

Medicinrådets
evidensgennemgang
vedrørende lægemidler til
medicinsk kastration ved
prostatakræft

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet udarbejder blandt andet fælles regionale behandlingsvejledninger, som giver en sundhedsfaglig vurdering af de lægemidler, der er sammenlignet inden for et sygdomsområde. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- Rådet indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- Sekretariatet er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- Fagudvalgene består blandt andet af læger, farmaceuter og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.

Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde. Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. lige gode til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling
- hvilke kriterier der er for stop af behandling.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets behandlingsvejledning omfatter følgende dokumenter: Evidensgennemgang, opsummering, eventuelt en omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

I *Medicinrådets evidensgennemgang* (dette dokument) er datagrundlaget, analyserne og resultaterne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager udgangspunkt i en protokol, der tidligere er godkendt af Rådet. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.



I *Medicinrådets opsummering* præsenteres den kliniske rækkefølge af lægemidlerne baseret på den seneste evidensgennemgang. Desuden indgår det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.

For yderligere information se *Metodehåndvejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde*, som ligger på [Medicinrådets hjemmeside](#).

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 25. september 2024

Dokumentnummer 200758

Versionsnummer 1.0

©Medicinrådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. september 2024



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	5
1. Baggrund.....	7
2. Introduktion.....	7
2.1 Prostatakraft	7
2.2 Behandling af prostatakraft	8
2.2.1 Medicinsk kastration (ADT)	9
2.2.2 Medicinsk kastration som livslang behandling.....	9
2.2.3 Medicinsk kastration ved kurativt intenderet strålebehandling	9
2.2.4 Administration, dosering og behandlingsvarighed.....	9
2.3 Lægemidlerne.....	10
3. Metoder.....	12
3.1 Kliniske spørgsmål	12
3.1.1 Klinisk spørgsmål 1	12
3.1.2 Klinisk spørgsmål 2	13
3.2 Effektmål	14
3.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem interventioner	15
3.4 Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	16
3.5 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur.....	16
3.5.1 Litteratursøgning	16
3.5.2 Udvalgelse af litteratur.....	17
3.6 Dataekstraktion	17
3.7 Kvalitetsvurdering af evidensen	17
3.8 Databehandling og analyse	18
3.9 Protokolafvigelse	19
4. Resultater	20
4.1 Identificeret litteratur	20
4.2 Studie- og populationskarakteristika	23
4.2.1 Usikkerheder vedr. evidensgrundlaget	24
4.3 Evidensens kvalitet.....	25
4.4 Resultater pr. effektmål	26
4.4.1 Overlevelse (kritisk).....	26
4.4.2 Effektiv testosteronsuppression (kritisk).....	28
4.4.3 Uønskede hændelser (vigtigt)	33
4.4.3.1 Specifikke uønskede hændelser rapporteret i flere studier.....	35
4.4.3.2 Specifikke uønskede hændelser af særlig interesse.....	36
4.4.4 Livskvalitet (Klinisk spørgsmål 1: kritisk; Klinisk spørgsmål 2: vigtigt).....	37
4.4.5 Normalisering af testosteron (Klinisk spørgsmål 2: vigtigt).....	40
4.5 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler	41



4.5.1	Kontraindikationer	41
4.5.2	Praktisk håndtering af lægemidler	41
4.5.3	Patientværdier og -præferencer	42
4.6	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler.....	42
4.7	Klinisk sammenligningsgrundlag	43
5.	Øvrige forhold	43
5.1	Kriterier for opstart, skift og seponering.....	43
5.1.1	Opstart.....	43
5.1.2	Skift.....	44
5.2	Monitorering af effekt og toksicitet	44
5.3	Kirurgisk kastration.....	44
5.4	Tid til opnåelse af kastrationsniveau for p-testosteron	45
5.5	Graden af testosteronsuppression.....	45
6.	Referencer	46
7.	Sammensætning af fagudvalg	50
8.	Versionslog	52
9.	Bilag	53
	Bilag 1: Søgestrengene	53
	Systematiske oversigtsartikler	53
	Primærartikler	62
	Bilag 2: Prismadiagrammer.....	68
	Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier.....	70
	Bilag 4: Oversigt over rapporterede uønskede hændelser i de inkluderede studier.....	77
	Bilag 5: Risiko for bias	83
	Bilag 6: Vurdering af evidensens kvalitet (CINEMA)	98
	Bilag 7: Supplerende resultater fra netværksmetaanalyse	103



Begreber og forkortelser

ADT:	Kastrationsbehandling (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
ARPI:	<i>Androgen Receptor Pathway Inhibitors</i>
ASCO:	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AUA:	<i>American Urological Association</i>
CI:	Konfidensinterval (<i>Confidence Interval</i>)
CINeMA:	<i>Confidence in Network Meta-Analysis</i>
CRFS:	<i>Castration-Resistant-Free Survival</i> (kastrationsresistensfri overlevelse)
DaProCa:	Dansk Prostata Cancer Gruppe
EAU:	<i>European Association of Urology</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ:	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FAS:	<i>Full Analysis Set</i> (fuldt analysesæt)
GnRH:	<i>Gonadotropin-releasing hormone</i>
IPSS:	<i>International Prostate Symptom Score</i>
ISUP:	<i>International Society of Urological Pathology</i>
ITT:	<i>Intention-To-Treat</i>
LUTS:	<i>Lower Urinary Tract Symptom</i>
MACE:	<i>Major Advers Cardiovascular Event</i>
mCRPC:	Metastatisk kastrationsresistent prostatakræft (<i>metastatic castration resistant prostate cancer</i>)
mCSPC:	Metastatisk hormonsensitiv prostatakræft (<i>metastatic castration sensitive prostate cancer</i>)
NMA:	Netværksmetaanalyse
OR:	Odds ratio



OS:	<i>Overall Survival</i> (samlet overlevelse)
PFS:	<i>Progression Free Survival</i> (progressionsfri overlevelse)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PSA:	Prostata specifikt antigen
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SD:	<i>Standard Deviation</i> (standardafvigelse)
TPPB:	<i>Transperineal Prostate Brachytherapy</i>



1. Baggrund

Evidensgennemgangen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedr. kræft i blærehalskirtlen, fordi Medicinrådet den 26. maj 2021 besluttede at udarbejde en behandlingsvejledning vedr. medicinsk kastration ved prostatakraft.

Baggrunden for Medicinrådets beslutning er:

- Sygdomsområdet udgør en væsentlig udgiftspost, og det er sandsynligt, at to eller flere lægemidler kan ligestilles.
- Sygdomsområdet rummer potentiale for øget ensartethed i behandlingen på tværs af regioner.
- Der har tidligere været en RADS-behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandation på området, men der er ikke på nuværende tidspunkt en gældende lægemiddelrekommandation.
- Der er offentliggjort væsentlige informationer af betydning for terapiområdet. *European Medicines Agency* (EMA), og Sundhedsstyrelsen fremkom med en advarsel i 2014 vedr. praktisk håndtering og risiko for fejlmedicinering af depotinjektion med lægemidlet leuprorelin.

2. Introduktion

2.1 Prostatakraft

Prostatakraft er den hyppigste kræftform blandt danske mænd [1]. Gennemsnitsalderen ved diagnosen er 71 år. I 2022 blev der i Danmark registreret over 4.000 nye sygdomstilfælde [2], og i dag lever ca. 47.000 mænd på landsplan med prostatakraft [3].

På diagnosetidspunktet inddeles sygdommen i tre kategorier: lokaliseret, lokalavanceret og metastatisk prostatakraft.

Ikke-metastatisk prostatakraft grupperes iht. EAUs (*European Association of Urology*) risikoklassifikation (Tabel 2-1), hvor prostata specifikt antigen (PSA), *Gleason Score* og primærtumors udbredning (T) indgår. Sygdommen kan endvidere klassificeres som lokaliseret eller lokalavanceret, hvor sidstnævnte omfatter T3-T4-tumorer eller tilfælde med N1-sygdom (regionale lymfeknudemetastaser).



Tabel 2-1. Risikogruppering for lokaliseret og lokalavanceret prostatakræft [4].

Lav risiko	Intermediær risiko	Høj risiko	
PSA <10 ng/ml og Gleason score <7 (ISUP-grad 1) og T: cT1c – cT2a	PSA = 10-20 ng/ml eller Gleason score = 7 (ISUP-grad 2-3) eller T: cT2b	PSA >20 ng/ml eller Gleason score >7 (ISUP-grad 4-5) eller T: cT2c	Enhver PSA Enhver Gleason score (Enhver ISUP-grad) og T: cT3-4 eller N: N1
Lokaliseret			Lokalavanceret

PSA: prostata specifikt antigen, ISUP: International Society of Urological Pathology, T: tumor-score, N: lymfeknudemetastaser.

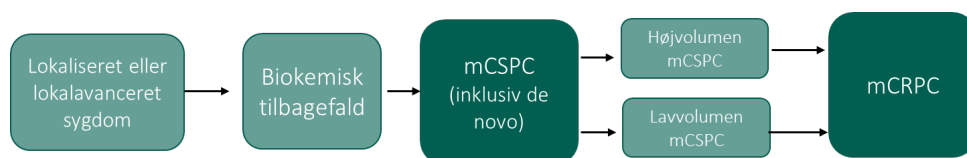
Metastatisk prostatakræft inddeles i kastrationssensitiv og kastrationsresistent sygdom. Metastatisk kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC) kan være nydiagnosticeret, alternativt kan sygdommen være udviklet over tid, ofte efter forsøg på kurativ behandling af lokaliseret eller lokalavanceret sygdom.

Ud fra metastasebyrden inddeles mCSPC yderligere i høj- og lavvolumen sygdom. Højvolumensygdom er defineret ved metastaser i de indre organer (viscera) og/eller tilstedeværelsen af fire eller flere knoglemetastaser, hvoraf mindst en ligger uden for bækkenet/rygsøjlen. Lavvolumensygdom omfatter alle patienter, som ikke indgår i gruppen med højvolumensygdom.

mCSPC udvikler sig over tid til metastatisk kastrationsresistent prostatakræft (mCRPC), defineret som sygdomsprogression trods serum-testosteron i kastratniveau.

Sygdomsforløbet er illustreret i Figur 1.

Figur 1. Sygdomsforløb for patienter med metastatisk prostatakræft.



De fleste patienter diagnosticeres med lokaliseret prostatakræft, hvor prognosen er god. Omkring 10-15 % af patienterne debuterer med metastatisk sygdom [5]. 10-års-overlevelsen er 75 % ved lokaliseret sygdom, 50 % ved lokalavanceret sygdom og 15 %, når der er metastaser [6].

2.2 Behandling af prostatakræft

Håndtering af lokaliseret og lokalavanceret prostatakræft omfatter aktiv overvågning (*active surveillance* (monitorering af PSA og MR-skanning)), strålebehandling af prostata (med eller uden supplerende endokrin behandling) eller kirurgisk fjernelse af prostata.



Ved metastatisk sygdom opstartes livslang kastrationsbehandling (*androgen deprivation therapy* - ADT), som kan kombineres med kemoterapi, *androgen receptor pathway inhibitors* (ARPI) eller lokal strålebehandling, alt efter patientens performancestatus, komorbiditet og sygdomsbyrde.

2.2.1 Medicinsk kastration (ADT)

Et vigtigt led i behandling af prostatakræft er kastration. Kastration defineres i dansk kontekst som frit testosteron i blodplasma (p-testosteron) under 1,7 nmol/l (50 ng/dl). Dette opnås ved enten kirurgisk kastration eller medicinsk kastration (ADT). ADT virker ved at reducere androgen produktionen i testiklerne, men påvirker ikke den resterende androgene produktion i binyrerne eller i selve tumoren. ADT består enten af gentagne depotindsprøjtninger med *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH)-agonister eller GnRH-antagonister, alternativt tabletbehandling med en GnRH-antagonist.

ADT gives enten livslangt ifm. pallierende behandling (afsnit 2.2.2) eller tidsbegrænset (6 mdr. eller 3 år) ifm. kurativt intenderet strålebehandling (afsnit 2.2.3). Fagudvalget estimerer, at ca. 8.000 patienter aktuelt er i ADT. Endvidere vurderer fagudvalget, at 1.500 patienter årligt påbegynder livslang ADT, og ca. 500 patienter påbegynder tidsbegrænset ADT, hvoraf ca. 10-15 % af sidstnævnte modtager 6 måneders behandling [2].

2.2.2 Medicinsk kastration som livslang behandling

Patienter med metastatisk prostatakræft anbefales livslang medicinsk kastrationsbehandling eller kirurgisk kastration.

2.2.3 Medicinsk kastration ved kurativt intenderet strålebehandling

Kurativt intenderet behandling af prostatakræft omfatter operation eller ekstern strålebehandling. Sidstnævnte gives ofte i kombination med tidsbegrænset ADT, enten i 6 mdr. eller 36 mdr. Efter behandlingens ophør reetableres testosteronproduktionen som oftest, men ikke altid. Tiden til reetablering af et normalt testosteronniveau har betydning for patienternes livskvalitet.

2.2.4 Administration, dosering og behandlingsvarighed

GnRH-agonister og -antagonister gives enten som depotinjektioner under huden (subkutan, (s.c.)), i muskelvævet (intramuskulært, (i.m.)) eller som tabletter (oralt).

Lægemidlerne gives hovedsageligt ambulant på sygehuset, men administrationen kan også uddelegeres til patientens praktiserende læge.

GnRH-antagonister fås som 1 mdr. depotbehandling eller daglig tabletbehandling.

GnRH-agonister fås som 1, 3, 6 eller 12 mdr. depotinjektioner.

Ofte vælges en depotinjektion med lang varighed for at mindske antallet af ambulatoriebesøg.



