

Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Onkologiske afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for metastaserende malignt melanom under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Gældende fra	December 2016	Version: 1.0 Dok.nr: Offentliggjort: december 2016

Formål

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

Konklusion vedr. lægemidlerne

	P1: Behandlingsnaive patienter med BRAF wild type n=100		
	PD-L1 negative		PD-L1 positive
Anvend som 1. valg til min. 40 % af populationen	Ipilimumab + nivolumab	Anvend som 1. valg til min. 60 % af populationen	Pembrolizumab eller nivolumab
Overvej	Pembrolizumab eller nivolumab	Overvej	
Anvend ikke rutinemæssigt	Temozolomid Ipilimumab	Anvend ikke rutinemæssigt	Temozolomid Ipilimumab
Anvend ikke		Anvend ikke	

	P2: Behandlingsnaive patienter med BRAF-mutation n=100		
	PD-L1 negative		PD-L1 positive
Anvend som 1. valg til min. 40 % af populationen	Ipilimumab + Nivolumab	Anvend som 1. valg til min. 50 % af populationen	Pembrolizumab eller nivolumab
Overvej	Dabrafenib + trametinib Nivolumab eller pembrolizumab	Overvej	Dabrafenib + trametinib
Anvend ikke rutinemæssigt	Vemurafenib + cobimetinib Temozolomid Ipilimumab	Anvend ikke rutinemæssigt	Vemurafenib + cobimetinib Temozolomid Ipilimumab

Anvend ikke		Anvend ikke	
-------------	--	-------------	--

P3: Behandlingsnaive patienter med BRAF wild type og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN n=90			
	Ved >2*ULN LDH		Ved CNS metastase
Anvend som 1. valg til min. 40 % af populationen	Ipilimumab + nivolumab	Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen	Temozolomid
Overvej	Nivolumab eller pembrolizumab	Overvej	
Anvend ikke rutinemæssigt		Anvend ikke rutinemæssigt	
Anvend ikke		Anvend ikke	

P4: Behandlingsnaive patienter med BRAF-mutation og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN n=60	
Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen	Dabrafenib/trametinib
Overvej	Ipilimumab + Nivolumab Nivolumab eller pembrolizumab
Anvend ikke rutinemæssigt	Vemurafenib + cobimetinib
Anvend ikke	

P5: Tidligere behandlede patienter med BRAF wild type n=85			
	Ved tidl. ipilimumab + nivolumab		Ved tidl. PD-1
Anvend som 1. valg til min. 75 % af populationen	Klinisk forsøg	Anvend som 1. valg til min. 25 % af populationen	Ipilimumab
Overvej	IL-2	Overvej	IL-2
Anvend ikke rutinemæssigt	Temozolomid	Anvend ikke rutinemæssigt	Temozolomid
Anvend ikke		Anvend ikke	

P6: Tidligere behandlede patienter med BRAF-mutation n=85			
	Ved tidl. ipilimumab + nivolumab		Ved tidl. BRAF/MEK
Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen	Dabrafenib/trametinib	Anvend som 1. valg til min. 5 % af populationen	Pembrolizumab eller nivolumab
Overvej		Overvej	Ipilimumab + nivolumab
Anvend ikke rutinemæssigt	Vemurafenib + cobimetinib Temozolomid	Anvend ikke rutinemæssigt	Temozolomid
Anvend ikke		Anvend ikke	

P7: Tidligere behandlet patienter med BRAF wild type og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN n=30	
Anvend som 1. valg	
Overvej	Kliniske forsøg Pembrolizumab eller nivolumab Temozolomid (Ved LDH >2*ULN)
Anvend ikke rutinemæssigt	
Anvend ikke	

P8: Tidligere behandlet patienter med BRAF-mutation og symptomatiske hjernemetastaser eller LDH >2*ULN n=30			
	Ved tidl. BRAF/MEK		Ved tidl. Ipilimumab + nivolumab
Anvend som 1. valg	Pembrolizumab eller nivolumab	Anvend som 1. valg	Dabrafenib + trametinib
Overvej	Kliniske forsøg	Overvej	Kliniske forsøg
Anvend ikke rutinemæssigt		Anvend ikke rutinemæssigt	Vemurafenib + cobimetinib
Anvend ikke		Anvend ikke	

