

AUA Offers Evidence-Based Guide For Sequencing CRPC Therapies

Published Online: Monday, May 6, 2013



Patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) should receive treatment supported by the best evidence for specific disease characteristics, according to a clinical guideline developed by the American Urological Association (AUA).

The guideline, the AUA's first for the treatment of CRPC, outlines a course of action based on six "index patients," ranging from men with asymptomatic, nonmetastatic CRPC to those with symptomatic, metastatic disease, poor performance status, and previous exposure to docetaxel chemotherapy.

The guideline was presented today during the

AUA Angebote Evidence-Based Guide für Sequencing CRPC Therapien
Published Online : Montag, 6. Mai 2013
Vortrag von Michael Cookson, MD

Die American Urological Association (AUA) hat eine klinische Leitlinie entwickelt, nach der Patienten mit kastrationsresistenten Prostatakrebs (CRPC) die beste evidenzbasierte Behandlung erhalten sollen.

Die erste Leitlinie der AUA für die Behandlung von CRPC, skizziert ein Vorgehen, basierend auf sechs "Indexpatienten", die von Männern mit asymptomatischen, nicht-metastasiertem CRPC bis zu denen mit symptomatischen, metastasierten mit einem schlechtem Performance-Status und früherer Exposition gegenüber Docetaxel Chemotherapie reicht. Die Leitlinie wurde auf der Jahrestagung der 2013 AUA in San Diego, Kalifornien, vorgestellt.

"Der Zeitpunkt für eine Leitlinie war richtig, denn es ist eine Menge los im

AUA's 2013 Annual Meeting in San Diego, California.

"The timing was right for a guideline, because there is a lot going on in the field of prostate cancer, including the recent approval of four new therapies for castration-resistant prostate cancer and the hope that more new agents are coming," said guideline committee chair Michael Cookson, MD, of Vanderbilt University in Nashville, Tennessee.

"When you have a lot of management or treatment options that are extending the life and improving the quality of life of these patients, it's confusing for practitioners in terms of when to use them, knowing when the agents are appropriate,"

Cookson continued. "In developing this guideline, we hoped to cast a net, look into what's available, and then put the information into a user-friendly clinical algorithm for practicing physicians."

Historically, men with metastatic CRPC (mCRPC) have had a median survival of less than 2 years. However, the approval of four new agents in a span of less than 3 years has helped improve survival, even though mCRPC remains an incurable disease, Cookson said in his introduction to the guideline at the AUA meeting.

"While greater availability of effective agents benefits patients, multiple options and sequencing may complicate decision making," he said.

Bereich von Prostata-Krebs, einschließlich der kürzlich erfolgten Zulassung von vier neuen Therapien für den Kastrations-resistenten Prostatakrebs und der Hoffnung, dass noch mehr neue Mittel kommen", sagte Leitlinien Ausschussvorsitzender Michael Cookson, MD, von der Vanderbilt University in Nashville, Tennessee.

" Wenn Sie eine Menge von Management- oder Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung haben zur Lebensverlängerung und zur Verbesserung der Lebensqualität für diese Patienten, ist es verwirrend für den Praktiker zu wissen, wann er sie nutzen, sollte und ob die Mittel angemessen sind."

"Cookson weiter:" Bei der Entwicklung dieser Leitlinie, hofften wir ein Netz zu entwickeln, schauen was darin verfügbar ist, und dann kann man daraus Informationen in einem benutzerfreundlichen klinischen Algorithmus für praktizierende Ärzte entnehmen."

Historisch gesehen, haben die Männer mit metastasiertem CRPC (mCRPC) ein medianes Überleben von weniger als 2 Jahren. Allerdings hat die Zulassung von vier neuen Mittel in den letzten 3 Jahre zum Überleben beigetragen, dennoch bleibt mCRPC eine unheilbare Krankheit, sagte Cookson in seiner Einleitung zu der Leitlinie auf dem AUA-Meeting.

Weiter sagte er: "Während die größere Verfügbarkeit von effektiven Wirkstoffen den Patienten Vorteile bringt, können die vermehrten Optionen und die Sequenzierung die Entscheidungsfindung erschweren." Nach einer umfangreichen Literaturrecherche bis zum Februar 2013 erstellten Mitglieder des Leitlinien - Ausschuss einen klinischen Algorithmus, der bestimmte Therapien in den

Following an extensive literature review that extended to February 2013, members of the guideline-writing committee assembled a clinical algorithm that recommended certain therapies at different stages of the disease. The authors organized the information and recommendations according to the applicability of therapies to six types of patients.