Tidsbegrænset behandling i forbindelse med kurativt intenderet strålebehandling kan ifølge Dansk Prostata Cancer Gruppens (DaProCas) kliniske retningslinjer gives til patienter med følgende sygdomsstadier [7]:

- *Lokaliseret intermediær risiko:* Patienter med et PSA-niveau på 10-20 ng/ml eller Gleason Score på 7 eller cT2b-sygdom kan tilbydes strålebehandling **med eller uden** tillæg af **6 måneders ADT-behandling**, med opstart 3 måneder før start på strålebehandling.
- *Lokaliseret højrisiko:* Patienter med et PSA-niveau > 20 ng/ml eller Gleason score > 7 eller cT2c-sygdom kan tilbydes strålebehandling i kombination med **3 års ADT-behandling**, som påbegyndes 3 måneder før start af strålebehandling.
- *Lokalavanceret sygdom:* Til patienter med cT3-4 N0 M0 og PSA < 100 ng/ml anbefales strålebehandling i kombination med **3 års ADT-behandling**, som påbegyndes 3 måneder før strålebehandling.
- Ved N1-sygdom med maksimalt 2 lymfeknuder mindre end 2 cm kan ekstern strålebehandling tilbydes, hvis patienten i øvrigt opfylder samme krav som ved N0-sygdom. Strålebehandling tilbydes i kombination med **3 års ADT-behandling**, som påbegyndes 3 måneder før strålebehandling.

2.3 Lægemedlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af Tabel 2-2. Der indgår to GnRH-antagonister, degarelix og relugolix, og tre GnRH-agonister, goserelin, leuprorelin og triptorelin. Alle lægemidler med undtagelse af relugolix har indikationerne:

- Højrisiko, lokaliseret prostatakræft i forbindelse med strålebehandling (neoadjuverende og adjuverende behandling)
- Lokalavanceret prostatakræft i forbindelse med strålebehandling (neoadjuverende og adjuverende behandling)
- Metastatisk prostatakræft.

Relugolix har indikationen fremskreden hormonfølsom prostatakræft, som dækker over både lokalavanceret og metastatisk prostatakræft.

GnRH-agonisten leuprorelin er i Danmark markedsført i lavdosis-, mellemdosis- og højdosisformuleringer med indikation til behandling af prostatakræft. I dansk klinisk praksis anvendes næsten udelukkende højdosisbehandling. Lavdosis- og mellemdosisbehandling er derfor ikke omfattet af denne behandlingsvejledning.

Medmindre andet fremgår, er oplysningerne i Tabel 2-2 baseret på EMA's produktresuméer for de fem lægemidler [8–12].



Tabel 2-2. Lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen.

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Indikation	Administration og dosering	Virknings- mekanisme
L02BX02	Degarelix (Firmagon)	Lokaliseret højrisiko prostatakræft ifm. strålebehandling Lokalavanceret prostatakræft ifm. strålebehandling Neoadjuverende behandling før strålebehandling ved højrisiko lokaliseret eller lokalavanceret prostatakræft Metastatisk prostatakræft	Opstartsdosis: (støddosis) 2 x 120 mg s.c. (depotinjektion) én gang, herefter 80 mg s.c. hver fjerde uge	GnRH- antagonister
L02BX04	Relugolix (Orgovyx)	Fremskreden hormonfølsom prostatakræft	Opstartsdosis: 360 mg (3 tabletter) første dag, herefter 120 mg (1 tablet) dagligt	
L02AE03	Goserelin (Zoladex)	Neoadjuverende og adjuverende behandling ifm. strålebehandling ved lokaliseret prostatakræft Lokalavanceret prostatakræft Metastatisk prostatakræft	3,6 mg s.c. (implantat) hver 28. dag 10,8 mg s.c. (implantat) hver tredje måned (12. uge)	
L02AE02	Leuprorelin (Eligard)	Lokaliseret højrisiko og lokalavanceret prostatakræft i kombination med strålebehandling Metastatisk prostatakræft	7,5 mg s.c. hver fjerde uge 22,5 mg s.c. hver tredje måned (12. uge) 45 mg s.c. hver sjette måned (24. uge)	GnRH-agonister
L02AE04	Triptorelin (Decapeptyl Depot*, Pamorelin)	Lokaliseret prostatakræft ifm. strålebehandling Lokalavanceret prostatakræft Metastatisk prostatakræft	3,75 mg s.c. eller i.m. hver fjerde uge 11,25 mg i.m. hver tredje måned (12. uge) 22,5 mg i.m. hver sjette måned (24. uge)	

s.c. subkutan; i.m. intramuskulært *Decapeptyl Depot markedsføres kun i styrken 3,75 mg (1-måned depot)



3. Metoder

Denne evidensgennemgang er udarbejdet med udgangspunkt i metoder beskrevet i [Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsomsråde](#).

Evidensgennemgangen er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 22. februar 2023.

Den systematiske litteraturgennemgang tager afsæt i de kliniske spørgsmål, der blev fastsat i protokollen, og som fremgår af afsnit 3.1. Med udgangspunkt i disse har Medicinrådet foretaget en systematisk søgning efter og udvælgelse af litteratur, hvilket er beskrevet i afsnit 3.5. Ekstraktion af data for de valgte effektmål er beskrevet i afsnit 3.6, vurdering af evidensen er beskrevet i afsnit 3.7, og de anvendte analyser er beskrevet i afsnit 3.8. Resultaterne for hvert klinisk spørgsmål danner grundlag for den endelige kliniske rækkefølge af interventioner.

3.1 Kliniske spørgsmål

ADT kan gives livslangt med palliativt sigte eller tidsbegrænset (i 6 mdr. eller 36 mdr.) som supplement til ekstern strålebehandling med kurativt sigte. Derfor har fagudvalget stillet to kliniske spørgsmål. Ved livslang behandling (klinisk spørgsmål 1) undersøges, om der er indbyrdes klinisk betydende forskelle mellem interventionerne, hvor målet med behandlingen er at lindre og udsætte tiden til sygdomsudvikling og død. Ved tidsbegrænset behandling (klinisk spørgsmål 2) undersøges, om der er klinisk betydende forskelle mellem samme interventioner i de tilfælde, hvor der er et kurativt sigte med behandlingen.

3.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne til livslang kastrationsbehandling?

Population

Patienter med prostatakræft, der er kandidater til livslang kastrationsbehandling.

Interventioner

GnRH-antagonister

- Degarelix
- Relugolix

GnRH-agonister

- Goserelin
- Leuprorelin
- Triptorelin



Oplysninger om interventionerne fremgår af afsnit 2.3.

Subgruppeanalyse

Udover sammenligning mellem de oplyste interventioner vil Medicinrådet udføre en subgruppeanalyse for at undersøge, om der er kliniske forskelle mellem lægemiddelklasserne GnRH-antagonister og GnRH-agonister.

Komparator

Interventionerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effekt mål

Se afsnit 3.2.

3.1.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne til tidsbegrænset kastrationsbehandling i forbindelse med strålebehandling med kurativt sigte?

Population

Patienter med prostatakræft, der er kandidater til tidsbegrænset medicinsk kastration (6 mdr. eller 36 mdr.) i forbindelse med strålebehandling, hvor behandlingen har kurativt sigte.

Interventioner

GnRH-antagonister

- Degarelix
- Relugolix

GnRH-agonister

- Goserelin
- Leuprorelin
- Triptorelin

Oplysninger om interventionerne fremgår af afsnit 2.3.

Subgruppeanalyse

Udover sammenligning mellem de oplyste interventioner vil Medicinrådet udføre en subgruppeanalyse for at undersøge, om der er kliniske forskelle mellem lægemiddelklasserne GnRH-antagonister og GnRH-agonister.

Komparator

Interventionerne vil blive sammenlignet indbyrdes.



Effektmål

Se afsnit 3.2.

3.2 Effektmål

De effektmål, som Medicinrådet definerede i protokollen, fremgår af Tabel 3-1 og Tabel 3-2. I [protokollen](#) er effektmålene beskrevet nærmere.

Tabel 3-1. Effektmål for klinisk spørgsmål 1 (livslang ADT)

For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse	Kritisk	Median OS	4 måneder
		OS-rate ved 36 måneder	5 %-point
Livskvalitet	Kritisk	Andel med forbedret FACT-P score (≥ 10 -points reduktion fra baseline) ved minimum 12 måneder	10 %-point
Effektiv testosterosuppression	Kritisk	Andel med reduceret p-testosteron til kastrationsniveau efter 28 dage	3 %-point
		Den kumulative sandsynlighed for vedvarende suppression efter ≥ 12 måneder	3 %-point
Uønskede hændelser (grad 3-4)	Vigtig	Andel, der oplever grad 3-4 uønskede hændelser	10 %-point
Uønskede hændelser	Vigtig	Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser	

For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.



Tabel 3-2. Effektmål for klinisk spørgsmål 2 (tidsbegrænset ADT)

For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse	Kritisk	Median OS	4 måneder
		OS-rate ved 10 år	3 %-point
Effektiv testosterosuppression	Kritisk	Andel med reduceret p-testosteron til kastratniveau efter 28 dage	3 %-point
		Den kumulative sandsynlighed for vedvarende suppression efter ≥ 9 måneder	3 %-point
Uønskede hændelser (grad 3-4)	Vigtig	Andel, der oplever grad 3-4 uønskede hændelser	10 %-point
Uønskede hændelser	Vigtig	Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser	
Normalisering af testosteron	Vigtig	Andel med normaliseret testosteron efter 90 dage	5 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Andel med forbedret FACT-P score (≥ 10 -points reduktion fra baseline) ved minimum 12 måneder	10 %-point

For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I behandlingsvejledningen inddrager Medicinrådet MKRF, hvor der ses signifikante relative forskelle mellem to eller flere interventioner for at belyse størrelsesordenen af effekten, og hvorvidt denne er klinisk relevant.

3.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem interventioner

Medicinrådet har i [protokollens](#) afsnit 3.3 beskrevet andre overvejelser, som kan have betydning for den kliniske rækkefølge af interventioner.



3.4 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Medicinrådet har i protokollen beskrevet øvrige forhold vedrørende medicinsk kastration ved prostatakræft, som skal indgå i evidensgennemgangen. Disse forhold vil ikke påvirke den kliniske rækkefølge af interventionerne, men beskriver fagudvalgets vurdering af hensigtsmæssig klinisk praksis, fx vedr. monitorering af effekt, start- og stopkriterier for de inkluderede interventioner samt overvejelser om skift af interventionerne ved manglende effekt eller uacceptable bivirkninger. Se afsnit 3.4 i [protokollen](#) for yderligere detaljer.

Medicinrådet har ikke foretaget en systematisk litteratursøgning for at belyse øvrige forhold. Medicinrådet har i stedet inddraget viden fra klinikere i fagudvalget, faglige selskaber, guidelines etc.

3.5 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

3.5.1 Litteratursøgning

Medicinrådet har søgt efter systematiske oversigtsartikler, primærstudier og kliniske retningslinjer i systematiske litteratursøgninger.

Systematiske oversigtsartikler

Der er søgt efter systematiske oversigtsartikler iht. afsnit 6.2 i [protokollen](#). Søgningen blev første gang foretaget i juli 2023 og blev opdateret i januar/februar 2024.

De anvendte søgestrengene fremgår af Bilag 1: Søgestrengene.

Primærstudier

Der er søgt efter primærartikler iht. afsnit 6.2 i [protokollen](#). Søgningen blev foretaget i februar 2024. Desuden er der i april 2024 søgt på conferenceabstracts i Embase og CENTRAL og håndsøgt efter abstracts med opfølgende data fra følgende konferencer: ESMO, ASCO, EAU og AUA. Kun abstracts med opfølgende relevante data fra et randomiseret klinisk studie (RCT) inkluderet som fuldtekstkilde blev taget i betragtning.

De anvendte søgestrengene fremgår af Bilag 1: Søgestrengene.

Kliniske retningslinjer

Der er foretaget søgning efter kliniske retningslinjer den 2. marts 2024 på engelsk og nordiske sprog. Der er søgt følgende steder: NICE, Guidelines International Network, InaHTA, det norske Helsedirektoratet, det svenske Statens Beredning för Medicinsk och Social Utvärdering, kliniske selskaber (EAU, AUA, DaProCa, ESMO og ASCO) og Pubmed.

Virksomhedsbidrag

Litteraturbidrag fra virksomheder med markedsføringstilladelse for relevante interventioner blev inkluderet iht. afsnit 6.2 i [protokollen](#).



3.5.2 Udvalgelse af litteratur

Medicinerådet har screenet artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål og effektmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r), jf. nedenstående:

Inklusion:

- Systematisk udførte metaanalyser
- Randomiserede kontrollerede studier (og abstracts med opfølgende data fra disse).

Eksklusion:

- Sundhedsøkonomiske analyser
- Ikke-systematiske (narrative) reviews
- Abstracts, editorials og letters mv.
- Single-arm-studier.

To personer screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstract-niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl om egnethed blev artiklen screenet på fuldtekstniveau af to personer.

Virksomhedsbidrag blev screenet efter samme kriterier som kilder identificeret i litteratursøgningen.

Udvælgelse af litteratur fremgår af Bilag 2: Prismadiagrammer.

3.6 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret af én person og kontrolleret uafhængigt af en anden person. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene beskrevet i afsnit 3.2.

3.7 Kvalitetsvurdering af evidensen

Primærstudier

Medicinerådet har foretaget en kvalitetsvurdering af de randomiserede studier, hvorfra estimer er anvendt til at besvare de kliniske spørgsmål, jf. afsnit 3.1. To personer har udarbejdet en vurdering af risk of bias for de inkluderede studier ved hjælp af [Cochrane Risk of bias tool 2.0](#). [13]. Vurderingen er udarbejdet af én person og kontrolleret uafhængigt af en anden person. Efterfølgende er der lavet en endelig vurdering ved konsensus.



Medicinerådet har anvendt den metodiske fremgangsmåde beskrevet ved CINeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af den samlede evidenskvalitet af netværksmetaanalysen (NMA) [14]. I CINeMA vurderes seks domæner, som kan påvirke tiltroen til resultaterne fra NMA'er.

3.8 Databehandling og analyse

Det stærkeste evidensgrundlag for sammenligninger af interventioner er direkte sammenligninger i RCT'er. Ikke alle interventioner i protokollen er sammenlignet direkte i RCT'er, hvorfor der i evidensgennemgangen er anvendt følgende metoder til sammenligning af interventioner:

1. Netværksmetaanalyse
2. Kvalitativ sammenligning.

Metoderne er anvendt i prioriteret rækkefølge, så NMA er benyttet, hvor datagrundlaget tillader det. I Tabel 3-3 er analysemetoden beskrevet for hvert effektmål.