Kriterier for igangsætning af behandling

Mutationstest:

BRAF-mutationer i V600 forekommer hos ca. 50 % af alle malignt melanom patienter. Mutationen er stabil over tid. Viden om tilstedeværelse af disse mutationer er vigtig for at træffe et optimalt behandlingsvalg hos de patienter, der udvikler metastaserende malignt melanom. Af disse grunde bør undersøgelsen foretages hos alle patienter med høj risiko for recidiv af deres melanomsygdom. Det faglige udvalg anbefaler, at alle patienter, som i forbindelse med det primære operative indgreb får påvist metastaser i de sentinelle

lymfeknuder, efter operationen får lavet en analyse for tilstedeværelse af BRAF-mutation. Udvalget anser det for ønskeligt, at analysemetoden ensartes på de danske patologiske afdelinger.

PD-L1 liganden til PD-1 receptoren har en mulig prædikativ værdi for behandling med antistoffer rettet mod PD-1 og PD-L1. PD-L1 liganden findes i en konstitutiv og en dynamisk form. Det betyder, at analysesvar kan variere over tid, men også med variation i forskellige metastaser. På den baggrund anser udvalget det derfor for meget vigtigt, at usikkerheden i forbindelse med analyser for PD-L1 ikke øges yderligere ved, at man på forskellige laboratorier anvender forskellige analysemetoder. Udvalget anbefaler, at man placerer de nøglelaboratorier, der skal udføre disse analyser på malignt melanom-patienter, i forbindelse med de afdelinger, der behandler disse patienter (Århus, Odense og Herlev). Samtidig anbefales det kraftigt, at der på disse laboratorier anvendes samme analysemetode.

Monitorering af effekten

Ved alle behandlinger foretages statusscanninger med relevant modalitet såsom CT, PET-CT eller MR-scanning hver 3. måned under aktiv behandling. Ved behandling med checkpoint-inhibitorer skal muligheden for pseudoprogression tænkes ved RECIST-progression efter de første 3 måneders behandling, hvis der ikke samtidig er klinisk forværring af patientens tilstand. Ved mistanke om pseudoprogression kan yderligere 3 måneders behandling gives. Bivirkninger monitoreres løbende, og patient/pårørende er nøje instrueret i at kontakte behandlende afdeling ved generende bivirkninger eller tvivl, om et symptom kan være en bivirkning. Ved indlæggelse på lokalt sygehus bør behandlende afdeling vejlede lokalt sygehus i udredning og behandling af bivirkninger. Ved særlig komplicerede bivirkninger bør behandlingen foregå på behandlende afdeling. Vejledning i håndtering af bivirkninger til checkpoint-inhibitorer revideres løbende af melanomgruppen, og seneste udgave kan findes på DSKO's hjemmeside (<http://www.dsko.org/>).

Kriterier for skift af behandling

Skift af behandling foregår som udgangspunkt kun ved progression af kræftsygdommen. En undtagelse er skift af dabrafenib til vemurafenib ved uacceptable bivirkninger i form af feber.

Kriterier for seponering af behandling

En behandling seponeres, hvis der fremkommer alvorlige bivirkninger, eksempelvis som beskrevet i vejledningen til checkpoint-inhibitorer eller ved sikker sygdomsprogression. Endvidere kan patient og behandlende læge aftale behandlingsstop efter længere tids behandling ved stabilt respons.

Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

RADS vurderer, at følgende lægemidler kan ligestilles: nivolumab og pembrolizumab, i følgende populationer: P1-2 + P6-8.

Det antages, at en standardpatient vejer 73 kg, og sammenligningsperioden vurderes til 12 uger.

