

# Tidlig kemoterapi til patienter som påbegynder kastrationsbehandling for metastaserende prostatacancer

## Tillæg til Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastaserende kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC

<b>Målgruppe</b>	Urologiske og onkologiske afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for medicinsk behandling af prostatacancer under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	28. september 2016	Version: 1.0, Tillæg til mCRPC 2.1 Dok.nr: 242186 Offentliggjort: Oktober 2016

## Indholdsfortegnelse

1 Formål .....	2
2 RADS anbefalinger .....	2
3 Forkortelser .....	2
4 Baggrund.....	2
5 Lægemedler.....	3
6 Metode .....	3
7 Effekt og bivirkninger .....	4
8 Adhærence (compliance) .....	10
9 Håndtering af lægemidlerne .....	10
10 Værdier og præferencer.....	10
11 Konklusion vedrørende lægemidlerne .....	10
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation .....	11
13 Kriterier for igangsætning af behandling .....	11
14 Monitorering af effekt og bivirkninger .....	11
15 Kriterier for seponering af behandling.....	12
16 Monitorering af lægemiddelforbruget.....	12
17 Anbefaling ved progression .....	12
18 Kriterier for revurdering af tillæg til baggrundsnotatet .....	13
19 Referencer .....	13
20 Fagudvalgets sammensætning.....	15
21 Ændringslog .....	15

## 1 Formål

Formålet med dette tillæg til RADS baggrundsnotatet er at belyse anvendelsen af tidlig kemoterapi til patienter som påbegynder kastrationsbehandling for metastaserende prostatacancer (herefter omtalt som hormonsensitiv prostatacancer).

## 2 RADS anbefalinger

- Patienter med prostatacancer med op til 16 ugers kastrationsbehandling, med high volume metastaserende hormonsensitiv prostatacancer, vil som udgangspunkt alle være kandidater til tidlig docetaxelbehandling, såfremt de har en performance status (PS) <2 samt tilfredsstillende organfunktion.
- Patienter med prostatacancer med op til 16 ugers kastrationsbehandling, med low volume metastaserende hormonsensitiv prostatacancer og en PS på <2, drøftes på MDT, idet de ud fra en individuel bedømmelse kan være kandidater til tidlig docetaxelbehandling.

## 3 Forkortelser

ADT	Androgen deprivation therapy
OS	Overall Survival
PFS	Progression Free Survival
PS	Performance Status
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
MDT	Multidisciplinære team

## 4 Baggrund

### 4.1 Introduktion

I behandlingen af prostatacancer, har man hidtil anvendt kemoterapi til patienter som ikke længere responderede på androgen deprivation therapy (ADT), dvs. kastrationsresistente.

Data fra randomiserede kontrollerede studier har nu indikeret, at anvendelsen af kemoterapi (docetaxel) til mænd med metastaserende hormonsensitiv prostatacancer er forbundet med en forlænget overlevelse og progressionsfri overlevelse (1,2).

Undersøgelser af effekten af tidlig docetaxel til patienter med ikke-metastaserende sygdom pågår, og patientpopulationen er derfor ikke omtalt i dette notat(2).

### 4.2 Patientgrundlag

Der diagnosticeres ca. 4600 nye patienter med prostatacancer om året, hvoraf ca. 10-15 % vil have metastaser på diagnosetidspunktet, og vil være kandidater til behandlingen(3,4). Dette tal dækker over både high og low volume metastaserende hormonsensitiv prostatacancer.

Specielt for low volume sygdom gælder, at alle patienter skal diskuteres på konference i det multidisciplinære team (MDT) og vurderes med henblik på en evt. gavnlig effekt af tidlig docetaxel.

## 5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler:

- L01CD02 docetaxel

Notatet omhandler udelukkende anvendelsen af docetaxel til patienter med metastaserende hormonsensitiv sygdom. For øvrige anbefalinger vedrørende brugen af docetaxel henvises til Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastaserende kastrationsresistent prostatacancer(5).