Tabel 3-3. Oversigt over analysemetoder til besvarelse af hvert effektmål

Effektmål	Analysemetode	Argumentation
Overlevelse (klinisk spørgsmål 1+2)	Kvalitativ sammenligning	Der er ikke direkte sammenlignende studier for alle parvise sammenligninger, og data er indsamlet og opgjort forskelligt i de studier, der rapporterer resultater vedr. overlevelse. Derfor er der lavet en kvalitativ gennemgang af studier med data vedr. overlevelse baseret på resultater oplyst i primærartiklerne og resultater fra eksisterende systematiske oversigtsartikler.
Effektiv testosteronsuppression (klinisk spørgsmål 1+2)	Netværksmetaanalyse og kvalitativ sammenligning	Der er ikke direkte sammenlignende studier, der inkluderer alle interventionerne, men studierne kan forbindes i et netværk. Derfor er der udført en netværksmetaanalyse for data vedr. testosteronsuppression efter 28 dage. Hovedanalysen er suppleret med en subgruppeanalyse, der sammenligner GnRH-antagonister med GnRH-agonister. Studierne har indsamlet og opgjort data for vedvarende testosteronsuppression forskelligt. Derfor er der lavet en kvalitativ gennemgang af studier med data for dette mål.
Uønskede hændelser (klinisk spørgsmål 1+2)	Kvalitativ sammenligning	Vurderingen er baseret på en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser, herunder specifikke hændelsestyper af særlig interesse, oplyst i primærartiklerne samt resultater fra eksisterende systematiske oversigtsartikler.



Effektmål	Analysemetode	Argumentation
Livskvalitet (klinisk spørgsmål 1+2)	Kvalitativ sammenligning	Der er ikke direkte sammenlignelige data, og der er ikke data for alle interventioner. Studierne anvender forskellige opgørelsesmetoder og instrumenter til at måle livskvalitet og kan ikke sammenlignes i en indirekte analyse. Derfor er interventionerne vurderet i en kvalitativ sammenligning i relation til livskvalitet baseret på resultater oplyst i primærartiklerne og resultater fra eksisterende systematiske oversigtsartikler.
Normalisering af testosteron (klinisk spørgsmål 2)	Kvalitativ sammenligning	Der er ikke direkte sammenlignelige data, og der er ikke data for alle interventioner. Desuden anvender studierne forskellige opgørelsesmetoder. Derfor er interventionerne vurderet i en kvalitativ sammenligning i relation til normalisering af testosteron baseret på resultater oplyst i primærartiklerne.

Fremgangsmåde for netværksmetaanalyse

Alle statistiske analyser er gennemført som *random effects* frekventistiske NMA'er. De P-scores, som angives i resultaterne, kan fortolkes som den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at en intervention er bedre end de konkurrerende interventioner. Ved afrapportering af resultater i evidensgennemgangen er degarelix anvendt som reference, da denne er forbundet med flest af de øvrige interventioner.

3.9 Protokolafvigelse

- De i protokollen fastsatte klinisk spørgsmål 2 og 3 for tidsbegrænset ADT i hhv. 6 måneder og 3 år er slået sammen til ét klinisk spørgsmål vedr. tidsbegrænset medicinsk kastration, da der ikke er tilstrækkeligt datagrundlag for at belyse langtidseffekter og bivirkninger efter afslutning af 3 års ADT. Som konsekvens af denne ændring er der foretaget ændringer i fastsættelsen af mindste klinisk relevante forskel for effektmålene for tidsbegrænset ADT:
 - Median OS ændret fra 8 til 4 måneder
 - Kumuleret sandsynlighed for vedvarende testosteronsuppression ændret fra efter ≥ 12 måneder til efter ≥ 9 måneder
 - Opfølgning for testosteronnormalisering ændret fra 12 mdr. til 90 dage
 - Opfølgning for livskvalitet ændret fra min. 6 og 12 måneder til min. 12 måneder.



- Medicinrådet har valgt at inkludere interventionen leuprorelin 3,75 mg i NMA'en, selvom denne intervention ikke er en del af protokollens kliniske spørgsmål. Dette er gjort for at sikre et sammenhængende netværk mellem alle interventioner. Leuprorelin 3,75 mg vil ikke fremgå af lægemiddelrekommandationen.
- For effektmålet livskvalitet var der ikke oplysninger målt vha. det validerede spørgeskema FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*). I stedet anvendes resultater målt vha. spørgeskemaerne IPSS (*International Prostate Symptom Score*) og/eller EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) til at vurdere livskvalitet.

4. Resultater

I de følgende afsnit er den fundne litteratur, studiekarakteristika og resultater beskrevet. Da den identificerede litteratur er anvendt til at besvare alle de kliniske spørgsmål, gennemgås litteraturen samlet for klinisk spørgsmål 1 og 2. Ligeledes gennemgås studie- og baselinekarakteristika, evidensens kvalitet og resultater for de enkelte effektmål samlet for begge kliniske spørgsmål, dog med undtagelse af effektmålet testosteronnormalisering, som kun er relevant for klinisk spørgsmål 2.

Endelig beskrives den samlede kliniske rækkefølge af lægemidler for hvert klinisk spørgsmål. Den kliniske rækkefølge af lægemidler bygger på en samlet vægtning af fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser.

4.1 Identificeret litteratur

Systematiske litteraturgennemgange

Der blev identificeret i alt 375 systematiske litteraturgennemgange, som blev screenet på abstract- og titelniveau. Heraf blev 24 inkluderet til videre screening på fuldtekstniveau. Af disse blev fire systematiske litteraturgennemgange (tre metaanalyser og en NMA) inkluderet [15–18]. Disse kilder præsenterer ikke resultater for alle lægemidler eller alle effektmål og er brugt til tjek af litteratursøgningen samt til at supplere og verificere egne resultater. Tabel 4-1 viser en oversigt over de fire kilder.

Tabel 4-1. Inkluderede systematiske litteraturgennemgange

Studie	Effektmål	Interventioner
Cirne et al., 2022 [15]	Overlevelse	10 RCT'er, der sammenligner GnRH-antagonisterne degarelix og relugolix med GnRH-agonisterne leuprorelin og goserelin i en metaanalyse.
	Kardiovaskulære uønskede hændelser	8 RCT'er har data vedr. overlevelse og kardiovaskulære uønskede hændelser.



Studie	Effekt mål	Interventioner
Nelson et al, 2023 [16]	Overlevelse Kardiovaskulære uønskede hændelser	11 RCT'er, der sammenligner GnRH-antagonisterne degarelix og relugolix med GnRH-agonisterne leuprorelin og goserelin i en metaanalyse. 5 RCT'er har data vedr. overlevelse og 6 RCT'er har data vedr. kardiovaskulære uønskede hændelser.
Sari-Motlagh et al., 2022 [17]	Testosteronsuppression Uønskede hændelser	4 RCT'er, der sammenligner degarelix, relugolix og GnRH-agonister (leuprorelin og goserelin) i en netværksmetaanalyse.
Zengerling et al., 2021 [18]	Livskvalitet	3 RCT'er, der sammenligner degarelix med GnRH-agonister.

Primærartikler

Der blev identificeret 1.055 primærartikler og abstracts, som blev screenet på titel- og abstractniveau. Heraf blev 54 kilder inkluderet til screening på fuldtekstniveau, og 21 af disse blev inkluderet. Der blev ekstraheret data fra alle fuldtekster for et eller flere af effekt målene. Kilderne dækker i alt 15 RCT'er (se Tabel 4-2), der undersøger et eller flere effekt mål. Disse studier udgør evidensgrundlaget for behandlingsvejledningen. Der var ingen conferenceabstracts af relevans for besvarelse af de kliniske spørgsmål.

Tabel 4-2. Inkluderede RCT'er

Studie	Lægemidler (antal patienter)	Effekt mål
Heyns, 2003 [19]	triptorelin (n = 137)	Overlevelse
	vs.	Testosteronsuppression
	leuprorelin (n = 140)	Uønskede hændelser
Kuhn, 1997 [20]	triptorelin (n = 33)	Testosteronsuppression
	vs.	
	leuprorelin (n = 34)	
NCT01161563 Shore, 2013 [21]	triptorelin (n = 58)	Uønskede hændelser
	vs.	
	leuprorelin (n = 49)	
CASODEX Sarosdy, 1998 [22]	goserelin (n = 540)	Overlevelse
	vs.	
	leuprorelin (n = 273)	



Studie	Lægemidler (antal patienter)	Effekt mål
Tanaka, 2007 [23]	goserelin (n = 11) vs. leuprorelin (n = 11)	Testosteronsuppression
CS31 NCT00884273 Axcrona, 2012 [24]	goserelin (n = 97) vs. degarelix (n = 82)	Testosteronsuppression Uønskede hændelser Livskvalitet
NCT01964170 Ozono, 2018 [25]	goserelin (n = 117) vs. degarelix (n = 117)	Testosteronsuppression Uønskede hændelser
CS28 NCT00831233 Anderson, 2013 [26]	goserelin (n = 13) vs. degarelix (n = 27)	Testosteronsuppression Uønskede hændelser Livskvalitet
CS30 NCT00833248 Mason, 2013 [27]	goserelin (n = 64) vs. degarelix (n = 180)	Testosteronsuppression Uønskede hændelser Livskvalitet
Sun, 2020 [28]	goserelin (n = 141) vs. degarelix (n = 142)	Overlevelse Testosteronsuppression Uønskede hændelser Livskvalitet
CS21 NCT00295750 Klotz, 2008 [29]	leuprorelin (n = 201) vs. degarelix (80 mg) (n = 207) vs. degarelix (160 mg) (n = 202)	Overlevelse Testosteronsuppression Uønskede hændelser
PRONOUNCE NCT02663908 Melloni, 2020 [30], Lopes, 2021 [31]	leuprorelin (n = 269) vs. degarelix (n = 275)	Overlevelse Testosteronsuppression Uønskede hændelser Livskvalitet
UMIN000015519 Sasaki, 2022 [32]	agonist (leuprorelin/goserelin) (n = 16) vs.	Testosteronnormalisering Uønskede hændelser



Studie	Lægemidler (antal patienter)	Effekt mål
	degarelix (n = 16)	
HERO	leuprorelin (n = 308)	Overlevelse
NCT03085095	vs.	Testosteronsuppression
Shore, 2020 [33]	relugolix (n = 622)	Testosteronnormalisering
		Uønskede hændelser
		Livskvalitet
CS27003	degarelix (n = 38)	Testosteronsuppression
NCT02135445	vs.	Testosteronnormalisering
Dearnaley, 2020 [34]	relugolix (n = 65)	Uønskede hændelser
		Livskvalitet

Litteraturbidrag og data fra virksomheder

Der var ikke nogen virksomheder, der indsendte litteraturbidrag.

Kliniske retningslinjer

Der var ikke nogen af de identificerede retningslinjer, der blev fundet relevante til at besvare de kliniske spørgsmål.

4.2 Studie- og populationskarakteristika

En detaljeret oversigt over studie- og populationskarakteristika for de inkluderede RCT'er kan findes i Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier, Tabel 9-1.

Alle RCT'er er open-label på nær ét studie, hvor patienter og studiepersonale er blindet ift. randomiseringen [19]. Der er ét fase 2-studie [34], otte fase 3-studier [19,24,26–29,31,33] og ét fase 4-studie [21]. Fem studier oplyser ikke studiefase [20,22,23,25,32]. Tretten af studierne er multicenter-studier, der blev gennemført i flere forskellige lande [22,24,26,27,29,31,33,34] eller på flere centre i et enkelt land [19–21,25,28], og to er single-center-studier gennemført i Japan [23,32]. Cross-over design er anvendt i ét studie [21].

Der er stor variation i, hvilke effekt mål der rapporteres. Otte studier rapporterer resultater vedr. testosteronsuppression som det primære effekt mål [19,20,23,25,28,29,33,34], mens dette er et sekundært effekt mål i fire studier [24,26,27,31]. Øvrige primære effekt mål omfatter testosteronnormalisering, total prostatavolumen og vurdering af 'treatment failure', ubehag ved injektion, livskvalitet og kardiovaskulære uønskede hændelser. Seks studier har resultater vedr. overlevelse [19,22,28,29,31,33], enten i form af samlet overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS) eller kastrationsresistensfri overlevelse (*castration resistance-free survival* - CRFS).



Tolv studier har oplysninger om uønskede hændelser [19,21,24–29,31–34], og syv studier præsenterer resultater vedr. livskvalitet [24,26–28,31,33,34].

Der er også forskel mellem studierne mht. antal deltagere, studiets varighed, deltagernes alder og sygdomsgrad. Studiernes størrelse varierer fra 11 patienter i hver af studiets to arme i det mindste studie [23] til i alt 930 patienter i det største studie med hhv. 308 og 622 patienter i hver arm [33]. Ligeledes er der stor variation i studiernes varighed, hvor det korteste studie varer 28 dage [23], og det længste studie har en median opfølgningstid på 160 uger [22]. De fleste studier er af 3 eller 12 måneders varighed. Aldersmæssigt er de fleste patienter i starten af 70'erne med den laveste alder på 68,0 år (median) [26] og den højeste alder på 75,9 år (gennemsnit) [25]. Et studie oplyser ikke deltagernes alder [23]. Sygdomsgraden varierer også mellem studierne. Ti studier inkluderer patienter med en blanding af sygdomsstadier [20,23–29,32,34], fire studier inkluderer kun patienter med avanceret prostatakræft [19,21,31,33], og ét studie inkluderer kun patienter med metastatisk prostatakræft [22]. Flertallet af de studier, der havde denne oplysning, inkluderede patienter med performancestatus 0-2, og blandt alle studier med oplysninger om performancestatus havde minimum halvdelen af patienterne værdien 0.

