Schweizer<sup>16</sup>, Aggarwal<sup>14</sup> og Mezynski<sup>13</sup>.

Med hensyn til effekten af docetaxel post enzalutamid gav litteratursøgningen kun et enkelt resultat, et retrospektivt studie (Nadal et al<sup>17</sup>), som primært var designet til at se på effekten af enzalutamid alt efter om patienterne havde fået docetaxel. Studiet inkluderede 107 patienter, hvoraf 60 tidligere havde fået docetaxel og 47 var såkaldt docetaxel-naive. Det er dog vanskeligt at skabe fuldt overblik over studiet, idet en del af patienterne også havde modtaget abirateron eller ketokonazol, hvorfor sekvenserne varierede. I opgørelsen er der forsøgt stratificeret efter tidligere behandlingssekvens. Der sås ingen statistisk signifikant forskel i OS uanset om patienterne var docetaxel-naive eller ej. Studiet konkluderer, at effekten af enzalutamid nedsættes post docetaxel, hvilket i dag er helt parallelt med forskellene publiceret for henholdsvis PREVAIL<sup>5</sup> og AFFIRM<sup>6</sup>. I Nadal studiet savnes sammenligning med data fra TAX 327<sup>2</sup>, og der foreligger ingen oplysninger om docetaxels effekt post enzalutamid.

Tegn på in vivo resistens mellem docetaxel og enzalutamid er dokumenteret i et studie publiceret af Soest et al<sup>18</sup>. Kastrerede mus med henholdsvis enzalutamid-resistente og -naive tumorer blev behandlet med docetaxel og cabazitaxel. Tumorvækst, lokalisation af nukleær AR, AR-reguleret genekspression, Ki67 index (mål for celler i proliferation) og serum PSA blev analyseret. Docetaxel hæmmede tumorvækst, AR nukleær lokalisation og AR reguleret genekspression i enzalutamid-naive tumorer, men ikke i tumorer resistente over for enzalutamid.

I modsætning til docetaxel forblev cabazitaxel særdeles effektiv i enzalutamid-resistente celler uafhængigt af AR signalveje.

En vis præklinisk evidens for krydsresistens mellem de AR-målrettede behandlinger og docetaxel foreligger således. Det kan dog ikke anvendes klinisk, da mekanismerne for krydsresistens fortsat ikke er klarlagt men overvejende hypotesegenererende.

### **Cabazitaxel**

På baggrund af de få eksperimentelle data og retrospektive kliniske studier ser det ud til, at cabazitaxel i modsætning til docetaxel fortsat har aktivitet som 3. linje behandling efter docetaxel og abirateron/enzalutamid.

Pezaro et al<sup>19</sup>I analyserede retrospektivt 41 mænd behandlet med cabazitaxel efter progression på enzalutamid (4 pt.) eller abirateron (37 pt.) Den mediane OS var 15,8 måneder til sammenligning med TROPIC studiet med median OS på 15,1 mdr., når cabazitaxel anvendtes som 2. linje behandling efter docetaxel.

Nakouzi et al<sup>20</sup> har i et mindre, retrospektivt studie konkluderet, at der ikke synes at være krydsresistens mellem cabazitaxel og de nye AR-målrettede behandlinger. Man evaluerede 79 patienter, som progredierede efter docetaxel og abirateron (nogle havde tillige fået enzalutamid) og efterfølgende fik tilbuddt cabazitaxel i vanlig dosis. PSA respons på henholdsvis ≥ 30 % og ≥ 50 % sås hos henholdsvis 62 % og 35 % af patienterne. Der blev ikke fundet en korrelation mellem fald i PSA på cabazitaxel og varigheden af docetaxel- eller abirateron-behandling. Median PFS var 4,4 mdr. og median OS var 10,9 mdr.