## 6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg ([www.rads.dk](http://www.rads.dk)).

### 6.1 Kliniske spørgsmål

Hvilke patienter med hormonsensitiv prostatacancer er kandidater til behandling med docetaxel?

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

#### **Population**

Patienter med metastaserende (M<sub>1</sub>), hormonsensitiv prostatacancer og en performance status på <2, herunder:

- Patienter med high volume disease, defineret som:  
Mindst 4 knoglemetastaser, hvoraf mindst én skal ligge udenfor columna og bækkenet eller ved visceral metastasering.
- Patienter med low volume disease, defineret som:  
Mindre end 4 knoglemetastaser og ingen viscerale metastaser.

#### **Interventioner**

Docetaxel i tidlig hormonsensitiv fase, hvor patienten er påbegyndt kastrationsbehandling.

#### **Komparatorer**

Kastrationsbehandling – kirurgisk eller medicinsk.

#### **Kritiske effekt-/bivirkningsmål**

**O<sub>1</sub>** Overlevelse (OS)

**O<sub>2</sub>** Progressionsfri overlevelse (PFS)

### 6.3 Litteratursøgning og –udvælgelse

Litteratursøgningen tager udgangspunkt i Metaanalysen af Tucci et al (2016)(6). Søgningen fra denne metaanalyse blev udført med følgende søgetermer: (*prostate cancer*) AND *docetaxel* AND (*random\**).

Tidspunktet for søgningen var juni 2015 med en opdateret søgning i august 2015. Metaanalysen inkluderer tre randomiserede kontrollerede forsøg.

For at sikre inklusion af relevante randomiserede studier, som måtte være publiceret efter august 2015, er søgningen opdateret i juni 2016 (dog begrænset til PubMed og Cochrane library). Herved blev 48 referencer identificeret, hvoraf 0 randomiserede studier blev fundet relevante, se bilag 1.

## 7 Effekt og bivirkninger

### Studiekaraktistika

Tre randomiserede kontrollerede studier har sammenlignet effekten af ADT i kombination med docetaxel med ADT alene (1,2,7). To af studierne (GETUG-AFU 15, n=385 og CHAARTED, n= 790) inkluderede mænd med metastaserende prostatacancer og randomiserede patienterne 1:1 til docetaxel + ADT og ADT alene (1,7,8).

Det tredje studie (STAMPEDE, n=2962) inkluderede mænd med højrisiko lokal, lokalavanceret, recidiverende eller metastaserende prostatacancer(2). I STAMPEDE blev patienterne randomiseret til 4 forskellige behandlingsarme; ADT alene (n=1184), ADT plus docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge + prednisolon 10 mg dagligt i 6 serier (n=592), ADT plus zoledronsyre og ADT plus zoledronsyre og docetaxel.

Fra STAMPEDE-studiet behandles i dette notat alene behandlingsarmene med docetaxel + ADT og ADT alene.

To af studierne har foretaget subgruppe analyser efter opdeling af patienterne i forhold til tumorbyrde. I GETUG-AFU 15 blev patienterne retrospektivt inddelt i high og low volume sygdom, hvorimod denne opdeling var planlagt på forhånd i CHAARTED (1,7,8).

En oversigt over yderligere studiekaraktistika er givet i tabel 1.

Resultaterne fra de tre studier er sammenfattet i en metaanalyse af Tucci et al (2016). Denne inkluderede alle randomiserede kontrollerede studier, som har sammenlignet tillæg af docetaxel til ADT hos patienter med metastaserende hormonsensitiv prostatacancer(6).