De hyppigst undersøgte lægemidler er leuprorelin og degarelix (hhv. 10 og 9 sammenligninger enten hver for sig eller sammen i alle inkluderede studier) efterfulgt af goserelin (8 sammenligninger i 7 studier [22–28]), triptorelin (3 sammenligninger i 3 studier [19–21]) og relugolix (2 sammenligninger i 2 studier [33,34]). Ét studie sammenlignede en agonist (leuprorelin eller goserelin) med degarelix [32]. Alle studier inkluderede kun patienter, der ikke tidligere var behandlet med ADT.

4.2.1 Usikkerheder vedr. evidensgrundlaget

Gennemgående er patienternes baselinekarakteristika i de inkluderede studier repræsentative for patienter med behandlingskrævende prostatakræft i dansk klinisk praksis. Der er dog flere asiater i nogle af studiepopulationerne sammenlignet med dansk klinisk praksis.

Forskelle mellem studier

Der er betydelige forskelle mellem studiepopulationerne ift. antal deltagere, sygdomsstadie, aldersfordeling, etnicitet og inklusions- og eksklusionskriterier. Desuden er der væsentlig forskel på opfølgningstiden på tværs af studierne. Endelig adskiller studierne sig ift. størrelsen og antallet af doser, der gives, samt om behandling med GnRH-agonister suppleres med anti-androgener til behandling af *flare* (bicalutamid, flutamid eller nilutamid) eller ej.

Netværksmetaanalyse

Resultaterne fra NMA'en vedr. testosteronsuppression er forbundet med en række usikkerheder. Analysen er baseret på antagelser om ensartethed, konsistens, transitivitet og proportionalitet i og imellem studierne. Det er usikkert, om antagelsen om proportionalitet er opfyldt både i og mellem alle inkluderede studier.



4.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har foretaget en kvalitetsvurdering af de randomiserede studier, hvorfra estimaterne er anvendt til at besvare de kliniske spørgsmål. Risiko for bias i de enkelte studier er vurderet vha. Cochrane Risk of bias tool 2.0 (Bilag 5: Risiko for bias), og CINeMA er anvendt til at vurdere evidenskvaliteten af NMA'en (Bilag 6: Vurdering af evidensens kvalitet (CINeMA)).

Neden for sammenfattes vurderingen af evidensens kvalitet i NMA'en for effektmålet testosteronsuppression efter 28 dage.

- 1) Risiko for bias i de enkelte studier: Der var lav eller moderat risiko for bias i de enkelte kliniske studier (Se Bilag 5: Risiko for bias).
- 2) *Reporting bias* (risiko for, at de inkluderede studier ikke repræsenterer den samlede mængde af indsamlede data på området): Der er ikke foretaget en formel vurdering af publikationsbias, men overordnet vurderes der at være lav risiko for *reporting bias*.
- 3) Indirekthed (indirekte evidens, f.eks. på grund af forskelle mellem studierne og dansk klinisk praksis eller ved indirekte analyser): Der er ikke væsentlige forskelle mellem studierne og dansk klinisk praksis, og derfor vurderes det, at der ikke er tegn på indirekthed.
- 4) Unøjagtighed (unøjagtighed af estimatet, der kan føre til forskellige konklusioner. Her kigges på, om konfidensintervallet indeholder estimater både til fordel for intervention og komparator, estimater, der er til fordel for enten intervention eller komparator, og om estimatet for den mindste klinisk relevante forskel er indeholdt): For sammenligninger, hvor konfidensintervallet indeholder estimater, som kan føre til forskellige konklusioner, nedgraderes tiltroen til evidensen med ét niveau for dette domæne.
- 5) Heterogenitet (uoverensstemmelse mellem konfidensinterval og prædiktionsinterval, dvs. om konfidensinterval og prædiktionsinterval giver samme konklusion i forhold til mindste klinisk relevante forskel): Dette domæne hænger til dels sammen med domænet unøjagtighed, og heterogenitet er derfor problematisk for nogle af de samme sammenligninger. Dog vurderes det, at der ikke er grund til at nedgradere tiltroen til evidensen yderligere, hvis der allerede er nedgraderet for domænet unøjagtighed.
- 6) Inkonsistens (uoverensstemmelse mellem direkte og indirekte evidens): I de fleste sammenligninger i netværksanalysen indgik kun indirekte evidens, og for disse kan domænet ikke vurderes. I sammenligninger, hvor der både indgik direkte og indirekte evidens, var der ikke tegn på inkonsistens. Samlet set vurderes der ikke at være problemer med inkonsistens.

Usikkerhederne ved NMA'erne er taget i betragtning i overvejelserne vedrørende den kliniske rækkefølge af lægemidlerne. Evidensen vurderes samlet set at være af moderat kvalitet.



Den fuldstændige vurdering og begrundelserne kan ses i Bilag 6: Vurdering af evidensens kvalitet (CINEMA).

4.4 Resultater pr. effektmål

Neden for er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået. Efter hver gennemgang følger Medicinrådets vurdering af effektmålet.

4.4.1 Overlevelse (kritisk)

Der er seks studier, der rapporterer resultater vedr. overlevelse. Da kun tre af studierne indeholder resultater vedr. det kritiske effektmål OS, er resultater fra de øvrige studier vedr. PFS og CRFS også taget med i vurderingen som surrogatmål for OS. To af studierne inkluderer patienter med prostatakræft uden specifikation af stadie, tre studier inkluderer patienter med avanceret prostatakræft, og et studie inkluderer patienter med metastatisk prostatakræft. Opfølgningstiden i studierne varierer fra 253 dage til 160 uger (median) (se øvrige detaljer i Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier, Tabel 9-1). Resultaterne vedr. overlevelse er vist i Tabel 4-3.

Tabel 4-3. Resultater vedr. overlevelse

Studie	Sammenligning	Effektmål	Estimat (95 % CI)	p-værdi
Heyns, 2003 [22]	triptorelin (3,75 mg/28. dag x 9)	OS-rate, 9 mdr.	97,0	0,033
	vs. leuprorelin (7,5 mg/28. dag x 9)		vs. 90,5	
CASODEX Sarosdy, 1998 [22]	goserelin (3,6 mg/28. dag) vs. leuprorelin (7,5 mg/28. dag)	Død, antal events	293/540 (54,3 %) vs. 155/273 (56,8 %)	-
		Andel overlevende, 36 mdr.	0,45 vs. 0,40	-
		OS	0,91 [0,75-1,11]	0,34
CS21 NCT00295750 Tombal, 2010 [35]	leuprorelin (7,5 mg/28. dag i 12 mdr.) vs. degarelix (80 mg/28. dag i 12 mdr.) vs. degarelix (160 mg/28. dag i 12 mdr.)	Død, incidens	9/201 (4,5 %) vs. 5/207 (2,4 %) vs. 5/202 (2,5 %)	-
		Død, sandsynlighed, dag 364	4,9 (2,6-9,3) vs. 2,6 (1,1-6,2) vs. 2,9 (1,2-6,8)	-
		Overlevelse, sandsynlighed, dag 364	95,1 [90,7-97,4] vs. 97,4 [93,8-98,9]	-



Studie	Sammenligning	Effekt mål	Estimat (95 % CI)	p-værdi
	degarelix (samlet)			
Sun, 2020 [28]	goserelin (3,6 mg/28. dag i 12 mdr.) vs. degarelix (80 mg/28. dag i 12 mdr.)	PFS, kumuleret sandsynlighed dag 364	71,7 [63,2-78,5] vs. 81,5 [73,9-87,1]	0,058
PRONOUNCE NCT02663908 Lopes, 2021 [31]	leuprorelin (22,5 mg/dag 0 + hver 84. dag x 3) vs. degarelix (80 mg/28. dag x 11)	Progression, antal events, dag 336 PFS	27/269 (10,0) vs. 24/275 (8,7 %) 0,89 [0,51-1,54]	
HERO NCT03085095 Saad, 2023 [36]	leuprorelin (22,5 mg/3. mdr. i 48 uger) vs. relugolix (120 mg/dag i 48 uger)	CRFS, antal events CRFS-rate, 48 uger CRFS, 48 uger	42/357 (11,8 %) vs. 88/717 (12,3%) 87,3 [83,2-90,5] vs. 86,8 [84,0-89,2] 1,03 [0,72-1,49]	- - 0,89

CRFS: Castration-Resistant Free Survival (kastrationsresistensfri overlevelse); OS: Overall survival (samlet overlevelse); PFS: Progression Free survival (progressionsfri overlevelse).

Resultaterne vedr. overlevelse er vanskelige at sammenligne, da de er opgjort forskelligt og har forskellig opfølgningstid. Generelt er opfølgningstiden i studierne for kort til at kunne vurdere den mindste klinisk relevante forskel for samlet overlevelse. Overordnet er overlevelseshøjere for goserelin og degarelix sammenlignet med leuprorelin. Forskellene er dog ikke markante, med undtagelse af en statistisk signifikant ($p = 0,033$) forskel i OS-raten ved 9 måneder for triptorelin sammenlignet med leuprorelin. Den kumulerede sandsynlighed for PFS er højere for degarelix sammenlignet med goserelin, og der er en lidt mindre andel, der progredierer blandt patienter behandlet med degarelix sammenlignet med leuprorelin. Der er ikke forskel i CRFS for leuprorelin sammenlignet med relugolix.

I en systematisk oversigtsartikel og metaanalyse af otte RCT'er finder Cirne et al. [15] en risiko ratio på 0,48 (95 % CI: 0,28; 0,83) for GnRH-antagonister og død af alle årsager sammenlignet med GnRH-agonister. Tilsvarende finder Nelson et al. [16] i en metaanalyse af fem RCT'er en odds ratio (OR) på 0,58 (95 % CI: 0,32; 1,08) for GnRH-antagonister og død af alle årsager sammenlignet med GnRH-agonister.

Medicinrådets vurdering af effektmålet overlevelse

Der er ikke data for alle lægemidler, og det er ikke alle lægemidler, der er sammenlignet indbyrdes. Desuden er opfølgningstiden i studier med data vedr. overlevelse væsentligt kortere end opfølgningstiden fastsat for effektmålet, hvilket vanskeliggør en vurdering af mindste klinisk relevante forskel. Disse forhold vedr. evidensens kvalitet medfører, at resultaterne vedr. overlevelse skal fortolkes med forbehold. Overordnet kan de



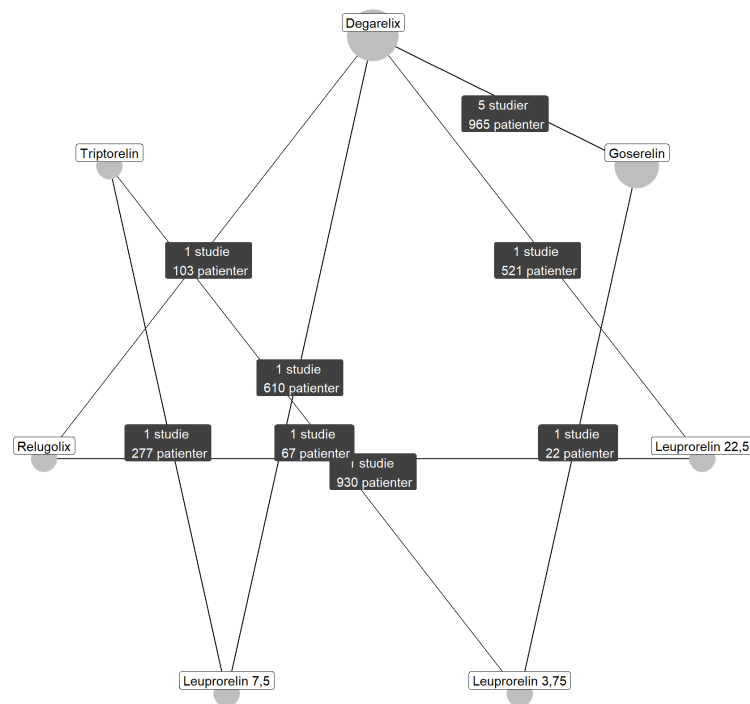
tilgængelige data ikke vise, om der er forskel mellem lægemidlerne, hvad angår overlevelse. Dog tyder resultaterne fra to meta-analyser på, at risikoen for død af alle årsager er mindre for GnRH-antagonister sammenlignet med GnRH-agonister.

4.4.2 Effektiv testosteronsuppression (kritisk)

Testosteronsuppression efter 28 dage

I Figur 2 neden for ses netværket for analysen af effektmålet testosteronsuppression. Netværket beror på data fra 12 studier, og alle fem lægemidler fra protokollen indgår i netværket. Som tidligere nævnt er interventionen leuprorelin 3,75 mg inkluderet i netværket, selvom denne intervention ikke er en del af protokollens kliniske spørgsmål. Dette er gjort for at sikre et sammenhængende netværk mellem alle interventioner.

Figur 2. Netværk for analyse af effektmålet testosteronsuppression efter 28 dage



Resultaterne fra de enkelte studier fremgår af Tabel 4-4. De viser en generelt høj andel af patienter med testosteronsuppression (78-100 %) med mindre forskelle mellem studierne.



Table 4-4. Studiespecifikke resultater vedr. testosteronsuppression efter 28 dage

Studie	Lægemiddel (antal patienter)	Andel med testosteron-suppression efter 28 dage (%)
Heyns, 2003 [19]	triptorelin (n = 137)	91,2
	leuprorelin 7,5 mg (n = 140)	99,3
Kuhn, 1997 [20]	triptorelin (n = 33)	88,0
	leuprorelin 3,75 mg (n = 34)	78,0
Tanaka, 2007 [23]	goserelin (n = 11)	100
	leuprorelin 3,75 mg (n = 11)	90,9
CS31	goserelin (n = 97)	100
NCT00884273		
Axcrona, 2012 [24]	degarelix (n = 82)	100
NCT01964170	goserelin (n = 117)	100
Ozono, 2018 [25]	degarelix (n = 117)	100
CS28	goserelin (n = 13)	92,3
NCT00831233		
Anderson, 2013 [26]	degarelix (n = 27)	96,3
CS30	goserelin (n = 64)	100
NCT00833248		
Mason, 2013 [27]	degarelix (n = 180)	100
Sun, 2020 [28]	goserelin (n = 141)	100
	degarelix (n = 142)	100
CS21	leuprorelin 7,5 mg (n = 201)	100
NCT00295750	degarelix 80 mg (n = 207)	100
Klotz, 2008 [29]	degarelix 160 mg (n = 202)	100
PRONOUNCE	leuprorelin 22,5 mg (n = 269)	96,5
NCT02663908		
Lopes, 2021 [31]	degarelix (n = 275)	96,6
HERO	leuprorelin 22,5 mg (n = 308)	100



Studie	Lægemiddel (antal patienter)	Andel med testosteron-suppression efter 28 dage (%)
NCT03085095 Shore, 2020 [33]	relugolix (n = 622)	100
CS27003 NCT02135445 Dearnaley, 2020 [34]	degarelix (n = 38) relugolix (n = 65)	100

Effektestimater fra NMA'en for testosteron-suppression efter 28 dage er præsenteret i Tabel 4-5 med degarelix som reference. Samtlige parvise sammenligninger fra analysen fremgår af Tabel 9-3 og Tabel 9-4 i Bilag 7: Supplerende resultater fra netværksmetaanalyse.