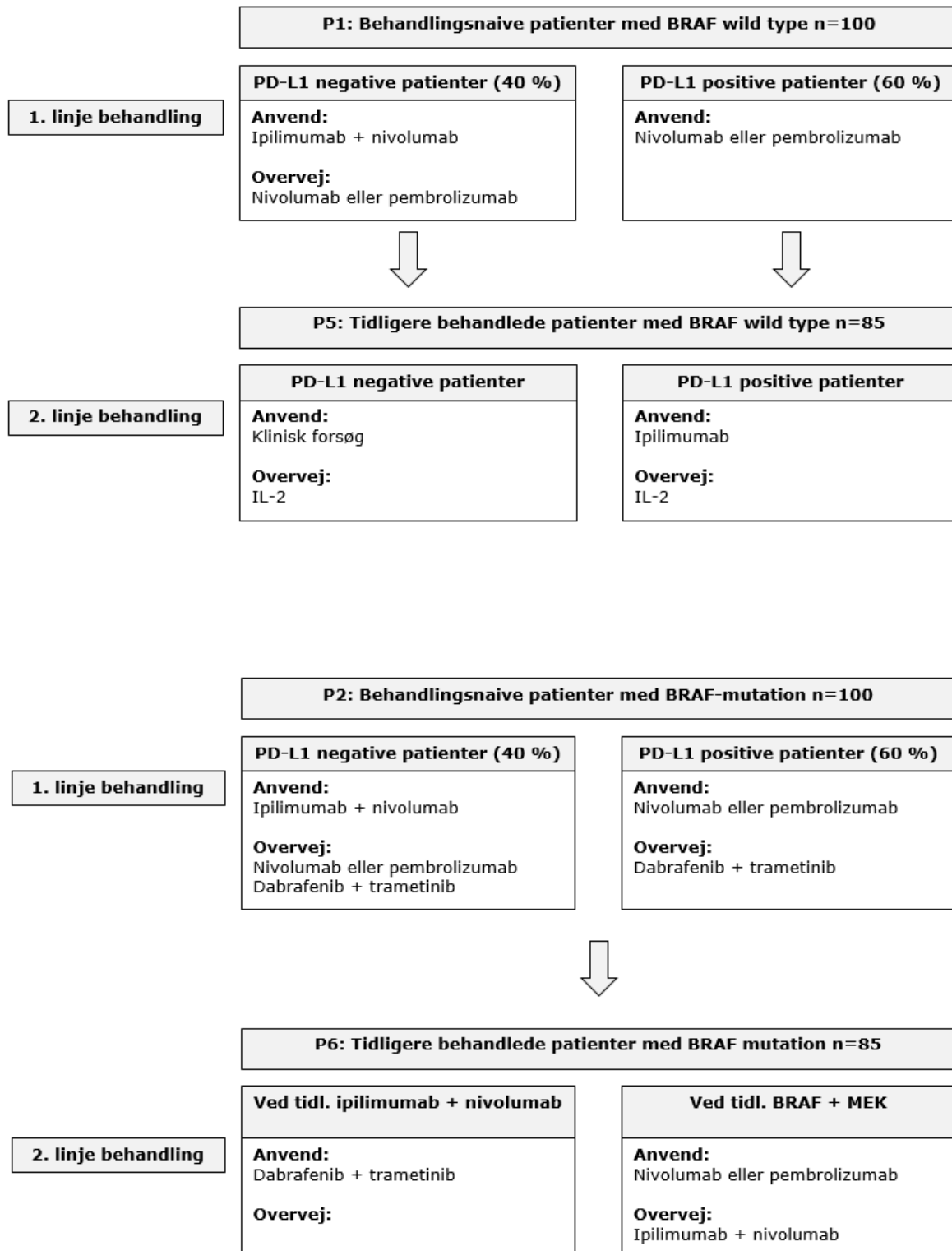
Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag	Total antal mg
Pembrolizumab	2 mg/kg hver 3. uge	12 uger	4 doser	584
Nivolumab	3 mg/kg hver 2. uge	12 uger	6 doser	1314