Der findes ikke data på effekten af cabazitaxel efter enzalutamid<sup>21</sup>

### **Abirateron efterfulgt af enzalutamid**

Der foreligger klar dokumentation for signifikant effekt af både abirateron (COU-AA 301)<sup>4</sup> og enzalutamid (AFFIRM)<sup>6</sup> post docetaxel.

Derimod er der ingen evidens for, hvilket af de to præparater, der bør anvendes først, idet begge er testet mod placebo og ikke over for hinanden.

Der foreligger ingen randomiserede studier vedrørende sekvensen af abirateron/enzalutamid eller omvendt, men alene mindre retrospektive, hypotesegenerende studier, som ikke kan anvendes til at ekskludere det ene præparat frem for det andet i behandlingssekvensen.

Abirateron var den første af de to AR-målrettede behandlinger, der fik godkendelse, hvorfor behandlingssekvensen abirateron til enzalutamid er den bedst undersøgte, omend undersøgelsernes kvalitet er begrænset af små patientpopulationer og retrospektive data.

Brasso et al<sup>22</sup> publicerede i 2014 poolede data fra 4 europæiske centre for *compassionate-access* enzalutamid til mCRPC patienter, der var progredieret på både docetaxel og abirateron. Enzalutamid blev dermed anvendt som 3. linje behandling. Der var tale om i alt 137 patienter. Median OS var 8,3 mdr. (i modsætning til AFFIRM studiet, hvor median OS var 18,4 mdr). Imidlertid havde 45 patienter et fald i PSA ≥ 30 % og hos 22 patienter faldt PSA ≥ 50 %.

Overlevelsen hos disse patienter så ud til at være bedre end hos patienter, som ikke oplevede fald i PSA (11,4 mdr. mod 7,1 mdr.). PSA respons var ligeledes mindre robust end i AFFIRM, hvor 54 % af patienterne oplevede et fald i PSA på  $\geq 50\%$ .

Schrader et al<sup>23</sup> har ligeledes analyseret sekvensen abirateron-enzalutamid hos 35 patienter. Alle patienter havde tidligere modtaget behandling med docetaxel og ingen havde fået behandling med ketokonazol. 16 patienter (45,7 %) opnåede PSA reduktion på  $\geq 50\%$ . Der foreligger ingen oplysninger om andelen af patienter, som opnåede respons på  $\geq 30\%$ . Også i denne kohorte sås det, at initial abirateron-resistens ikke nødvendigvis forudsagde respons, eller mangel på samme, på enzalutamid-behandling, idet 3 af 19 patienter, som initialt var abirateron-insensitive, rent faktisk opnåede PSA respons på  $\geq 50\%$ . I aktuelle studie er median OS ikke vurderet.

I 2014 publicerede Badrising et al<sup>24</sup> data på 61 patienter, der modtog enzalutamid efter progression på docetaxel og abirateron. 13 patienter (21 %) havde et PSA fald på  $\geq 50\%$ . PFS var 12 uger, og median OS 31,6 uger. Som for Brasso-studiet gør det sig gældende, at effekten af enzalutamid post docetaxel og abirateron er mindre end forventet set i forhold til AFFIRM. Til gengæld påviste Badrising et al også, at respons på docetaxel og abirateron ikke kunne forudsige respons på enzalutamid.

### **Enzalutamid efterfulgt af Abirateron**

Noonan et al<sup>25</sup> publicerede allerede i 2012 en mindre opgørelse over 30 patienter fra 4 amerikanske centre, hvor man undersøgte effekten af abirateron hos patienter, der var progredieret på enzalutamid. Tid til progression var 15,4 uger, og der var intet radiologisk respons. Median OS var 50,1 uger. Tre patienter havde dog PSA respons på  $\geq 30\%$  og to af disse havde haft PSA progression som bedste respons på enzalutamid. Primær resistens mod enzalutamid udelukkede således ikke respons på abirateron. I COU-AA 301 studiet<sup>4</sup> var median OS for abirateron 15,8 måneder og behandlingseffekten således nedsat i forhold til det tidligere dokumenterede, når abirateron anvendes som 3. linje behandling frem for 2. linje.