<b>Tabel 1. Studiekaraktistika for de tre inkluderede randomiserede studier</b>			
	<b>GETUG-AFU 15 (7,8)</b>	<b>CHAARTED (1)</b>	<b>STAMPEDE (2)</b>
Studiedesign	Open-label RCT	Open-label RCT	Open-label RCT
Deltagere og inklusionskriterier	385 mænd Bekræftet metastaserende prostatacancer, Karnofsky score $\geq 70$ % (ECOG 0-2), forventet levetid >3 måneder og tilfredsstillende lever- og nyrefunktion samt hæmatologisk funktion.	790 mænd Bekræftet metastaserende prostatacancer eller forhøjet PSA, radiologisk bekræftet metastaserende sygdom, ECOG score på 0-2. Tilfredsstillende organfunktion til at modtage behandling med docetaxel.	2962 mænd Prostatacancer som er nydiagnosticeret som metastaserende, node-positiv eller højrisiko lokalavanceret, eller tidligere behandlet med radikal kirurgi og/eller stråleterapi og nu med recidiv med højrisiko karakteristika. WHO performance status 0-2.

<b>Table 1. Study characteristics for the three included randomized studies</b>			
	<b>GETUG-AFU 15 (7,8)</b>	<b>CHAARTED (1)</b>	<b>STAMPEDE (2)</b>
Study design	Open-label RCT	Open-label RCT	Open-label RCT
Baseline characteristics for participants	Median age: 63-64 years Gns. Karnofsky-score: 100 % Gleason score $\geq 8$ : 57 % Node-positive: 54 % Metastatic at diagnosis: 71 % Metastatic after local treatment: 29 %	Median age: 63-64 years ECOG score $\geq 0$ : 70 % Gleason score $\geq 8$ : 60 % High-volume disease: 65 % No previous curative treatment: 73 %	Median age: 65 years Gleason score $\geq 8$ : 71 % Metastatic disease: 61 % Newly diagnosed: 94 %, 62 % with metastases. Recurrent disease: 6 %, metastatic: 48 %
Intervention and comparator	Randomized 1:1 to ADT alone (n=193) or ADT plus docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks in up to 9 series (n=192)  Standard premedication with prednisolone at each docetaxel series.  Treatment with bisphosphonate was allowed.	Randomized 1:1 to ADT alone (n=393) or ADT plus docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks in up to 6 series (n=397)  Oral dexamethasone was given 12,3 and 1 hour(r) before docetaxel.  Treatment with zoledronic acid, denosumab and growth factor (G-CSF) was allowed.	Randomized 2:1:1:1 to ADT alone (n=1184), ADT plus docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks in up to 6 series (n=592), ADT plus zoledronic acid* and ADT plus zoledronic acid and docetaxel*.  Prednisolone 10 mg daily between each series and standard premedication with prednisolone at each docetaxel series. It was not recommended to use G-CSF with docetaxel.
Median follow-up	83,9 months	29 months	43 months

<b>Tabel 1. Studiekarakteristika for de tre inkluderede randomiserede studier</b>			
	<b>GETUG-AFU 15 (7,8)</b>	<b>CHAARTED (1)</b>	<b>STAMPEDE (2)</b>
Studiedesign	Open-label RCT	Open-label RCT	Open-label RCT
Kriterier for anvendelse af ADT	Tidligere behandling hvis afsluttet $\geq 12$ måneder før inklusion i studie. Ved metastaserende sygdom hvis startet $\leq 2$ måneder før randomisering.	Adjuverende behandling hvis varighed $\leq 24$ måneder, med progression $> 12$ måneder efter afslutning af behandling. Ved metastaserende sygdom, hvis påbegyndt $< 120$ dage før randomisering og ingen tegn på progression.	Ikke relevant. Alle patienter opstartede første linje langtids ADT.
ADT	Orchiektomi eller LHRH agonister, alene eller i kombination med nonsteroid antiandrogen.  ADT blev påbegyndt 15-60 dage før inklusion hos 50 % af deltagerne.	Medicinsk eller kirurgisk kastration. Brug af nonsteroidal antiandrogen ved begyndelse af behandlingen var efter investigatorens skøn.  Median behandlingstid før inklusion i studiet: 1,2-1,3 måneder. Ingen ADT før randomisering: 13 %	LHRH analoger eller LHRH antagonist, eller bilateral orchiektomi i overensstemmelse med lokal praksis.  Median for ADT påbegyndt før randomisering: 2 uger før docetaxel: 9 uger.
Analyse	Intention-to-treat	Intention-to-treat	Intention-to-treat
* omtales ikke yderligere i dette dokument			