Tabel 4-5. NMA-resultater for testosteron-suppression – lægemiddel vs. degarelix

Lægemiddel	RR versus degarelix	P-score	Absolut forskel i testosteron-suppressionsrate vs. degarelix, %-point (95 % CI)
leuprorelin 7,5 mg	1,00 (0,99; 1,01)	0,67	0,00 (-0,76; 0,00)
degarelix	-	0,67	-
goserelin	1,00 (0,99; 1,01)	0,66	-0,02 (-0,91; 0,00)
relugolix	1,00 (0,97; 1,03)	0,65	-0,06 (-2,61; 0,00)
leuprorelin 22,5 mg	1,00 (0,97; 1,03)	0,65	-0,06 (-2,60; 0,00)
triptorelin	0,92 (0,87; 0,97) (*)	0,13	-7,78 (-12,57; -2,73)
leuprorelin 3,75 mg	0,88 (0,77; 1,01)	0,07	-12,08 (-23,46; 0,00)

CI: Confidence interval; RR: Relativ risiko

Estimater markeret med (*) er statistisk signifikante sammenlignet med degarelix. Forskelle i testosteron-suppressionsrate ved 28 dage er estimeret vha. RR-resultaterne i netværksmetaanalysen.

Bortset fra triptorelin viser resultaterne, at der ikke er forskel på raten af testosteron-suppression mellem de enkelte lægemidler og degarelix. Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er sat til 3 %, og effektforskellen mellem triptorelin og degarelix er statistisk signifikant og klinisk relevant. Dog overstiger den øvre værdi i konfidensintervallet (-2,73) ikke MKRF på 3 %.

Ifølge de indbyrdes sammenligninger (jf. Tabel 9-3 og Tabel 9-4 i Bilag 7) er der signifikante relative effektforskelle mellem triptorelin og hhv. degarelix, relugolix, goserelin, leuprorelin 7,5 mg og leuprorelin 22,5 mg. Tilsvarende er der en absolut klinisk relevant forskel på knap 8 %-point mellem triptorelin og disse lægemidler. Dette



stemmer overens med, at de angivne p-scores i Tabel 4-5 peger på, at leuprorelin 7,5 mg, leuprorelin 22,5 mg, degarelix, relugolix og goserelin rangerer bedst ift. testosteronsuppression. Det bør dog nævnes, at effekten af triptorelin er baseret på to mindre studier, hvor triptorelin sammenlignes med hhv. leuprorelin 3,75 mg og leuprorelin 7,5 mg. I det ene studie er suppressionsraten højest for triptorelin (triptorelin: 88,0 % vs. leuprorelin 3,75 mg: 78,0 %), og i det andet studie er den lavest for triptorelin (triptorelin: 91,2 % vs. leuprorelin 7,75 mg: 99,3 %).

Der blev også lavet en NMA, hvor GnRH-agonister og GnRH-antagonister blev sammenlignet ift. effekten på testosteronsuppression. I denne analyse indgik data fra otte studier med i alt 3.026 patienter. Analysen viser, at der ikke er kliniske forskelle i effekten mellem lægemiddelklasserne GnRH-antagonister og GnRH-agonister (data er ikke vist, men kan indhentes hos Medicinrådet).

Kumuleret sandsynlighed for vedvarende testosteronsuppression

Resultater vedr. den kumulerede sandsynlighed for vedvarende testosteronsuppression blev rapporteret i seks studier og præsenteres i Tabel 4-6.

Tabel 4-6. Resultater vedr. kumuleret sandsynlighed for vedvarende testosteronsuppression

Studie	Sammenligning	Effektmål	Resultat	p-værdi
Heyns, 2003 [19]	triptorelin (3,75 mg/28. dag x 9) vs. leuprorelin (7,5 mg/28. dag x 9)	Kumuleret testosteron-suppression, 2-9 mdr.	96,2 % vs. 91,2 %	0,092
			Forskel: 5,1 %-point (-0,7;10,9)	
CS21 NCT00295750 Klotz, 2008 [29]	leuprorelin (7,5 mg/28. dag i 12 mdr.) vs. degarelix (80 mg/28. dag i 12 mdr.) vs. degarelix (160 mg/28. dag i 12 mdr.)	Kumuleret testosteron-suppression, dag 28-364	96,4 % (92,5; 98,2) vs. 97,2 % (93,5; 98,8) vs. 98,3 % (94,8; 99,4)	-
PRONOUNCE NCT02663908 Lopes, 2021 [31]	leuprorelin (22,5 mg/dag 0 + hver 84. dag x 3) vs. degarelix (80 mg/28. dag x 11)	Testosteron-suppression, dag 336	94,8 % vs. 93,6 %	-
NCT01964170 Ozono, 2018 [25]	goserelin (initialt 3,6 mg, efter 28 dage 10,8 mg/84. dag x 4) vs. degarelix (initialt 240 mg, efter 28 dage 480 mg/84. dag x 4)	Kumuleret kastrationsrate, dag 28-364	100 % Vs. 95,1 %	-
			Forskel: -4,9 %	



Studie	Sammenligning	Effektmål	Resultat	p-værdi
Sun, 2020 [28]	goserelin (3,6 mg/28. dag i 12 mdr.) vs. degarelix (80 mg/28. dag i 12 mdr.)	Kumuleret testosteron-suppression, dag 28-364	93,4 % (87,7; 96,5) Vs. 97,0 % (92,3; 98,9) Forskel: 3,6 %-point (-1,5; 8,7)	0,1447
HERO NCT03085095 Shore, 2020 [33] George 2023 [37]	leuprorelin (22,5 mg/3. mdr. i 48 uger) vs. relugolix (120 mg/dag i 48 uger)	Kumuleret testosteron-suppression, dag 29-uge 48	88,8 % (84,6; 91,8) vs. 96,7 % (94,9; 97,9) Forskel: 7,9 %-point (4,1; 11,8)	< 0,001
			89,6 % (84,6; 93,0) vs. 96,9 % (95,0; 98,1) Forskel: 7,3 %-point (2,9; 11,7) HR: 0,27 (0,14; 0,50)	0,0001

MKRF er fastsat til 3 % for den kumulative sandsynlighed for vedvarende testosteron-suppression efter minimum ni måneder. Ved sammenligning af triptorelin med leuprorelin ses en forskel i testosteron-suppression efter ni måneder på 5,1 %-point til fordel for triptorelin. Denne forskel er ikke statistisk signifikant, men kan anses som klinisk relevant, hvis man kun forholder sig til selve estimatet og ikke konfidensintervallet. To studier sammenligner testosteron-suppression efter hhv. 364 og 336 dage for leuprorelin vs. degarelix og finder ingen væsentlig forskel. To andre studier sammenligner testosteron-suppression efter 364 dage for goserelin vs. degarelix. Det ene studie finder en klinisk relevant forskel på 4,9 % til fordel for goserelin, men her er der ikke taget højde for forskellens potentielle usikkerhed. Det andet studie finder en klinisk relevant men statistisk ikke-signifikant forskel på 3,6 % til fordel for degarelix. Endelig finder et studie en klinisk relevant forskel i testosteron-suppression på 7,3 % ved dag 337 til fordel for relugolix sammenlignet med leuprorelin. Denne forskel er statistisk signifikant med en hazard ratio på 0,27 (95 % CI: 0,14; 0,50, $p = 0,0001$).

I en systematisk oversigtsartikel og NMA af fire RCT'er, hvor degarelix, relugolix og GnRH-agonister (leuprorelin eller goserelin) sammenlignes indbyrdes [17], konkluderer forfatterne, at der ikke er væsentlig forskel på behandlingerne mht. testosteron-suppression. Dog viser analysen, at relugolix er den behandling, der rangerer højest.

Medicinerådets vurdering af effektmålet effektiv testosteron-suppression

For testosteron-suppression efter 28 dage viser NMA'en en klinisk relevant mindre effekt af triptorelin sammenlignet med hhv. degarelix, relugolix, goserelin, leuprorelin 7,5 mg og leuprorelin 22,5 mg. Disse lægemidler rangerer højest i analysen (højeste p-score). For



fastholdelse af testosteronsuppression er der ikke foretaget sammenligninger af alle lægemidlerne indbyrdes. Ud fra de tilgængelige data ses mindre, men klinisk relevante, forskelle mellem lægemidlers evne til at fastholde testosteronsuppression, og det vurderes, at agonisterne triptorelin og goserelin og antagonistrelugolix er bedst til at fastholde suppression. Resultaterne tyder ikke på, at der er kliniske forskelle i effekten mellem lægemiddelklasserne GnRH-antagonister og GnRH-agonister, hverken i relation til testosteronsuppression efter 28 dage eller fastholdelse af testosteronsuppression. Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke er grundlag for at differentiere mellem de vurderede lægemidler på baggrund af dette effektmål.

4.4.3 Uønskede hændelser (vigtigt)

Der er 12 studier, der rapporterer data vedr. uønskede hændelser. Tabel 4-7 viser en oversigt over de 12 studier, der har oplysninger om antal uønskede hændelser samt evt. *serious adverse events* (SAE) for hvert lægemiddel. Yderligere detaljer vedr. uønskede hændelser kan ses i Bilag 4, Tabel 9-2.

Tabel 4-7. Studier med oplysninger om antal uønskede hændelser og SAE

Studie	Lægemidler	Uønskede hændelser, n (%)	SAE, n (%)
Heyns et al., 2003 [19]	triptorelin (n = 140)	131 (93,6)	29 (20,7)
	leuprorelin (n = 144)	137 (95,1)	43 (29,9)
Axcrona et al., 2012 [24]	goserelin (n = 97)	47 (48,0)	7 (7,2)
	degarelix (n = 82)	33 (39,3)	1 (1,2)
Ozono et al., 2018 [25]	goserelin (n = 117)	106 (90,6)	16 (13,7)
	degarelix (n = 117)	117 (100)	15 (12,8)
Anderson et al., 2013 [26]	goserelin (n = 13)	7 (53,9)	1 (7,7)
	degarelix (n = 27)	14 (51,9)	0 (0)
Mason et al., 2013 [27]	goserelin (n = 64)	53 (82,8)	0 (0)
	degarelix (n = 181)	158 (87,3)	7 (3,9)
Shore et al., 2013 [21]	triptorelin (n = 58)	3 (5,2)	0 (0)
	leuprorelin (n = 49)	3 (6,1)	0 (0)
Klotz et al., 2008 [29]	leuprorelin (n = 201)	153 (76,1)	28 (13,9)
	degarelix 80 mg (n = 207)	162 (78,3)	21 (10,1)
	degarelix 160 mg (n = 202)	165 (81,7)	24 (11,9)
Shore et al., 2020 [33]	leuprorelin (n = 308)	239 (77,6)	47 (15,3)
	relugolix (n = 622)	493 (79,3)	76 (12,2)
	relugolix (n = 65)	56 (86,2)	1 (1,5)



Studie	Lægemidler	Uønskede hændelser, n (%)	SAE, n (%)
Dearnaley et al., 2020 [34]	degarelix (n = 38)	37 (97,4)	3 (7,9)
Sasaki et al., 2021 [32]	degarelix (n = 16)	1 (6,3)	-
	GnRH-agonist (n = 16)	3 (18,8)	-
Sun et al., 2020 [28]	goserelin (n = 141)	83 (58,9)	18 (12,8)
	degarelix (n = 142)	108 (76,1)	12 (8,5)
Lopes et al., 2021 [31]	leuprorelin (n = 269)	228 (84,8)	44 (16,4)
	degarelix (n = 275)	250 (90,9)	47 (17,1)

SAE: *serious adverse events*.

I alle studier opgøres uønskede hændelser som antal patienter med en uønsket hændelse, hvor samme patient godt kan have flere uønskede hændelser. Alle studier opgør uønskede hændelser løbende gennem studiet. Andelen af uønskede hændelser svinger fra 5,2 % for triptorelin i studiet af Shore 2013 et al. [21] til 100 % for degarelix i studiet af Ozono et al. [25]. Der er ikke nogen klar sammenhæng mellem omfanget af rapporterede uønskede hændelser og studiernes opfølgningstid. Syv studier rapporterer > 70 % uønskede hændelser i alle studiearme [19,25,27,29,31,33,34], tre studier rapporterer 40-70 % uønskede hændelser [24,26,28], og to studier en andel på < 20 % [21,32]. Der er ikke noget klart mønster for forskelle i andelen af uønskede hændelser mellem GnRH-antagonister og GnRH-agonister. Således er andelen af uønskede hændelser *højere* for degarelix end for den agonist, der er sammenlignet med, i fem studier [25,27–29,31], mens tre studier viser en *mindre* andel af uønskede hændelser for degarelix end for den agonist, der er sammenlignet med [24,26,32]. To studier viser en lidt mindre andel af uønskede hændelser for triptorelin sammenlignet med leuprorelin [19,21]. Et studie viser en højere andel af uønskede hændelser for degarelix sammenlignet med relugolix [34], og et andet studie viser en lidt højere andel af uønskede hændelser for relugolix sammenlignet med leuprorelin [33].