The index patients and their guideline therapies are based on presence or absence of metastatic disease, degree and severity of symptoms, performance status, and prior docetaxel therapy. The clinical document also addresses protection and preservation of bone health in all six types of patients.

Index patient 1 has asymptomatic, nonmetastatic CRPC, for which the AUA recommends observation with continued androgen deprivation therapy. Physicians may offer first-generation antiandrogens or androgen synthesis inhibitors to selected patients who are unwilling to accept observation. Physicians should not offer systemic chemotherapy or immunotherapy, except within the context of a clinical trial.

Index patient 2 has asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC and no history of exposure to docetaxel. For this patient, treating physicians should offer abiraterone + prednisone, docetaxel, or sipuleucel-T, assuming the patient has good ECOG performance status. Because the agents have not been compared directly in head-to-head clinical trials, sequencing should be guided by toxicity profile, beginning with the least toxic agent, according to the AUA.

unterschiedlichen Stadien der Erkrankung empfiehlt. Die Autoren gliedern die Informationen und Empfehlungen nach der Anwendbarkeit von Therapien bei sechs Arten von Patienten .

Die Index- Patienten und deren Therapieleitlinie basieren auf Anwesenheit oder Abwesenheit von Metastasen, dem Ausmaß und die Schwere der Symptome, dem Behandlungsstatus und vor einer Docetaxel Therapie. Das klinische Dokument befasst sich auch mit dem Schutz und die Erhaltung der Knochengesundheit in allen sechs Arten von Patienten .

Der **Index Patienten 1** hat einen asymptomatisches, nicht-metastasiertes CRPC. Für diesen Patienten empfiehlt die AUA Beobachtung mit dauernder Androgendeprivationstherapie. Ärzte können Antiandrogene der ersten Generation einsetzen oder Androgen - Synthese-Hemmer anbieten bei Patienten, die eine Beobachtung nicht akzeptieren. Ärzte sollten keine systemische Chemotherapie oder Immuntherapie anbieten, außer im Rahmen einer klinischen Studie.

Der **Index 2 Patient** hat ein asymptomatisches oder minimal symptomatisches mCRPC und bisher keine Behandlung mit Docetaxel . Diesem Patienten sollten die behandelnden Ärzte anbieten: Abiraterone + Prednison , Docetaxel oder Sipuleucel -T, vorausgesetzt der Patient hat einen guten ECOG - Performance-Status (*red. Anmerkung: Zustand des Patienten; Karnofski*) . Sollte das Medikament bisher nicht direkt in Kopf-an -Kopf- klinischen Studien verglichen worden sein, sollte das Toxizitätsprofil die Sequenzierung bestimmen, beginnend mit dem geringsten toxischen Mittel, nach der

Patients who do not want or cannot be treated with a standard therapy can be offered first-generation antiandrogen therapy, assuming they have good performance status.

Index patient 3 has symptomatic mCRPC, good performance status, and no prior exposure to docetaxel. According to the guideline, clinicians should first offer docetaxel to these patients, if they have good performance status. Alternatively, clinicians may offer abiraterone + prednisone. If such a patient does not want or cannot be treated with standard therapies, clinicians may offer ketoconazole + steroid, mitoxantrone, or radionuclide therapy. According to the AUA, physicians should not offer estramustine or sipuleucel-T to patients who meet index 3 criteria.

Index 4 patients have symptomatic mCRPC and no prior treatment with docetaxel but have poor performance status. The AUA advises clinicians that they may offer abiraterone + prednisone to these patients or, if the patients refuse or are unable to receive that course of treatment, ketoconazole + steroid or radionuclide therapy.

In select index 4 patients whose performance status is directly related to the cancer, clinicians may offer docetaxel or mitoxantrone but should not offer sipuleucel-T.

AUA .

Patienten, die eine Standardtherapie nicht wollen oder mit einer Standardtherapie nicht behandelt werden können, kann eine Antiandrogentherapie der ersten Generation angeboten werden, vorausgesetzt, sie haben einen guten Behandlungsstatus.

Der **Index Patient 3** hat ein symptomatisches mCRPC, einen guten Performance-Status und keine vorherige Therapie mit Docetaxel . Nach der AUA-Leitlinie sollten Ärzte diesen Patienten als erstes Docetaxel anbieten, wenn sie einen guten performance-Status haben. Alternativ können Kliniker abiraterone + Prednison anbieten. Wenn ein solcher Patient nicht will oder er kann nicht mit Standardtherapien behandelt werden , können Kliniker Ketoconazol + Steroid, Mitoxantron oder eine Radionuklid-Therapie anbieten. Laut der AUA , sollten Ärzte den Index-3-Patienten Estramustine oder Sipuleucel - T nicht anbieten.