## 7.1 Effekt

### Patienter med metastaserende, hormonsensitiv prostatacancer og en performance status på $< 2$

#### Overlevelse (OS)

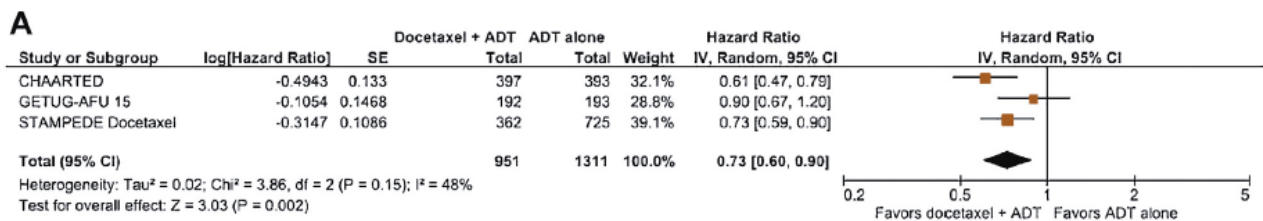
I STAMPEDE og CHAARTED var docetaxel ( $75 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge i 6 serier) i kombination med ADT forbundet med en statistisk signifikant forbedret overlevelse, sammenlignet med ADT alene (1,2). Der blev ikke fundet nogen statistisk signifikant forbedring af overlevelsen i GETUG-AFU 15 studiet ( $75 \text{ mg/m}^2$  hver 3. uge, median 8 serier) (7,8).

For gruppen af mænd med metastaserende sygdom i STAMPEDE, var overlevelsen, efter median opfølgning på 43 måneder, signifikant forbedret med 15 måneder for gruppen som modtog docetaxel + ADT + prednisolon 10 mg dagligt sammenlignet med ADT alene (median 60 måneder vs. 45 måneder, 5-års overlevelse 50 % vs. 39 %; HR 0,76,  $p = 0,005$ ) (2).

I CHAARTED, efter median opfølgning på 28,9 måneder, var overlevelsen signifikant forbedret med 13,6 måneder for docetaxel + ADT-gruppen sammenlignet med ADT-gruppen (median 57,6 vs. 44,0 måneder; HR 0,061,  $p < 0,001$ ) (1).

Efter en median opfølgning på 83,9 måneder i GETUG-AFU 15, fandt man en ikke statistisk signifikant forskel i overlevelsen hos patienter behandlet med docetaxel + ADT (62,1 måneder) sammenlignet med ADT alene (48,6 måneder) (HR 0,88; p=0,3) (7,8).

Ved metaanalysen af alle tre studier fandtes en hazard ratio på 0,73 (95% CI: 0,60, 0,90) til



**Figur 1.** Forest plot over hazard ratio for overlevelse hos patienter med metastaserende prostatacancer (kilde: Tucci et al (2016))

fordel for docetaxel + ADT (p=0,002) (se figur 1)(6).

#### High-volume metastaserende sygdom

I studierne GETUG-AFU 15 og CHAARTED inddeltes patienterne i to grupper; high-volume og low-volume disease (retrospektivt i GETUG-AFU 15 og prospektivt i CHAARTED). I GETUG-AFU 15 fandt man ingen statistisk signifikant forskel i overlevelse ved tillæg af docetaxel til ADT hos patienter med high-volume disease (38,9 måneder vs. 35,1 måneder; HR 0,78; p=0,14). Der var heller ikke signifikant forskel mellem effekten af docetaxel på patienter med high-volume og low-volume disease (p=0,4)(7,8).