Alvorligheden af uønskede hændelser opgøres forskelligt. Nogle studier rapporterer grad 3, grad 3-4 eller grad 3-5 uønskede hændelser, mens andre studier skelner mellem milde, moderate og alvorlige uønskede hændelser. Tre studier rapporterer ikke alvorligheden af uønskede hændelser. I nogle studier er andelen af grad 3-5 uønskede hændelser ca. 20 % for både agonister og antagonister (Ozono et al. 2018 [25]: goserelin: 15,4 % grad 3-5, degarelix: 19,7 % grad 3-5; Shore et al., 2020 [33]: leuprorelin: 20,5 % grad 3-4, relugolix: 18,0 % grad 3-4), mens den i andre studier er < 10 % (Anderson et al., 2013 [26]: goserelin: 7,7 % grad 3-5; degarelix: 0 % grad 3-5; Dearnaley et al., 2020 [34]: relugolix: 1,5 % grad 3, degarelix: 10,5 % grad 3; Sasaki et al., 2022 [32]: degarelix: 6,3 % grad 3, agonist: 0 % grad 3). Andelen af alvorlige uønskede hændelser varierer fra 2 % for degarelix i studiet af Axcrona et al., 2012 [24] til 34,7 % for leuprorelin i studiet af Heyns et al., 2003 [19]. I andre studier er andelen af alvorlige hændelser blandt patienter behandlet med degarelix højere. Elleve studier rapporterer SAE, heraf et studie hvor der ikke er registreret nogen (se Tabel 4-7). I de øvrige studier er der en variation i forekomsten af SAE fra 1,2 % for degarelix (Axcrona et al., 2012, [24]) til 29,9 % for leuprorelin (Heyns et al., 2003, [19]). Dog ses en højere andel af SAE ved behandling med



degarelix i andre studier. Samlet set er der ikke noget, der tyder på, at der er væsentlige forskelle mellem lægemidlerne ift. alvorligheden af uønskede hændelser.

En NMA af fire RCT'er [17] viser ingen væsentlig forskel i andelen af uønskede hændelser eller SAE mellem GnRH-antagonister og GnRH-agonister. Dog peger analysen på, at relugolix rangerer højest (dvs. er associeret med *færrest* uønskede hændelser), efterfulgt af GnRH-agonister og degarelix ift. uønskede hændelser, mens degarelix rangerer højest ift. SAE, efterfulgt af GnRH-agonister og relugolix.

4.4.3.1 Specifikke uønskede hændelser rapporteret i flere studier

Bilag 4: Oversigt over rapporterede uønskede hændelser i de inkluderede studier omfatter også specifikke uønskede hændelser, hvor forekomsten af hændelser rapporteret af flere studier opsummeres. For studier, hvor et NCT-nummer er oplyst, er oplysningerne fra fuldttekstartiklen suppleret med oplysninger fra clinicaltrials.gov. for at inkludere flest mulige oplysninger. Det kan dog give anledning til en skævvridning af omfanget af rapporterede hændelser for de enkelte studier.

Reaktioner på injektionsstedet blev rapporteret i ti studier og er særligt udtalt for patienter behandlet med degarelix. I flere studier rapporteres reaktioner på injektionsstedet af > 1/3 af patienter behandlet med degarelix, og i et studie er andelen > 75 % [25]. Et andet studie sammenligner patienters tolerance umiddelbart efter injektion af hhv. triptorelin og leuprorelin [21] og finder, at triptorelin tolereres bedre end leuprorelin med mindre ømhed, ubehag, rødmen og kløe.

Hedeture blev rapporteret i ni studier. Andelen, der rapporterer hedeture, varierer fra 9,5 % for degarelix [24] til 62,5 % for goserelin [27], men der er ikke nogen entydig forskel i forekomsten mellem GnRH-agonister og GnRH-antagonister.

Fatigue blev rapporteret i seks studier og varierer fra 0 % for goserelin [26] til 26,2 % for relugolix [34]. Der er dog ikke nogen entydig forskel i forekomsten af fatigue mellem GnRH-agonister og GnRH-antagonister.

Forstoppelse blev rapporteret i syv studier og varierer fra 0 % for goserelin [25,26] til ca. 15 % for triptorelin og leuprorelin [19]. I andre studier er forekomsten for leuprorelin dog lavere.

Diarré blev rapporteret i fire studier med den laveste forekomst for triptorelin (0 %, [21]) og den højeste forekomst for relugolix (18,5 %, [34]). Der er dog ikke nogen entydig forskel i forekomsten af diarré mellem GnRH-agonister og GnRH-antagonister.

Hypertension blev rapporteret i fem studier. Forekomsten er lav med en andel < 10 % for alle lægemidler med undtagelse af leuprorelin, hvor andelen er 11,7 % [33].

Urinvejsinfektion blev rapporteret i fem studier, og forekomsten er generelt lav (< 10 %), dog med variationer for det samme lægemiddel mellem studierne. Den højeste forekomst ses blandt 13 patienter behandlet med goserelin (15,4 %) [26].



Hovedpine blev rapporteret i fire studier med de laveste forekomster for goserelin (0 %, [24]) og degarelix (0 %, [34]), og de højeste forekomster for triptorelin og leuprorelin (hhv. 13,6 % og 18,8 %, [19]).

Ledsmerter blev rapporteret i tre studier og varierer fra 3 % for degarelix [29] til 12,1 for relugolix [33]. Dog er der variation mellem studierne for det samme lægemiddel.

Anæmi blev rapporteret i tre studier med lave forekomster fra 0 % til 7,4 %.

Rejsningsproblemer blev rapporteret i tre studier, der sammenligner goserelin og degarelix. Forekomsten for de to lægemidler er sammenlignelig og svinger fra ca. 4-5 % i ét studie [24] til knap 13 % i et andet studie [28].

Ophør af behandling pga. uønskede hændelser blev rapporteret i ti studier. Der er generelt ingen eller få patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser. De højeste andele ses for goserelin (6,4 % i [28], 7,7 % i Ozono et al., 2018 [25] og Anderson et al., 2013 [26]) og degarelix (6,8 % i Ozono et al., 2018 [25], 7,2 % for 80 mg og 9,4 % for 160 mg i Klotz et al., 2008, [29]).

Øvrige uønskede hændelser, der kun blev rapporteret af få studier, omfatter øget svedtendens (hyperhidrose), blærebetændelse (cystitis), knoglesmerter, uforklarlig træthed og manglende energi (asteni), nedsat libido og urinretention.

4.4.3.2 Specifikke uønskede hændelser af særlig interesse

Ved ADT er der som følge af testosteronsuppressionen risiko for en række alvorlige komplikationer, bl.a. kardiovaskulære sygdomme, metabolisk syndrom og knogletab [7]. Resultaterne fra de inkluderede primære studier og systematiske litteraturgennemgange vedr. kardiovaskulære hændelser, diabetes og knoglefrakturer gennemgås neden for.

Kardiovaskulære hændelser

Fem RCT, der sammenligner GnRH-agonister (leuprorelin eller goserelin) med GnRH-antagonister (degarelix eller relugolix), rapporterer kardiovaskulære hændelser [24,28,29,31,33]. Generelt rapporteres en større andel af kardiovaskulære hændelser blandt patienter behandlet med GnRH-agonister sammenlignet med GnRH-antagonister, dog ikke i alle studier. De største andele ses for goserelin og degarelix i det samme studie (hhv. 23,4 % og 20,4 % [28]), mens den laveste andel også ses for degarelix (2,4 %) i et andet studie, hvor der sammenlignes med goserelin (4,1 %) [24].

Desuden har tre systematiske litteraturgennemgange sammenlignet kardiovaskulære effekter ved behandling med hhv. GnRH-antagonister og GnRH-agonister. I et review og meta-analyse af 10 RCT'er finder Cirne et al. [15], at der er færre kardiovaskulære uønskede hændelser for GnRH-antagonister (degarelix og relugolix) end GnRH-agonister (leuprorelin og goserelin) (RR = 0,55; 95 % CI: 0,41; 0,74). I et andet review og meta-analyse af 11 RCT'er finder Nelson et al. [16], at GnRH-antagonister (degarelix og relugolix) er forbundet med færre kardiovaskulære hændelser end GnRH-agonister (goserelin, leuprorelin og enhver agonist) (OR = 0,57; 95 % CI: 0,37; 0,86). Endelig viser en NMA af fire RCT'er [17], at relugolix og degarelix er sammenlignelige mht.



kardiovaskulære hændelser, og at begge disse lægemidler er associeret med lavere kardiovaskulære rater sammenlignet med GnRH-agonister (leuprorelin og goserelin).

Diabetes

To RCT [29,33] rapporterer tilfælde af diabetes. I studierne sammenlignes leuprorelin med hhv. degarelix og relugolix. Der rapporteres få tilfælde af diabetes (< 1 %) for både leuprorelin, degarelix og relugolix.

Knoglefrakturer

To RCT [29,33] rapporterer tilfælde af patologiske frakturer registreret som SAE. I studierne sammenlignes leuprorelin med hhv. degarelix og relugolix. Der rapporteres få tilfælde af patologiske frakturer (< 1 %) for degarelix og relugolix og ingen for leuprorelin.

Medicinrådets vurdering af effektmålet uønskede hændelser

Evidensen vedr. uønskede hændelser er usikker, da der for det samme lægemiddel er betydelig forskel på andelen af uønskede hændelser i forskellige studier, samt hvilke specifikke uønskede hændelser der er oplyst. Desuden er der anvendt forskellige versioner af CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) eller andre kriterier til gradering af hændelser på tværs af studierne. Aggregering af hændelsestyper, fx for kardiovaskulære hændelser, varierer også mellem studierne. Yderligere medfører den varierende opfølgningstid på tværs af studierne usikkerhed. Det bemærkes, at ADT ofte gives i kombination med anden behandling (strålebehandling eller ARPI), hvilket kan gøre det vanskeligt at opgøre uønskede hændelser, der udelukkende er forbundet med ADT-behandling.

Generelt er der en relativt høj andel uønskede hændelser forbundet med alle lægemidler, dog drejer det sig primært om milde og moderate hændelser. Der er ikke noget klart mønster ift. forskelle mellem GnRH-agonister og GnRH-antagonister, hverken for den overordnede andel af uønskede hændelser eller for specifikke uønskede hændelser. Dog peger flere oversigtsartikler på, at omfanget af kardiovaskulære hændelser er større for GnRH-agonister end GnRH-antagonister. Endelig viser resultaterne, at reaktioner på injektionsstedet er særligt udtalt for degarelix, og at triptorelin tolereres bedre end leuprorelin umiddelbart efter injektionen.

4.4.4 Livskvalitet (Klinisk spørgsmål 1: kritisk; Klinisk spørgsmål 2: vigtigt)

Livskvalitet blev rapporteret af syv studier. Tabel 4-8 sammenfatter resultaterne.

Tabel 4-8. Resultater vedr. livskvalitet

Studie	Sammenligning	Målemetode	Resultat
CS28 NCT00831233 Anderson, 2013 [26] Clinicaltrials.gov	goserelin (3,6 mg/måned i 3 mdr.) vs. degarelix (240 mg initialt, derefter 80 mg/måned i 3 mdr.)	Forbedring af IPSS, fra baseline til uge 12	46 % vs. 85 % p = 0,01 Standardafvigelse (SD):



Studie	Sammenligning	Målemetode	Resultat
			-0,55 (1,69) vs. -1,77 (1,73)
CS30 NCT00833248 Mason, 2013 [27] Clinicaltrials.gov	goserelin (3,6 mg på dag 3, 31 og 69) vs. degarelix (240 mg på dag 0, dernæst 80 mg på dag 28 og 56)	Forbedring af IPSS, fra baseline til uge 12	Den relative stigning fra baseline til uge 12 i andelen af patienter, der rapporterede en forbedring, var større blandt patienter behandlet med degarelix end goserelin (31 % vs. 3 %). Den numeriske forskel var ikke statistisk signifikant. Standardafvigelse (SD): 0,18 (1,4) vs. -0,33 (1,46)
CS31 NCT00884273 Axcrona, 2012 [24] Clinicaltrials.gov	goserelin (3,6 mg/28. dag i 12 uger) vs. degarelix (240 mg på dag 0, dernæst 80 mg på dag 28 og 56)	Forbedring af IPSS, fra baseline til uge 12	47 % vs. 62 % De numeriske forskelle var ikke statistisk signifikante. Standardafvigelse (SD): -1,01 (1,38) vs. -0,99 (1,64)
Sun, 2020 [28]	goserelin (3,6 mg/28. dag i 12 mdr.) vs. degarelix (80 mg/28. dag i 12 mdr.)	Ændring af IPSS, fra baseline til dag 364 Forbedring af EORTC QLQ- C30	IPSS, gennemsnitlig ændring: -1,35 vs. -1,17 EORTC: Forbedringen i livskvalitet var sammenlignelig mellem de to grupper
PRONOUNCE NCT02663908 Lopes, 2021 [31] Clinicaltrials.gov	leuprorelin (22,5 mg/dag 0 + hver 84. dag x 3) vs. degarelix (80 mg/28. dag x 11)	Ændring af IPSS, fra baseline til dag 168	<i>Least square mean</i> (95% CI) -0,12 (-0,30; 0,07) vs. -0,28 (-0,47; -0,10)



Studie	Sammenligning	Målemetode	Resultat
		Ændring af IPSS, fra baseline til dag 336	0,10 (-0,09; 0,28) vs. -0,23 (-0,42; -0,05)
HERO NCT03085095 Tombal, 2023 [38]	leuprorelin (22,5 mg/3. mdr. i 48 uger) vs. relugolix (120 mg/dag i 48 uger)	Ændring af EORTC QLQ- C30 Global, fra baseline til uge 49	Gennemsnitlig ændring fra baseline (95 % CI): -3,6 (-5,6; -1,7) (SD: 15,7) vs. -3,8 (-5,3; -2,3) (SD: 18,1) Forskellen er ikke statistisk signifikant: 0,2 (95 % CI: -2,1;2,4)
CS27003 NCT02135445 Dearnaley, 2020 [34]	degarelix (240 mg på dag 1, derefter 80 mg/4. uge i 24 uger) vs. relugolix (320 mg på dag 1, derefter 120 mg/dag i 24 uger)	Ændring af EORTC QLQ- C30 Global, uge 24 Ændring af EORTC QLQ- C30 Global, uge 24-36 Ændring af EORTC QLQ- C30 Global, uge 36	Gennemsnitlig ændring fra baseline (SD): -7,5 (13,7) vs. -10,1 (18,9) 0,7 (15,5) vs. 2,3 (16,6) -6,8 (16,0) vs. -7,7 (17,8)

CI: confidence interval (konfidensinterval); EORTC QLQ; European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; IPSS: International Prostate Symptom Score; SD: Standard Deviation.