Loriot et al<sup>26</sup> analyserede ligeledes data fra 38 patienter, som modtog abirateron efter enzalutamid, og her sås en reduktion i PSA  $\geq 50\%$  (defineret som PSA respons) hos 3 patienter (8 %) og  $\geq 30\%$  hos 7 patienter (18 %). Median OS var 7,2 måneder.

### **Konklusion**

Selvom mCRPC principielt er kastrationsresistent, er der alligevel også i denne fase af sygdommen en dannelsel af androgener, eksempelvis i form af intratumoral androgen syntese og binyrebark androgen produktion. Derfor har de nye AR-midler dokumenteret effekt selv på dette sene tidspunkt i sygdomsudviklingen.

Ved ensidig målrettet påvirkning af androgenreceptoren skal man være opmærksom på, at man risikerer en selektion af androgenreceptor negative cancerceller og heraf følgende klonal proliferation af disse celler.

Der er mistanke om krydsresistens mellem docetaxel, abirateron og enzalutamid. Imidlertid er resistensmekanismerne kun delvist belyst, og der resterer forsat diskussion om, hvorvidt effekttabet sker som konsekvens af tiltagende tumorbyrde snarere end regulær krydsresistens. Aktuelt er manglende respons i én linje eller på ét præparat ikke nødvendigvis ensbetydende med manglende respons på et andet præparat i samme familie.

PSA udvikling kan imidlertid anses som en prædikter for effekt, hvorfor patienter i behandling bør få foretaget PSA måling ved lægemiddelskift.

Præliminære studier har vist, at tilstedeværelsen af splicevarianter af AR i cirkulerende tumorceller (CTC), specielt AR-V7, hænger tæt sammen med resistens mod enzalutamid og abirateron<sup>27</sup>

Der foreligger fortsat ikke komparative studier, der kan dokumentere forskellige behandlingssekvensers effektforskelle, og derfor bør patienten, i det omfang det er muligt, indgå i kliniske studier.

Samtidig savnes der aktuelt markører eller andre indikatorer for, hvilke patienter der vil have gavn af hvilke behandlinger.

#### **Reference:**

- 1 Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138–48.
- 2 Tannock I, Wit R de, Berry W. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. ... *Engl J* ... 2004;:1502–1512.
- 3 De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147–54.
- 4 Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983–92.
- 5 Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424–33.
- 6 Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187–97.
- 7 Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411–22.
- 8 Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213–23.
- 9 Fitzpatrick JM, de Wit R. Taxane mechanisms of action: potential implications for treatment sequencing in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:1198–204.
- 10 Sternberg CN, Petrylak DP, Madan R a, et al. Progress in the treatment of advanced prostate cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014;:117–31.