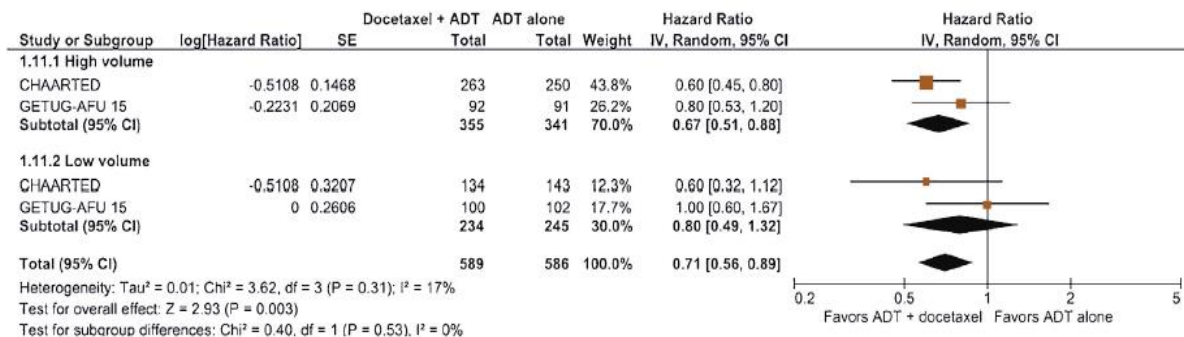
I CHAARTED var docetaxel + ADT forbundet med en mere markant forbedring af overlevelsen hos patienter med high volume disease (17 måneder) i forhold til den samlede population (13,6 måneder). Effekten var statistisk signifikant bedre hos patienter, som modtog docetaxel + ADT sammenlignet med ADT alene (49,2 vs. vs. 32,2 måneder; HR = 0,60, p<0,001) for patienter med high-volume disease (1).

Ved metaanalysen af begge studier fandtes en hazard ratio på 0,67 (0,51, 0,88) til fordel for docetaxel + ADT ved high volume sygdom (p=0,003) (se figur 2) (6).

#### Low-volume metastaserende sygdom

Median overlevelse for patienter med low-volume disease var endnu ikke nået ved analysetidspunktet i CHAARTED (median follow-up: 28,9 måneder). I GETUG-AFU 15 var median overlevelse hos patienter med low-volume disease ikke nået for gruppen som modtog docetaxel + ADT og 83,4 måneder for gruppen som modtog ADT alene (7,8).

Ved metaanalysen af begge studier fandtes en ikke-signifikant hazard ratio på 0,80 (0,49, 1,32) til fordel for docetaxel + ADT (se figur 2) (6).



**Figur 2.** Forest plot over hazard ratio for overlevelsen hos patienter med hhv. stor tumorbyrde (high volume) og lille tumorbyrde (low volume) (kilde: Tucci et al (2016))

### Progressionsfri overlevelse

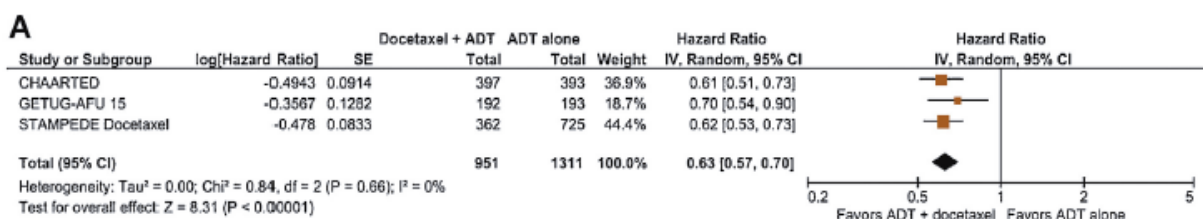
Tillæg af docetaxel til ADT var forbundet med en statistisk signifikant forbedring af PFS for mænd med metastaserende sygdom i alle tre studier (1,2,7,8).

Den progressionsfri overlevelse i STAMPEDE var signifikant bedre for patienter som modtog docetaxel + ADT sammenlignet med ADT alene (HR 0,60, p<0,001, median PFS ikke rapporteret) (2).

I CHAARTED var tiden til udvikling af kastrationsresistent sygdom 20,2 måneder i docetaxel + ADT-gruppen og 11,7 måneder i ADT-gruppen (HR 0,61; p<0,001) (1).