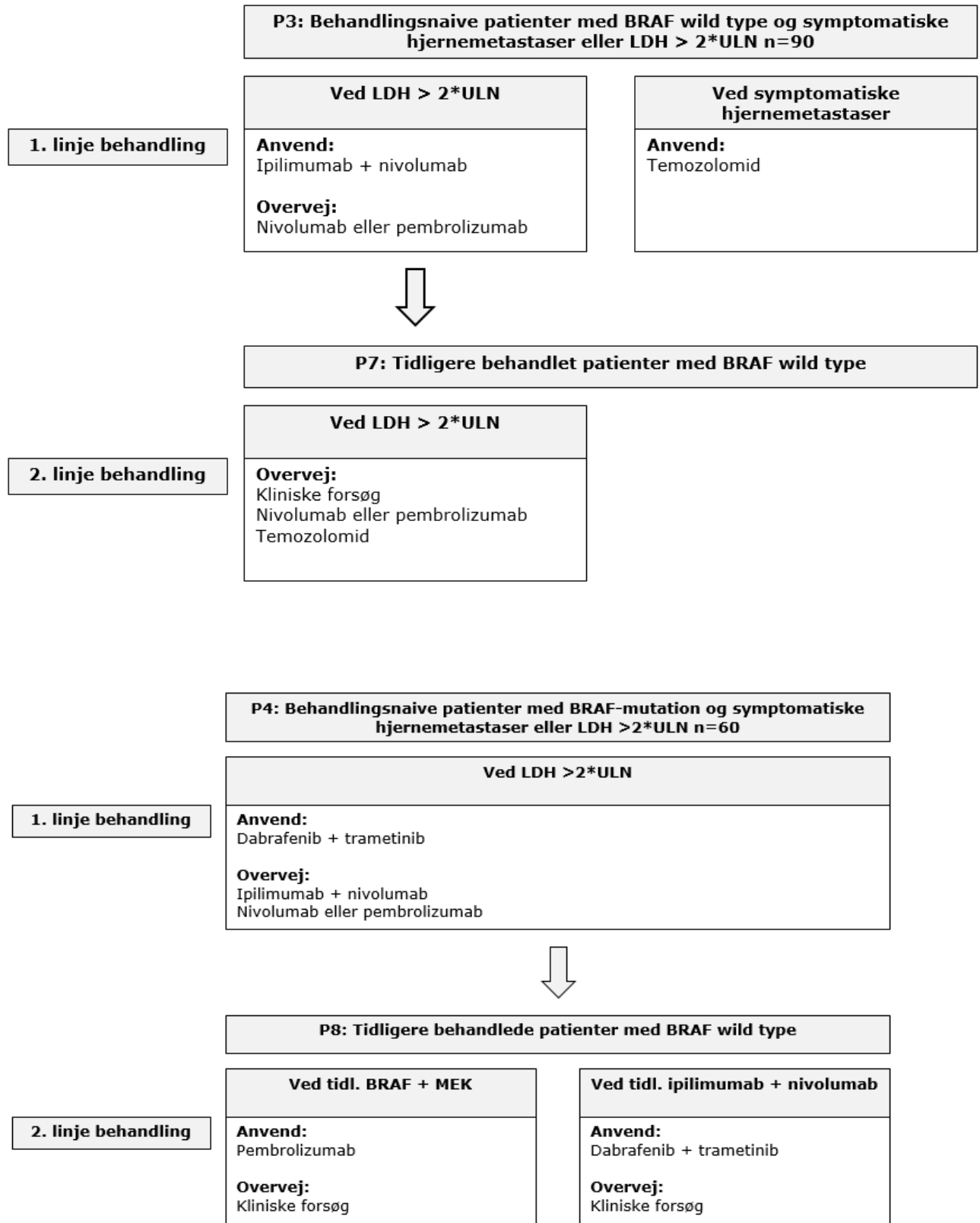
Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter

placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

Algoritme





Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand Niels Gyldenkerne, Overlæge Dansk Selskab for Klinisk Onkologi og Region Syddanmark</p> <p>Lars Bastholt, Overlæge, klinisk lektor Region Syddanmark</p> <p>Inge Marie Svane, Professor, Ph.d., cand.med, overlæge Region Hovedstaden</p> <p>Henrik Schmidt, Overlæge, klinisk lektor, dr. med. Inviteret af formanden</p> <p>Kenneth Finnerup, Overlæge Region Nordjylland</p> <p>Henrik Frank Lorentzen, Overlæge, MD Region Midtjylland</p> <p>Mads Nordahl Svendsen, Konstitueret ledende overlæge, klinisk lektor, ph.d Region Sjælland</p> <p>Niels Jessen, Læge, lektor Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Kathrine Bruun Svan, Farmaceut, cand. pharm Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>
-----------------------------------	---

Ændringslog

Version	Dato	Ændring