Index 4 Patienten haben ein symptomatisches mCRPC und bisher keine vorherige Behandlung mit Docetaxel erhalten aber einen schlechtem Performance-Status . Die AUA rät behandelnden Ärzten , sie sollen Abiraterone + Prednison diesen Patienten anbieten , oder, wenn die Patienten sich weigern oder nicht in der Lage sind für diese Therapie, mit Ketoconazol + Steroid zu behandeln oder mit einer Radionuklid-Therapie.

Index 4 Patienten, deren Performance-Status direkt vom Ktrebs abhängig ist, können Kliniker Docetaxel oder Mitoxantron bieten , sollten aber nicht Sipuleucel –T anbieten.

Index 5 Patienten haben ein symptomatisches mCRPC , einen guten Performance-Status und bereits eine Behandlung mit Docetaxel . Bei diesen

Index patient 5 has symptomatic mCRPC, good performance status, and a history of treatment with docetaxel. For these patients, clinicians should offer abiraterone + prednisone, cabazitaxel, or enzalutamide. In select patients who received abiraterone before docetaxel, clinicians should offer cabazitaxel or enzalutamide.

In situations wherein abiraterone, cabazitaxel, or enzalutamide are unavailable, ketoconazole + steroid may be offered. Index 5 patients might also be offered retreatment with docetaxel if they discontinued because of reversible side effects and were benefiting from the agent at the time of discontinuation.

Index patient 6 has symptomatic mCRPC, poor performance status, and prior docetaxel treatment. These patients should be offered palliative care, or, alternatively for selected patients, abiraterone + prednisone, enzalutamide, ketoconazole + steroid, or radionuclide therapy.

“Of course there is flexibility in the guideline, but clinicians should recognize that the level of evidence dictates the statements and recommendations we can make,” said Cookson. “The AUA has set the bar high in terms of supporting evidence, and we followed the criteria to ensure that clinicians get the most evidence-based information possible.”

The AUA recommends that clinicians address bone health for all patients, regardless of index status. Clinicians should offer preventive therapy for fractures and skeletal-related events (SREs). For patients

Patienten sollten Ärzte Abiraterone + Prednison, Cabazitaxel oder Enzalutamide anbieten. Patienten, die Abiraterone vor Docetaxel erhalten haben, sollten Ärzte Cabazitaxel oder Enzalutamide anbieten.

In Situationen, in denen Abirateron, Cabazitaxel oder Enzalutamide nicht eingesetzt werden können, können Ketoconazol + Steroid angeboten werden. Index 5 Patienten kann auch eine erneute Behandlung mit Docetaxel angeboten werden (*red. Anmerkung: Rechallange*), wenn sie wegen der reversiblen Nebenwirkungen zunächst abgesetzt wurden und wenn diese Patienten von Medikament schon profitiert haben.

Der **Index 6 Patient** hat symptomatisch mCRPC, schlechtem Performance-Status und benötigt eine Behandlung mit Docetaxel. Diesen Patienten sollten Palliativpflege oder alternativ für ausgewählte Patienten, Abiraterone + Prednison, Enzalutamide, Ketoconazol + Steroid oder eine Radionuklid-Therapie angeboten werden.

"Natürlich gibt es Flexibilität in der Leitlinie, aber Ärzte sollten erkennen, dass das Evidenzniveau die Aussagen und Empfehlungen bestimmt," sagte Cookson. "Die AUA hat die Messlatte in Bezug auf Evidenz hoch gesetzt, und wir folgten die Kriterien, um sicherzustellen, dass Ärzte die best-evidenzbasierten Informationen erhalten."

Die AUA empfiehlt, dass Ärzte die Adresse sind für die Knochengesundheit für alle Patienten, unabhängig von den vorerwähnten Indexstadien. Ärzte sollten vorbeugende Therapie für Frakturen und Skelettkomplikationen (SRE) anbieten. Für Patienten mit Knochenmetastasen können die behandelnden Ärzte Denosumab oder Zoledronsäure zur Prävention von skelettbezogenen

with bony metastases, treating physicians may offer denosumab or zoledronic acid for prevention of SREs.

“Although our primary objective was treatment of the disease and true survival benefit, bone health is important to all patients with castration-resistant prostate cancer,” said Cookson. “We recognized this and addressed it in the guideline.”

Ereignissen anbieten .

"Obwohl unser primäres Ziel war die Behandlung der Krankheit und echter Überlebensvorteil , ist die Knochengesundheit wichtig, für alle Patienten mit Kastrations -resistentem Prostatakrebs ", sagte Cookson . " Wir haben erkannt, dies und in die Leitlinie geschrieben. "

Übersetzt 26.01.2014 WDF