Median biokemisk progressionsfri overlevelse i GETUG-AFU 15 var 22,9 måneder for docetaxel + ADT vs. 12,9 måneder for ADT alene (HR 0,67; p<0,001) (7,8).

Ved metaanalysen af alle tre studier fandtes en hazard ratio på 0,63 (0,57, 0,70) til fordel for docetaxel + ADT (p<0,001) (6).



**Figur 3.** Forest plot over hazard ratio for progressionsfri overlevelse hos patienter med metastaserende prostatacancer. (kilde: Tucci et al (2016))

### High-volume metastaserende sygdom

PFS for patienter med high-volume disease er opgjort i GETUG-AFU 15. Her sås PFS på 15,2 måneder for docetaxel + ADT vs. 9,2 måneder for ADT alene (HR 0,58; p<0,001) (7,8).



### Low-volume metastaserende sygdom

PFS for patienter med low-volume disease er opgjort i GETUG-AFU 15. Her sås en ikke-signifikant forskel i PFS på 40,9 måneder for docetaxel+ADT vs. 22,4 måneder for ADT alene (HR 0,79; p=0,16)(7,8).

**Tabel 2. Data for overlevelse rapporteret i de enkelte studier. (kilde: Tucci et al (2016))**

	GETUG-AFU 15	CHAARTED-E3805	STAMPEDE (kun metastaserende sygdom)
<b>Antal patienter</b>			
ADT alene	193	393	725
ADT + docetaxel	192	397	362
<b>Antal events</b>			
ADT alene	212 (begge arme)	136	363
ADT + docetaxel		101	136
<b>Median OS, måneder</b>			
ADT alene	46,5	44,0	43
ADT + docetaxel	60,9	57,6	65
<b>Forskel i måneder</b>			
<b>HR (95 % CI)</b>	0,9 (0,7-1,2) p= 0,4	0,61 (0,47-0,80) p<0,001	0,73 (0,59-0,89) p= 0,002

### 7.2 Bivirkninger

Vedrørende bivirkninger ved behandling med docetaxel henvises til mCRPC baggrundsnotatets hoveddel punkt 7.

Vedrørende bivirkninger ved kastrationsbehandling henvises til baggrundsnotatet for endokrinbehandling af metastaserende prostatacancer(9) bilag 1, tabel 2, samt de godkendte produktresumeeer.

## 8 Adhærence (compliance)

Behandlingen foregår på hospital, hvorfor compliance forudsættes at være optimal.

## 9 Håndtering af lægemidlerne

Vedrørende håndtering af docetaxel henvises til mCRPC baggrundsnotatets hoveddel punkt 9.

Vedrørende håndtering af lægemidler til kastrationsbehandling henvises til baggrundsnotatet for endokrinbehandling af metastaserende prostatacancer(9) bilag 1, tabel 2, samt de godkendte produktresuméer.

## 10 Værdier og præferencer

Vedrørende værdier og præferencer henvises til punktet i baggrundsnotatets hoveddel punkt 10.

## 11 Konklusion vedrørende lægemidlerne

En metaanalyse af tre randomiserede studier fandt, at anvendelse af docetaxel til patienter med metastaserende prostatacancer i den tidlige endokrine fase, er forbundet med signifikant længere overlevelse, end ADT alene. I to af studierne skelnes mellem high- og low tumor volume og metaanalysen af disse fandt en forlænget overlevelse for patienter med high tumor volume. Data vedrørende low tumor volume er aktuelt ikke modne.

På baggrund af de aktuelle resultater, anbefaler RADS kombinationsbehandling med 6 serier docetaxel + ADT uden lavdosis prednisolon\*, som standardbehandling til patienter som opfylder følgende betingelser:

- High volume metastaserende hormonsensitiv prostatacancer, defineret ved mindst 4 knoglemetastaser, hvoraf én ligger uden for columna totalis og bækkenet eller ved visceral metastasering.
- Har maksimalt modtaget medicinsk kastrationsbehandling i 16 uger inden start på kemoterapi.
- Performance status <2
- Tilfredsstillende organfunktion, herunder:
  - Nyrefunktion eGFR på >30ml/min.
  - Leverfunktion uden levermetastaser: ALAT <2,5 x øvre normalværdi.
  - Leverfunktion ved påviste lever metastaser: bilirubin <1,5 x øvre normalværdi, ALAT <5 x øvre normalværdi.