- 11 Mostaghel E. Abiraterone in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Manag Res* 2014;:39–51.
- 12 Schweizer MT, Antonarakis ES. Chemotherapy and its evolving role in the management of advanced prostate cancer. *Asian J Androl* 2014;16:334–40.
- 13 Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol* 2012;23:2943–7.
- 14 Aggarwal R, Harris A, Formaker C, et al. Response to subsequent docetaxel in a patient cohort with metastatic castration-resistant prostate cancer after abiraterone acetate treatment. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:e167–72.
- 15 Azad A a, Leibowitz-Amit R, Eigl BJ, et al. A retrospective, Canadian multi-center study examining the impact of prior response to abiraterone acetate on efficacy of docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2014;74:1544–50.
- 16 Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, et al. The influence of prior abiraterone treatment on the clinical activity of docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;66:646–52.
- 17 Nadal R, Zhang Z, Rahman H, et al. Clinical activity of enzalutamide in Docetaxel-naïve and Docetaxel-pretreated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2014;74:1560–8.
- 18 Van Soest RJ, de Morrée ES, Kweldam CF, et al. Targeting the Androgen Receptor Confers In Vivo Cross-resistance Between Enzalutamide and Docetaxel, But Not Cabazitaxel, in Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2014;:2–6.
- 19 Pezaro CJ, Omlin AG, Altavilla A, et al. Activity of Cabazitaxel in Castration-resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel and Next-generation Endocrine Agents. *Eur Urol* 2014;66:459–65.
- 20 Al Nakouzi N, Le Moulec S, Albigès L, et al. Cabazitaxel Remains Active in Patients Progressing After Docetaxel Followed by Novel Androgen Receptor Pathway Targeted Therapies. *Eur Urol* 2014;:1–8.
- 21 Omlin A, Pezaro C, Gillessen Sommer S. Sequential use of novel therapeutics in advanced prostate cancer following docetaxel chemotherapy. *Ther Adv Urol* 2014;6:3–14.
- 22 Brasso K, Thomsen FB, Schrader AJ, et al. Enzalutamide Antitumour Activity Against Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel and Abiraterone: A Multicentre Analysis. *Eur Urol* 2014;:1–8.
- 23 Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann C-H, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol* 2014;65:30–6.

- 24 Badrising S, van der Noort V, van Oort IM, et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer* 2014;120:968–75.
- 25 Noonan KL, North S, Bitting RL, et al. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* 2013;24:1802–7.
- 26 Loriot Y, Bianchini D, Ileana E, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 2013;24:1807–12.
- 27 Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and Resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1028–38.

## Bilag 3

### Adverse Events of Any Grade, or of Grade 3 or 4, That Occurred or Worsened during Treatment.

**Table 4.** Adverse Events of Any Grade, or of Grade 3 or 4, That Occurred or Worsened during Treatment.

Adverse Event	Docetaxel Every 3 Wk (N=332)	Weekly Docetaxel (N=330)	Mitoxantrone Every 3 Wk (N=335)
<i>percent</i>			
Grade 3 or 4 anemia	5	5	2
Grade 3 or 4 thrombocytopenia	1	0	1
Grade 3 or 4 neutropenia	32*	2†	22
Febrile neutropenia	3	0	2
Impaired LVEF‡	10†	8†	22
Major decrease	1†	2*	7
Fatigue	53†	49†	35
Grade 3 or 4	5	5	5
Alopecia	65†	50†	13
Nausea, vomiting, or both	42	41	38
Diarrhea	32†	34†	10
Nail changes	30†	37†	7
Sensory neuropathy	30†	24†	7
Anorexia	17	21*	14
Change in taste	18†	24†	7
Stomatitis	20†	17†	8
Myalgia	14	14	13
Dyspnea	15*	14*	9
Tearing	10†	21†	1
Peripheral edema	19†	12†	1
Epistaxis	6	17†	2
≥1 Serious adverse event	26	29	20
Treatment-related death	0.3	0.3	1

\* P≤0.05 by Fisher's exact test for the comparison with the mitoxantrone group.

† P≤0.0015 by Fisher's exact test for the comparison with the mitoxantrone group. A Bonferroni adjustment for multiplicity was used to obtain the nominal significance level of 0.0015 (approximately 0.05÷34), on the basis of two tests being carried out on the 17 adverse events, with at least 20 events in at least one of the three treatment groups.

‡ A major decrease in the left ventricular ejection fraction (LVEF) was defined as a decrease of at least 10 percent in the absolute value to below the lower limit of the normal range.

Tannock IF et al. N Engl J Med 2004;351:1502-1512.