Ingen studier anvender FACT-P til vurdering af livskvalitet. I stedet anvender studierne IPSS og/eller EORTC QLQ-C30 til at vurdere livskvalitet. IPSS er et selvadministreret spørgeskema, der indeholder syv kategorier til vurdering af symptomer på urinretention i den forgangne uge. Spørgeskemaet indeholder desuden et enkelt spørgsmål til vurdering af livskvalitet i relation til urinvejsymptomer på en skala fra 0 til 100. EORTC QLQ-C30 måler kræftpatienters fysiske, psykiske og sociale funktioner samt livskvalitet og en række specifikke gener, der ofte er associeret med kræft og/eller kræftbehandling. For data indsamlet vha. EORTC-QLQ-C30 tages der udgangspunkt i resultater for *global health score*. Svar omregnes til en skala fra 0 til 100, hvor 0 er 'meget dårlig', og 100 er 'særdeles god'.

Fire studier sammenligner goserelin med degarelix og anvender IPSS til vurdering af livskvalitet, mens et enkelt studie også anvender EORTC QLQ-C30. Overordnet finder studierne en forbedring af livskvaliteten ved begge behandlinger over 12 uger (tre studier) eller 364 dage (et studie) med en tendens til en større forbedring for degarelix end goserelin. Et af studierne, Andersen et al., 2013, påviser en statistisk signifikant forskel i forbedringen af livskvalitet til fordel for degarelix sammenlignet med goserelin. Et studie af Lopes et al., 2021, sammenligner leuprorelin med degarelix og finder en større forbedring af IPSS over tid for degarelix end leuprorelin. Et andet studie af Tombal



et al., 2023, finder en sammenlignelig ændring af EORTC QLQ-C30 over tid for leuprorelin og relugolix. Endelig sammenligner et studie, Dearnaley et al., 2020, ændringen af EORTC over tid for hhv. degarelix og relugolix. For begge behandlinger ses en sammenlignelig forværring af livskvaliteten over tid, dog forbedres livskvaliteten igen efter endt behandling.

Et Cochrane review [18] konkluderer på baggrund af tre studier, at behandling med degarelix medfører en mindre eller ingen klinisk relevant forbedring i livskvaliteten, og at der ikke er forskel i livskvaliteten ved behandling med degarelix sammenlignet med GnRH-agonister.

Medicinerådets vurdering af effektmålet livskvalitet

Der er ikke identificeret data vedr. livskvalitet fra alle inkluderede studier/lægemidler, og derfor er det ikke muligt at sammenligne alle lægemidlerne for dette effektmål. Desuden afrapporterer studierne livskvalitetsdata på en måde, hvormed det ikke er muligt at vurdere, om eventuelle forskelle overstiger den fastsatte mindste klinisk relevante forskel. Fravær af evidens vedr. livskvalitet for flere af lægemidlerne og den væsentlige heterogenitet gør det vanskeligt at foretage en konklusion for effektmålet. Samlet set tyder den tilgængelige evidens på, at der ikke er klinisk relevante forskelle på livskvaliteten ved behandling med de undersøgte lægemidler.

4.4.5 Normalisering af testosteron (Klinisk spørgsmål 2: vigtigt)

Tre studier rapporterer data vedr. testosteronnormalisering. Resultaterne er vist i Tabel 4-9.

Tabel 4-9. Resultater for normalisering af testosteron

Studie	Sammenligning	Effektmål	Resultat	p-værdi
UMIN000015519 Sasaki, 2022 [32]	agonist (leuprorelin, 3,75 mg/4. uge eller goserelin, 3,6 mg/4. uge i 12 uger) vs. degarelix (240 mg initialt, derefter 80 mg/4. uge i 12 uger)	Testosteronnormalisering til > 50 ng/dl (median antal uger)	4,8 (4,3; 8,6) vs. 27,3 (13,0; 28,1)	<0,001
		Testosteronnormalisering til baseline-niveau (median antal uger)	16,0 (7,6; NA) vs. 52,0 (40,0; NA)	
HERO NCT03085095 Shore, 2020 ¹ [33]	leuprorelin (22,5 mg/3. mdr. i 48 uger) vs. relugolix (120 mg/dag i 48 uger)	Andel med testosteronnormalisering til > 280 ng/dl 90 dage efter ophør af behandling	3,2 % vs. 53,9 %	0,002
CS27003 NCT02135445 Dearnaley, 2020 [34]	degarelix (240 mg dag 1, derefter 80 mg/4. uge i 24 uger) vs.	Andel med testosteronnormalisering til > 9.8 nmol/l (280 ng/dl) efter 12 uger	16 % vs. 52 %	-



relugolix (320 mg dag 1,
derefter 120 mg/dag i 24
uger

¹ Testosteronnormalisering undersøgt i en subgruppe af den samlede patientpopulation.

MKRF er fastsat til 5 % for andelen med normaliseret testosteron efter 90 dage. Et studie ser på median antal uger til testosteronnormalisering til hhv. > 50 ng/dl og baseline-niveau. For begge mål blev normalisering opnået væsentligt hurtigere for agonisten (leuprorelin eller goserelin) sammenlignet med degarelix, og forskellen i tid til testosteron > 50 ng/dl er statistisk signifikant. To andre studier ser på andelen med testosteronnormalisering til > 280 ng/dl hhv. 90 dage og 12 uger efter ophør af behandling for hhv. leuprorelin vs. relugolix og degarelix vs. relugolix. I begge studier er der en betydelig klinisk relevant forskel (> 5 %) til fordel for relugolix.

Medicinerådets vurdering af effektmålet effektiv testosteronnormalisering

Datagrundlagt til at vurdere effektiv testosteronnormalisering er spinkelt og medfører stor usikkerhed, som vanskeliggør en samlet vurdering. Det er en væsentlig usikkerhed, at der er forskel på, hvor lang tid patienterne er blevet behandlet i de inkluderede studier, da effekten af behandlingen ift. testosteronnormalisering forventes at afhænge af, hvor længe den er givet. Det var ikke muligt at foretage sammenligninger af alle lægemidlerne indbyrdes. Ud fra de tilgængelige data synes relugolix at være forbundet med en hurtigere normalisering af testosteron end de øvrige undersøgte lægemidler.

4.5 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

4.5.1 Kontraindikationer

Produktresuméerne for de inkluderede lægemidler er gennemgået med henblik på at identificere kontraindikationer og forsigtighedsregler vedrørende brugen. De væsentligste implikationer er beskrevet i afsnit 5.

4.5.2 Praktisk håndtering af lægemidler

Forskelle i håndtering af lægemidlerne er undersøgt. Lægemidlernes rekonstituering, administration og krav til opbevaring varierer. Relugolix gives som tabletter, mens goserelin administreres som implantat i en sprøjte, der er klar til brug. Degarelix og triptorelin indeholder et hætteglas med pulver, der skal fyldes og opløses i en injektionssprøjte med solvens før injektion. Leuprorelin (Eligard) er mere vanskelig at håndtere, idet indholdet i to sprøjter (hhv. pulver og solvens) skal blandes ved 2 x 60 tryk fra den ene sprøjte til den anden. Dette er tidskrævende og hårdt for den sundhedsfaglige medarbejders fingre. Desuden har denne metode medført, at EMA og Sundhedsstyrelsen i 2014 kom med en advarsel vedr. praktisk håndtering og risiko for fejlmedicinering ved brug af leuprorelin [39]. Som det eneste af lægemidlerne skal leuprorelin opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C) og skal tages ud af køleskabet ca. 30 min. før brug [8–10,12,40].



4.5.3 Patientværdier og -præferencer

Valget af behandling beror på en individuel vurdering og foretages af patient og kliniker i fællesskab. Igangsættelse af behandlingen bør indeholde en afvejning af den forventede effekt af behandlingen sammenholdt med risikoen for bivirkninger af den givne behandling. Desuden er faktorer som komorbiditet, alder, performancestatus samt sygdommens alvorlighed afgørende for valget af behandling. Kontraindikationer og patientpræferencer, fx ift. administrationsform og -frekvens, bør også tages i betragtning ved valg af behandling. Efterlevelseshøjden i den kliniske rækkefølge af lægemidler giver mulighed for, at der kan tages individuelle hensyn til dette.

4.6 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er anvendt til at vurdere, om og hvilke lægemidler som kan ligestilles for hvert klinisk spørgsmål. I fravær af separate resultater for hhv. livslang og tidsbegrænset ADT er vurderingen af den kliniske rækkefølge af lægemidlerne den samme for de to kliniske spørgsmål. For begge kliniske spørgsmål har det kritiske effektmål effektiv testosteronsuppression vægtet højest i sammenligningen af lægemidlerne. Det andet kritiske effektmål, overlevelse, har vægtet mindre grundet manglende datagrundlag. De øvrige effektmål, uønskede hændelser, livskvalitet og testosteronnormalisering efter ophør af behandling, har understøttet vurderingen af lægemidlerne.

Medicinerådet vurderer, at de fem lægemidler, der indgår i evidensgennemgangen, kan ligestilles til tidsbegrænset og livslang brug af ADT hos patienter med prostatakræft. De placeres alle i kategorien "anvend" på baggrund af en samlet vurdering af de kritiske og vigtige effektmål. For effektmålet overlevelse er datagrundlaget begrænset og sammenligning af studier vanskelig, da de metodisk er forskellige. De tilgængelige data kan ikke vise, om der er forskel mellem de enkelte lægemidler hvad angår overlevelse, men der ses en tendens til bedre overlevelse ved behandling med GnRH-antagonister vs. GnRH-agonister. Resultaterne for effektmålet testosteronsuppression viser, at effekten for testosteronsuppression efter 28 dage er ringere ved brug af triptorelin sammenlignet med hhv. degarelix, relugolix, goserelin, leuprorelin 7,5 mg og leuprorelin 22,5 mg, mens triptorelin, goserelin og relugolix er bedst til at fastholde testosteronsuppression. Sammenlignes GnRH-antagonister og -agonister er der ingen væsentlig forskel mht. testosteronsuppression. Evidensen for effektmålet uønskede hændelser er usikker. Der er en relativt høj andel af uønskede hændelser forbundet med alle lægemidlerne, men der er generelt tale om milde eller moderate hændelser. Flere studier viser, at reaktioner på injektionsstedet er særligt udbredt ved anvendelse af degarelix. Frasset kardiovaskulære hændelser, som er mest udtalt ved behandling med GnRH-agonister, er der ikke forskel på GnRH-antagonister og -agonister mht. uønskede hændelser. Effektmålet livskvalitet er vanskeligt at vurdere, men de tilgængelige resultater tyder på, at der ikke er klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne, hvad angår livskvalitet. Endelig peger resultaterne på, at relugolix hurtigst medfører normalisering af testosteron, men denne vurdering er baseret på et spinkelt datagrundlag. Samlet set



viser resultaterne kun mindre forskelle mellem lægemidlerne, som ikke entydigt er til fordel for nogen lægemidler frem for andre, hvorfor det vurderes, at lægemidlerne kan ligestilles.

Overvejelser vedr. valg af lægemidler i relation til praktisk håndtering og patientværdier og -præferencer viser, at der er betydelige forskelle mellem lægemidlerne. Dette gælder særligt forskelle i administration af lægemidlerne og antal fremmøder forbundet med behandlingerne. Denne variation ændrer dog ikke på den samlede vurdering af, at lægemidlerne kan ligestilles.

Medicinerådet konkluderer, at både praktiske forhold angående håndtering af lægemidler og økonomi kan have betydning for valg af lægemiddel i den enkelte region.

Den samlede kliniske rækkefølge af lægemidlerne for de tre kliniske spørgsmål fremgår af Medicinerådets *Opsummering af evidensgennemgangen (version 1.0)*. Her er de ligestillede lægemidler angivet i kategorien "anvend".

Ved ændringer i den kliniske rækkefølge af lægemidlerne, fx på baggrund af en ny evidensgennemgang, udarbejdes en ny version af opsummeringen.

4.7 Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler, der er klinisk ligestillede som mulige førstevalgspræparater, har Medicinerådet vurderet, hvilke doser og behandlingsvarigheder det er relevant at sammenligne.

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Medicinerådets [Opsummering af evidensgennemgangen \(version 1.0\)](#).

5. Øvrige forhold

Øvrige forhold vedrørende lægemidler til medicinsk kastration ved prostatakræft har *ikke* påvirket den kliniske rækkefølge af lægemidler, men beskriver fagudvalgets vurdering af hensigtsmæssig klinisk praksis.

5.1 Kriterier for opstart, skift og seponering

5.1.1 Opstart

Alle lægemidlerne med undtagelse af relugolix har indikation til behandling af voksne mænd med højrisiko, lokaliseret og lokalavanceret prostatakræft i forbindelse med strålebehandling og metastatisk prostatakræft. Relugolix har indikationen fremskreden hormonfølsom prostatakræft.

ADT kan gives livslangt eller tidsbegrænset som supplement til strålebehandling.



Ved opstart af GnRH-agonister forekommer en initial stigning i p-testosteron (*flare*), hvilket kan fremme tumorvækst midlertidigt [41]. Indledningsvist anvendes derfor kortvarig anti-flare-behandling med bicalutamid (1. generations antiandrogen) [42,43] i forbindelse med livslang ADT. Flare ses ikke ved behandling med GnRH-antagonister [41].