Alle patienter med metastaserende sygdom (M<sub>1</sub>), uanset om der er tale om primær metastaserende sygdom eller progression til metastaserende sygdom efter kurativt intenderet

behandling, kan diskuteres på MDT-konference, idet også patienter som ikke opfylder ovenstående kriterier kan være kandidater til tidlig docetaxel.

\* Der er ikke konsistente data i de 3 studier som bekræfter anvendelsen af daglig lavdosis prednisolon. Da patienterne i forvejen er i risiko for osteoporose på baggrund af den langvarige kastrationsbehandling er der god grund til at være tilbageholden med prednisolon.

## 12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Lægemiddel	Dosis	Længde af behandlingsserie	Antal behandlingsserier	Sammenligningsvolumen per 28 dage
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> *	21 dage	6	175 mg fra hætteglas uden spild

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

## 13 Kriterier for igangsætning af behandling

Igangsætning af behandling med docetaxel + ADT uden lavdosis prednisolon kan ske til patienter som opfylder følgende kriterier:

- High volume metastaserende hormonsensitiv prostatacancer, defineret ved mindst 4 knoglemetastaser hvoraf én ligger uden for columna totalis og bækkenet eller ved visceral metastasering.
- Har maksimalt modtaget medicinsk kastrationsbehandling i 16 uger inden start på kemoterapi
- Performance status <2
- Tilfredsstillende organfunktion, herunder:
  - Nyrefunktion eGFR på >30ml/min.
  - Leverfunktion uden levermetastaser: ALAT <2,5 x øvre normalværdi.
  - Leverfunktion ved påviste lever metastaser: bilirubin <1,5 x øvre normalværdi, ALAT <5 x øvre normalværdi.

Alle patienter med metastaserende sygdom (M<sub>1</sub>), uanset om der er tale om primær metastaserende sygdom eller progression til metastaserende sygdom efter kurativt intenderet behandling, kan diskuteres på MDT-konference, idet også patienter som ikke opfylder ovenstående kriterier kan være kandidater til tidlig docetaxel.

## 14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Der henvises til baggrundsnotatets hoveddel punkt 14.

Alle patienter der tilbydes tidlig docetaxelbehandling (skønsmæssigt 500 årligt) skal ud over hidtidig billediagnostik (knoglescintigrafi) have foretaget en diagnostisk/baseline CT-scanning af thorax, abdomen og bækken. Efter afsluttet behandling med 6 serier docetaxel foretages fornyet CT-scanning og knogleskintigrafi som udgangspunkt for senere kontrol.

## **15 Kriterier for seponering af behandling**

- Docetaxel seponeres ved manglende tolerance overfor docetaxel.
- Docetaxel seponeres ved progression under behandling med docetaxel.

OBS: Kastrationsbehandling fortsætter livslangt.

## **16 Monitorering af lægemiddelforbruget**

Da docetaxel anvendes til flere indikationer, vil monitorering af lægemiddelforbruget ikke tilføje nogen værdi. Der henvises i stedet til de opsamlede data hos DaProCa.

## **17 Anbefaling ved progression**

Da tidlig docetaxel er en ny behandlingsstrategi, findes der ingen studier, som har evalueret effekten af de øvrige lægemidler til behandling af mCRPC, efter behandling med docetaxel, når docetaxel er anvendt tidligt i den hormonsensitive fase. Det er derfor ikke muligt at angive en prioriteret rækkefølge for anvendelsen af de øvrige lægemidler (cabacitaxel, abiratoron, enzalutamid og radium 223) ved progression efter tidlig docetaxel. Lægemidlerne har dog alle en påvist effekt hos patienter, som er behandlet med docetaxel, i den kastrationsresistente fase, og betragtes derfor fortsat som relevante behandlinger efter tidlig docetaxel.