	Mitoxantrone (n=371)		Cabazitaxel (n=371)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
<b>Haematological†</b>				
Neutropenia	325 (88%)	215 (58%)	347 (94%)	303 (82%)
Febrile neutropenia	..	5 (1%)	..	28 (8%)
Leukopenia	343 (92%)	157 (42%)	355 (96%)	253 (68%)
Anaemia	302 (81%)	18 (5%)	361 (97%)	39 (11%)
Thrombocytopenia	160 (43%)	6 (2%)	176 (47%)	15 (4%)
<b>Non-haematological</b>				
Diarrhoea	39 (11%)	1 (<1%)	173 (47%)	23 (6%)
Fatigue	102 (27%)	11 (3%)	136 (37%)	18 (5%)
Asthenia	46 (12%)	9 (2%)	76 (20%)	17 (5%)
Back pain	45 (12%)	11 (3%)	60 (16%)	14 (4%)
Nausea	85 (23%)	1 (<1%)	127 (34%)	7 (2%)
Vomiting	38 (10%)	0	84 (23%)	7 (2%)
Haematuria	14 (4%)	2 (1%)	62 (17%)	7 (2%)
Abdominal pain	13 (4%)	0	43 (12%)	7 (2%)
Pain in extremity	27 (7%)	4 (1%)	30 (8%)	6 (2%)
Dyspnoea	17 (5%)	3 (1%)	44 (12%)	5 (1%)
Constipation	57 (15%)	2 (1%)	76 (20%)	4 (1%)
Pyrexia	23 (6%)	1 (<1%)	45 (12%)	4 (1%)
Arthralgia	31 (8%)	4 (1%)	39 (11%)	4 (1%)
Urinary-tract infection	11 (3%)	3 (1%)	27 (7%)	4 (1%)
Pain	18 (5%)	7 (2%)	20 (5%)	4 (1%)
Bone pain	19 (5%)	9 (2%)	19 (5%)	3 (1%)

Data are number of patients (%). \* Toxic effects were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)<sup>14</sup> and summarised with the Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology (version 12.0).<sup>15</sup> Events listed are those occurring at grade 3 or higher severity in ≥1% of patients in either treatment group. Grade 3 or higher events include those reported as leading to death (grade 5). †Data for haematological adverse events were based on laboratory assessments.

**Table 4: Adverse events reported in patients who received at least one dose of study treatment\***

De Bono JS et al, Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54

## Adverse Events

**Table 2.** Adverse Events.\*

Adverse Event	Abiraterone–Prednisone (N=542)	Prednisone Alone (N=540)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	537 (99)	524 (97)
Grade 3 or 4 adverse event	258 (48)	225 (42)
Any serious adverse event	178 (33)	142 (26)
Adverse event leading to treatment discontinuation	55 (10)	49 (9)
Adverse event leading to death*	20 (4)	12 (2)
Adverse event of grade 1–4 in ≥15% of patients in either group		
Fatigue	212 (39)	185 (34)
Back pain	173 (32)	173 (32)
Arthralgia	154 (28)	129 (24)
Nausea	120 (22)	118 (22)
Constipation	125 (23)	103 (19)
Hot flush	121 (22)	98 (18)
Diarrhea	117 (22)	96 (18)
Bone pain	106 (20)	103 (19)
Muscle spasm	75 (14)	110 (20)
Pain in extremity	90 (17)	85 (16)
Cough	94 (17)	73 (14)

\* The most common adverse events leading to death were general disorders, including disease progression, a decline in physical health, and infections including pneumonia and respiratory tract infection.

Ryan CJ et al. N Engl J Med 2013;368:138-148.