For gennemgang af evidensen af disse lægemidlers indbyrdes placering som behandling efter docetaxel henvises til Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastaserende kastrationsresistent prostatacancer(5).

Ved progression efter behandling med docetaxel i tidlig endokrin fase hos patienter med hormonsensitiv prostatacancer som er i samtidig kastrationsbehandling.

### 1. Linje, og efterfølgende linjer

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

De specielle forudsætninger er:

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

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

\* Enzalutamid; primært til patienter uden neurologiske udfaldssymptomer, herunder kramper.

\*\* Abirateron; primært til patienter uden kardiovaskulære symptomer, som kan tolerere supplerende behandling med prednisolon.

Patienter som har oplevet progression, under eller efter behandling med et lægemiddel, skal som udgangspunkt ikke have tilbudt behandling med det pågældende lægemiddel igen.

## 18 Kriterier for revurdering af tillæg til baggrundsnotatet

Opdatering af selve baggrundsnotatet.

Når der fremkommer ny evidens som giver anledning til ny vurdering.

3 år efter tillæggets publicering.

## 19 Referencer

1. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-46.
2. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163-77.
3. Cancerregisteret. Nye kræfttilfælde i Danmark - 2014. 2014;1-51.
4. Zacho HD, Barsi T, Mortensen JC, Mogensen MK, Bertelsen H, Josephsen N, et al. Prospective multicenter study of bone scintigraphy in consecutive patients with newly diagnosed prostate cancer. *Clin Nucl Med.* 2014;39(1):26-31.
5. RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC, November 2015.
6. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Buttigliero C, Fiori C, Porpiglia F, et al. Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive

Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol. Switzerland*; 2016 Apr;69(4):563–73.

7. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, Open-label, Phase 3 trial. *Lancet Oncol. Elsevier Ltd*; 2013;14(2):149–58.
8. Gravis G, Boher J-M, Joly F, Soulie M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2015 Nov;
9. RADS baggrundsnotat for endokrin behandling af cancer prostatae, version 2.1, 25.06.2013. [wwwRADS.dk](http://www.RADS.dk). 2013;

## 20 Fagudvalgets sammensætning

<b>Fagudvalgets sammensætning</b>	<p><b>Inge Mejlholm</b>, formand, overlæge, Dansk Selskab for Klinisk Onkologi og Organisationen af Lægevidenskabelige Selskaber</p> <p><b>Michael Borre</b>, næstformand overlæge, professor dr.med., ph.d. DaProCa og Organisationen af Lægevidenskabelige Selskaber</p> <p><b>Mette Moe Kempel</b>, overlæge, Region Nordjylland</p> <p><b>Niels Harving</b>, overlæge, Region Nordjylland</p> <p><b>Lise Bentzen</b>, overlæge, professor, ph.d., Region Midtjylland</p> <p><b>Peder Høgsgaard Graversen</b>, ledende overlæge Region Midt</p> <p><b>Steinbjørn Hansen</b>, overlæge ph.d., Region Syddanmark</p> <p><b>Ulla Geertsen</b>, ledende overlæge ph.d., Region Syddanmark</p> <p><b>Claus Dahl</b>, ledende overlæge, Region Sjælland</p> <p><b>Redas Trepiakis</b>, overlæge, Region Sjælland</p> <p><b>Gedske Daugaard</b>, professor, overlæge dr.med, Region Hovedstaden</p> <p><b>Peter Iversen</b>, professor, overlæge, Region Hovedstaden</p> <p><b>Henrik Jakobsen</b>, overlæge, Region Hovedstaden</p> <p><b>Jesper Hallas</b>, cand.med., dr.med., professor, overlæge Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p><b>Anette Nørkær Pedersen</b>, afdelingsleder, farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p><b>Ahmed Zedan</b>, faglig sekretær, udpeget af formanden.</p>
-----------------------------------	--

## 21 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	Oktober 2016	1. vurdering