## Most Common Adverse Events and Events of Special Interest.

**Table 3. Most Common Adverse Events and Events of Special Interest.**

Adverse Events	Enzalutamide (N=871)		Placebo (N=844)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
<b>Most common adverse events<sup>a</sup></b>				
Fatigue	310 (36)	16 (2)	218 (26)	16 (2)
Back pain	235 (27)	22 (3)	187 (22)	25 (3)
Constipation	193 (22)	4 (<1)	145 (17)	3 (<1)
Arthralgia	177 (20)	12 (1)	135 (16)	9 (1)
Decreased appetite	158 (18)	2 (<1)	136 (16)	6 (1)
Hot flush	157 (18)	1 (<1)	65 (8)	0
Diarrhea	142 (16)	2 (<1)	119 (14)	3 (<1)
Hypertension	117 (13)	59 (7)	35 (4)	19 (2)
Asthenia	113 (13)	11 (1)	67 (8)	8 (1)
Fall	101 (12)	12 (1)	45 (5)	6 (1)
Weight loss	100 (11)	5 (1)	71 (8)	2 (<1)
Edema peripheral	92 (11)	2 (<1)	69 (8)	3 (<1)
Headache	91 (10)	2 (<1)	59 (7)	3 (<1)
<b>Specific adverse events</b>				
Any cardiac adverse event	88 (10)	24 (3)	66 (8)	18 (2)
Atrial fibrillation	16 (2)	3 (<1)	12 (1)	5 (1)
Acute coronary syndromes	7 (1)	7 (1)	4 (<1)	2 (<1)
Acute renal failure	32 (4)	12 (1)	38 (5)	12 (1)
Ischemic or hemorrhagic cerebrovascular event	12 (1)	6 (1)	9 (1)	3 (<1)
Elevation in alanine aminotransferase level	8 (1)	2 (<1)	5 (1)	1 (<1)
Seizure	1 (<1)†	1 (<1)†	1 (<1)	0

\* Included in this category are adverse events that were reported in at least 10% of patients in the enzalutamide group at a rate that was at least 2 percentage points higher than that in the placebo group.

† This seizure occurred after the data-cutoff date.

Beer TM et al. N Engl J Med 2014;371:424-433.

## Adverse Events That Occurred in at Least 5% of Patients in Either Study Group in the Safety Population.

**Table 3.** Adverse Events That Occurred in at Least 5% of Patients in Either Study Group in the Safety Population.

Adverse Event	Radium-223 (N = 600)				Placebo (N = 301)			
	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5*	All Grades <i>number of patients (percent)</i>	Grade 3	Grade 4	Grade 5*
<b>Hematologic</b>								
Anemia	187 (31)	65 (11)	11 (2)	0	92 (31)	37 (12)	2 (1)	1 (<1)
Thrombocytopenia	69 (12)	20 (3)	18 (3)	1 (<1)	17 (6)	5 (2)	1 (<1)	0
Neutropenia	30 (5)	9 (2)	4 (1)	0	3 (1)	2 (1)	0	0
<b>Nonhematologic</b>								
Constipation	108 (18)	6 (1)	0	0	64 (21)	4 (1)	0	0
Diarrhea	151 (25)	9 (2)	0	0	45 (15)	5 (2)	0	0
Nausea	213 (36)	10 (2)	0	0	104 (35)	5 (2)	0	0
Vomiting	111 (18)	10 (2)	0	0	41 (14)	7 (2)	0	0
Asthenia	35 (6)	5 (1)	0	0	18 (6)	4 (1)	0	0
Fatigue	154 (26)	21 (4)	3 (1)	0	77 (26)	16 (5)	2 (1)	0
Deterioration in general physical health	27 (4)	9 (2)	2 (<1)	5 (1)	21 (7)	8 (3)	2 (1)	2 (1)
Peripheral edema	76 (13)	10 (2)	0	0	30 (10)	3 (1)	1 (<1)	0
Pyrexia	38 (6)	3 (1)	0	0	19 (6)	3 (1)	0	0
Pneumonia	18 (3)	9 (2)	0	4 (1)	16 (5)	5 (2)	2 (1)	0
Urinary tract infection	47 (8)	7 (1)	0	0	28 (9)	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Weight loss	69 (12)	4 (1)	0	0	44 (15)	5 (2)	0	0
Anorexia	102 (17)	9 (2)	0	0	55 (18)	2 (1)	0	0
Decreased appetite	35 (6)	2 (<1)	0	0	13 (4)	0	0	0
Bone pain	300 (50)	120 (20)	5 (1)	0	187 (62)	74 (25)	3 (1)	0
Muscular weakness	9 (2)	2 (<1)	1 (<1)	0	17 (6)	6 (2)	0	0
Pathologic fracture	22 (4)	13 (2)	0	0	15 (5)	8 (3)	1 (<1)	0
Progression of malignant neoplasm	77 (13)	9 (2)	4 (1)	55 (9)	44 (15)	4 (1)	1 (<1)	33 (11)
Dizziness	43 (7)	2 (<1)	0	0	26 (9)	2 (1)	0	0
Spinal cord compression	25 (4)	14 (2)	6 (1)	1 (<1)	23 (8)	16 (5)	1 (<1)	0
Insomnia	27 (4)	0	0	0	21 (7)	1 (<1)	0	0
Hematuria	30 (5)	7 (1)	0	0	15 (5)	3 (1)	0	0
Urinary retention	25 (4)	9 (2)	0	0	18 (6)	6 (2)	0	0
Dyspnea	49 (8)	10 (2)	1 (<1)	1 (<1)	26 (9)	7 (2)	0	3 (1)

\* Only one grade 5 hematologic adverse event was considered to be possibly related to the study drug: thrombocytopenia in one patient in the radium-223 group.

Parker C et al. N Engl J Med 2013;369:213-223.

## Bilag 4

**Eksempler på igangværende studier omtalt i baggrundsnotatet:**  
**SSE-FS: Symptomatic skeletal event free survival.**

Studie	Fase	Intervention	Primær outcome	Kommentarer	Ref.
<b>PLATO</b>	IV	ABI+ P+ Placebo vs. ABI+P+ENZ	PFS	Chemo-naive	NCT01995513
<b>PRESIDE</b>	III	DOC+P+Placebo vs. DOC+P+ENZ	PFS	Chemo-naive	NCT02288247
<b>ABIDO</b>	II	DOC+P+ Placebo vs. DOC+P+ABI	1 år rPFS	Chemo-naive	NCT02036060
<b>PRIMCAB</b>	II	ENZ or ABI vs CBZ	rPFS	Primær resistens på ABI eller ENZ	NCT02379390
<b>Alliance</b>	III	ENZ vs ENZ+ABI+P	OS	Chemo-naive	NCT01949337
<b>PEACE III</b>	III	ENZ vs. ENZ+Radium- 223	rPFS	Chemo-naive	NCT02194842
<b>ERA 223</b>	III	ABI+P+Placebo vs. ABI+P+Radium-223	SSE-FS	Chemo-naive	NCT02043678
<b>FIRSTANA</b>	III	DOC+P vs. CAB+P	OS	Chemo-naive	NCT01308567

## Anvendelse af PSA til vurdering af behandlingseffekt

**Bilag 5.**  
**Dok. No.: 193435**

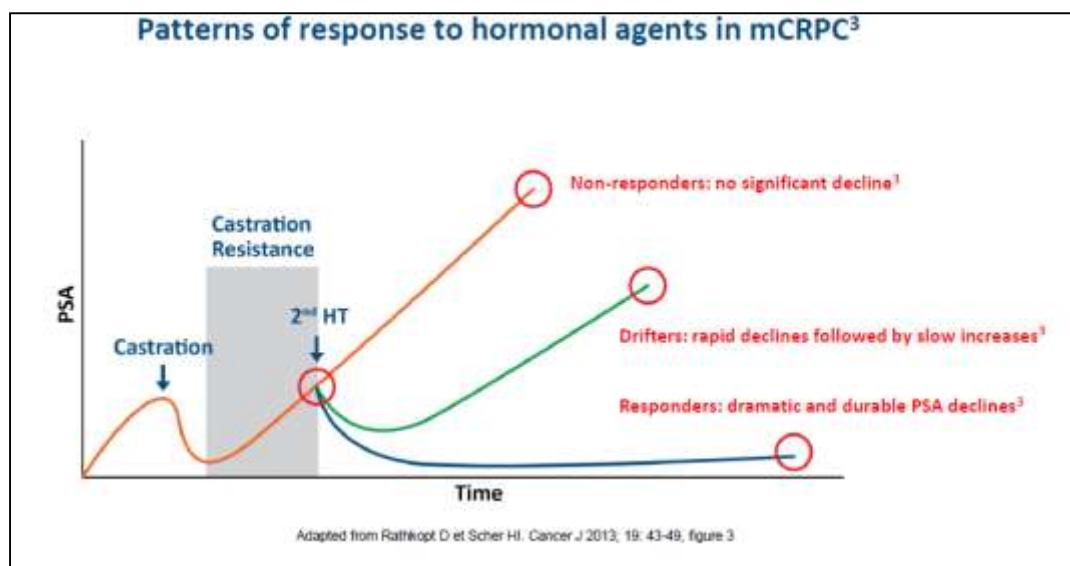
Rationalet bag anvendelse af gentagne PSA målinger som udtryk for effekt af behandling beror på at niveauet af Prostata Specifict Antigen er et udtryk for den igangværende tumoraktivitet.

Hæmmes tumoraktivitet, ses der derfor en påvirkning af PSA niveauet, det kan falde, det kan stabilisere sig eller det kan øges med nedsat stigningskraft.

Hæmmes tumoraktiviteten ikke ved svigt i behandling – ses en uforandret stigning i PSA, og behandling bør afbrydes.

Principielt sker fald af PSA i løbet af få uger efter behandling med lægemidler som direkte påvirker se-testosteronniveauet, hvorimod behandling med kemoterapeutika viser en mere langsomt indsættende effekt på PSA-niveauet.

Ved anvendelse af ugentlige målinger i forbindelse med behandling med abirateron eller enzalutamid vil PSA værdier give en indikation af behandlingens effekt. Som beskrevet i nedenstående graf kan PSA principielt udvikle sig på 3 måder. Ved effekt ses en varig sænkning af PSA indtil progression (nederste blå kurve). Ved manglende effekt ses ingen påvirkning af PSA niveauet (øverste røde kurve). Drifters er en patientgruppe, som trods manglende varig fastholdelse af lavt PSA niveau med langsom stigning af PSA over måneder, alligevel har en effekt på tumoraktiviteten (midterste grønne kurve).



Fænomenet er beskrevet i

1. de Bono et al. N Engl J Med 2011; 364: 1995-2005
2. Scher H et al. N Engl J Med 2012; 364: 1995-2005
3. Rathkopf D et Scher NIH Cancer J 2013; 19: 43-49
4. Chism DD et al. Expert Rev Anticancer Ther 2014; 13: 1-10

Og anvendelsen er nu bekræftet i

5. Orazio Gaffo et al. Potential value of PSA decline in identifying primary resistance to abiraterone acetate and enzalutamide. Future Oncology.
- Her konkluderes det at patienter som ikke indenfor 4 uger har opnået en reduction af PSA niveau på mindst 50 % skal vurderes nærmere m.h.p. den videre behandling.
6. samt abstract fra ASCO 2015(?), Alina C Fuerea et al. Early PSA-response is an independent prognostic factor in patients with mCRPC treated with next generation androgen pathway inhibitors

Anvendelsen af knoglescintigrafi er beskrevet i

7. Michael J. Morris et al; JCO Apr 20, 2015:1356-1363, hvor det fremgår hvorledes radiografisk Progressionsfri Overlevelse, rPFS, kan anvendes som en markør for fortsat tumoraktivitet.

Den optimale monitorering af effekt som fagudvalget på denne baggrund anbefaler er:

PSA måling uge 0, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36 og herefter hver 12 uge indtil progression (PSA stigning).