Udvalgte patienter opstartes med en GnRH-antagonist ved behov for akut medicinsk kastration, f.eks. patienter med medullært tværsnit, smerter eller afløbshindring i urinvejene, og kan efter få måneders behandling skiftes til behandling med en GnRH-agonist.

5.1.2 Skift

Hvis en patient oplever uacceptable bivirkninger, men har effekt af behandlingen, kan skift til et andet lægemiddel overvejes. Her bør rækkefølgen i rekommandationen følges.

Kirurgisk kastration kan overvejes som alternativ til livslang ADT-behandling (se afsnit 5.3).

I tilfælde af ændrede priser og nyt rekommanderet førstevalg kan igangværende behandling som udgangspunkt fortsætte. Dog opfordres den behandlende læge til at overveje et skift, hvis skiftet vurderes at være uden risiko for patienten og samtidig er forbundet med væsentlige besparelser.

5.2 Monitorering af effekt og toksicitet

Alle patienter bør ved behandlingsstart og herefter regelmæssigt screenes for diabetes med kontrol af HbA1c og blodlipidniveau. Mænd med nedsat glukosetolerance og/eller diabetes bør henvises til en endokrin konsultation hos egen læge. En kardiologisk konsultation inden opstart af medicinsk kastration må overvejes hos mænd med svær hjerte-*kar*-sygdom, herunder patienter med overledningsforstyrrelser og forlænget QT-interval. Patienterne bør tilbydes behandling med kalk og D-vitamin-tilskud, og serum D-vitamin og calciumniveauet bør rutinemæssigt kontrolleres under behandling med kastration. Opmærksomhed bør rettes mod patienter, hvor risikoen for fraktur er øget, især hos patienter i den ældste aldersgruppe. Man anbefaler derfor rutinemæssig opfølgning med DEXA-scanning samt brug af osteoprotektive farmaka (denosumab/bisfosfonat) ved fund af osteoporose [7]. Desuden anbefales monitorering af lever- og nyrefunktionen hos patienter med kendt eller mistænkt leversygdom eller svært nedsat nyrefunktion under behandlingen [8]. Endelig anbefales regelmæssig klinisk og biokemisk kontrol af behandlingseffekten.

5.3 Kirurgisk kastration

Kirurgisk kastration er et alternativ til medicinsk kastration. Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning vedr. kliniske og præferencemæssige forskelle mellem de to behandlingsmodaliteter.



5.4 Tid til opnåelse af kastrationsniveau for p-testosteron

Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning vedr. forskel i tid mellem lægemidlernes evne til at opnå kastrationsniveau efter behandlingsstart. Ud fra de tilgængelige data ses en tendens til, at kastrationsniveauet opnås hurtigere ved anvendelse af GnRH-antagonister sammenlignet med GnRH-agonister. Dette kan have betydning ved akut sygdom, hvor behovet for hurtig kastration er størst.

5.5 Graden af testosteronsuppression

Regulatorisk er definitionen af kastration sat til p-testosteron ≤ 50 ng/dl, men i studier omhandlende medicinsk kastration er testosteronniveauet ofte < 20 ng/dl [44]. Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning for at belyse, om graden af testosteronsuppression har betydning for effekten af behandlingen, men studier viser, at graden af kastration kan have betydning for bl.a. overlevelsen [45]. I dag behandles flere patienter med ADT i kombination med andre lægemidler (fx ARPI). Der findes dog ikke tilstrækkelige data til at adskille effekten af suppressionsgraden fra effekten af andre lægemidler på overlevelsen, hvorfor dette ikke indgår i beslutningsgrundlaget.



6. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark 2022. Cancerregisteret [internet]. 2023. Tilgængelig fra: www.sundhedsdata.dk
2. DaProCa. Dansk Prostata Cancer Database. Årsrapport 2022 [internet]. 2023. Tilgængelig fra: www.rkkp.dk
3. NORDCAN. Prostate cancer fact sheet. Denmark. Data version: 9.3 [citeret 8. april 2024]. Tilgængeligt fra: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/93/en/countries/208/prostate-240-denmark-208.pdf>. 2023.
4. DaProCa. Kliniske retningslinjer. Klassifikation og stadieinddeling af prostatacancer. Version 2.3. 2023.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* [internet]. 2022;72(1):7–33. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21708>
6. Sundhed.dk. Lægehåndbogen. Prostatakræft. Opdateret 21.06.2022. [internet]. [citeret 8. april 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mandlige-koensorganer/tilstande-og-sygdomme/prostata/prostatakraeft/>
7. DaProCa. Kliniske retningslinjer. Behandling af hormonsensitiv prostatacancer. Version 3.0. 2022; Tilgængelig fra: <https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/daproca/behandling-af-hormonsensitiv-prostatacancer/>
8. European Medicines Agency. Produktresumé_Relugolix_Orgovyx_Dansk.
9. European Medicines Agency. Produktresumé_Goserelin_Zoladex_DANSK.
10. European Medicines Agency. Produktresumé_Triptorelin_Decapeptyl Depot_DANSK.
11. European Medicines Agency. Produktresumé_Leuprorelin_Camcevi_Dansk.
12. European Medicines Agency. Produktresumé_Degarelix_Firmagon_Dansk.
13. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 6.3. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., red. 2022.
14. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Giovane C Del, Egger M, et al. Cinema: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(4).



15. Cirne F, Aghel N, Petropoulos JA, Klotz L, Lenihan DJ, Saad F, et al. The cardiovascular effects of gonadotropin-releasing hormone antagonists in men with prostate cancer. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(3):253–62.
16. Nelson AJ, Lopes RD, Hong H, Hua K, Slovin S, Tan S, et al. Cardiovascular Effects of GnRH Antagonists Compared With Agonists in Prostate Cancer: A Systematic Review. *JACC CardioOncol*. 2023;5(5):613–24.
17. Sari Motlagh R, Abufaraj M, Mori K, Aydh A, Rajwa P, Katayama S, et al. The Efficacy and Safety of Relugolix Compared with Degarelix in Advanced Prostate Cancer Patients: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(2):138–45.
18. Zengerling F, Jakob JJ, Schmidt S, Meerpohl JJ, Blümle A, Schmucker C, et al. Degarelix for treating advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2021(8).
19. Heyns CF, Simonin MP, Grosгурin P, Schall R, Porchet HC. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int*. 2003;92(3):226–31.
20. Kuhn J, Abourachid H, Brucher P, Doutres J, Fretin J, Jaupitre A, et al. A randomized comparison of the clinical and hormonal effects of two GnRH agonists in patients with prostate cancer. *Eur Urol*. 1997;32:397–403.
21. Shore N, Sieber P, Schimke L, Perzin A, Olsen S. Comparison of Tolerability And Adverse Events Following Treatment with Two GnRH Agonists in Patients With Advanced Prostate Cancer. *Urol Nurs*. 2013;33(5):236–49.
22. Sarosdy MF, Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, Venner PM, et al. COMPARISON OF GOSERELIN AND LEUPROLIDE IN COMBINED ANDROGEN BLOCKADE THERAPY. 1998.
23. Tanaka N, Fujimoto K, Hirao Y, Shimizu K, Tsujimoto S, Samma S. Endocrine response to a single injection of goserelin 3.6 mg or leuprolide 3.75 mg in men with prostate cancer. *Arch Androl*. 2007;53(2):87–90.
24. Axcrona K, Aaltomaa S, Da Silva CM, Özen H, Damber JE, Tankó LB, et al. Androgen deprivation therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in patients with prostate cancer: Degarelix vs goserelin plus bicalutamide. *BJU Int*. 2012;110(11):1721–8.
25. Ozono S, Tsukamoto T, Naito S, Horie S, Ohashi Y, Uemura H, et al. Efficacy and safety of 3-month dosing regimen of degarelix in Japanese subjects with prostate cancer: A phase III study. *Cancer Sci*. 2018;109(6):1920–9.
26. Anderson J, Al-Ali G, Wirth M, Gual JB, Gomez Veiga F, Colli E, et al. Degarelix versus goserelin (+ antiandrogen flare protection) in the relief of lower urinary tract symptoms secondary to prostate cancer: Results from a phase IIIb study (NCT00831233). *Urol Int*. 2013;90(3):321–8.



27. Mason M, Maldonado Pijoan X, Steidle C, Guerif S, Wiegel T, van der Meulen E, et al. Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy for Prostate Volume Reduction, Lower Urinary Tract Symptom Relief and Quality of Life Improvement in Men with Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Randomised Non-inferiority Trial of Degarelix versus Goserelin plus Bicalutamide. *Clin Oncol.* 2013;25(3):190–6.
28. Sun Y, Xie L, Xu T, Jakobsen JS, Han W, Sørensen PS, et al. Efficacy and safety of degarelix in patients with prostate cancer: Results from a phase III study in China. *Asian J Urol.* 2020;7(3):301–8.
29. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: A 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008;102(11):1531–8.
30. Melloni C, Slovin SF, Blemings A, Goodman SG, Evans CP, Nilsson J, et al. Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide for Advanced Prostate Cancer: The PRONOUNCE Trial Study Design. *JACC CardioOncol.* 2020;2(1):70–81.
31. Lopes RD, Higano CS, Slovin SF, Nelson AJ, Bigelow R, Sørensen PS, et al. Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Prostate Cancer: The Primary Results of the PRONOUNCE Randomized Trial. *Circulation.* 2021;144(16):1295–307.
32. Sasaki H, Miki K, Tashiro K, Mori K, Urabe F, Fukuokaya W, et al. Differences in sex hormone recovery profile after cessation of 12-week gonadotropin-releasing hormone antagonist versus agonist therapy. *Andrology.* 2022;10(2):270–8.
33. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *Bd. 382, New England Journal of Medicine.* Wolters Kluwer Health; 2020. s. 2187–96.
34. Dearnaley DP, Saltzstein DR, Sylvester JE, Karsh L, Mehlhaff BA, Pieczonka C, et al. The Oral Gonadotropin-releasing Hormone Receptor Antagonist Relugolix as Neoadjuvant/Adjuvant Androgen Deprivation Therapy to External Beam Radiotherapy in Patients with Localised Intermediate-risk Prostate Cancer: A Randomised, Open-label, Parallel-group Phase 2 Trial. *Eur Urol.* 2020;78(2):184–92.
35. Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, Crawford ED, et al. Additional Analysis of the Secondary End Point of Biochemical Recurrence Rate in a Phase 3 Trial (CS21) Comparing Degarelix 80 mg Versus Leuprolide in Prostate Cancer Patients Segmented by Baseline Characteristics. *Eur Urol.* 2010;57(5):836–42.
36. Saad F, George DJ, Cookson MS, Saltzstein DR, Tutrone R, Bossi A, et al. Relugolix vs. Leuprolide Effects on Castration Resistance-Free Survival from the Phase 3 HERO Study in Men with Advanced Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15(19).



37. George DJ, Saad F, Cookson MS, Saltzstein DR, Tutrone R, Bossi A, et al. Impact of Concomitant Prostate Cancer Medications on Efficacy and Safety of Relugolix Versus Leuprolide in Men With Advanced Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2023;21(3):383-392.e2.
38. Tombal B, Collins S, Morgans AK, Hunsche E, Brown B, Zhu E, et al. Impact of Relugolix Versus Leuprolide on the Quality of Life of Men with Advanced Prostate Cancer: Results from the Phase 3 HERO Study. *Eur Urol*. 2023;84(6):579–87.
39. Astellas Pharma Europe. Brev til sundhedspersonale. Eligard (leuprorelinacetat depotinjektion) 21. november 2014.
40. Pro.medicin.dk. Leuprorelin (Eligard) - information for sundhedsfaglige [internet]. [citeret 16. maj 2024]. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/3778>
41. Lee R, Smith MR. Initial systemic therapy for advanced, recurrence and metastatic (castration-sensitive) prostate cancer [internet]. UpToDate; 2022 [citeret 9. april 2024]. Tilgængelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-advanced-recurrent-and-metastatic-noncastrate-castration-sensitive-prostate-cancer>
42. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins SA, Tannock I, et al. Prostate cancer. *Lancet*. 2016;387(10013):70–82.
43. Thompson I. Flare Associated with LHRH-Agonist Therapy. *Rev Urol*. 2001;3(Suppl 3):S10–4.
44. Saad F, Fleshner N, Pickles T, Niazi T, Lukka H, Pouliot F, et al. Testosterone Breakthrough Rates during Androgen Deprivation Therapy for Castration Sensitive Prostate Cancer. Bd. 204, *Journal of Urology*. Wolters Kluwer Health; 2020. s. 416–26.
45. Klotz L, Breau RH, Collins LL, Gleave ME, Pickles T, Pouliot F, et al. Maximal testosterone suppression in the management of recurrent and metastatic prostate cancer. Bd. 11, *Journal of the Canadian Urological Association*. Canadian Medical Association; 2017. s. 16–23.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Formperson

Per Kongsted
Afdelingslæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi

Medlemmer

Grazvydas Tuckus
Overlæge

Region Nordjylland

Jimmi Søndergaard (næstformperson)
Overlæge

Region Nordjylland

Nina Boje Kibsgaard Jensen
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Steinbjørn Hansen
Overlæge

Region Syddanmark

Mike Allan Mortensen
Afdelingslæge

Region Syddanmark

Christina Lindquist Pedersen*
Afdelingslæge

Region Sjælland

Katharina Perell
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Rasmus Bisbjerg
Overlæge

Region Hovedstaden

Grzegorz Lukasz Fojecki
Afdelingslæge

Dansk Urologisk Selskab

Ole Jensen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Udpeget af

Leif Otterstrøm
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Stine Trolle
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse



Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Jesper Hallas
Professor, overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

* Har ikke deltaget i denne vurdering



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. september 2024	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

Bilag 1: Søgestreng Systematiske oversigtsartikler

EMBASE og MEDLINE. Søgedato: 10. juli 2023

ID	Search	Hits
1	exp *Prostatic Neoplasms/	321731
2	*Prostatic Intraepithelial Neoplasia/	1984
3	(prostat* adj3 (cancer* or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma* or adenoma*)).ti,ab.	434917
4	or/1-3	465093
5	(androgen deprivation therapy or androgen suppression therapy or endocrine therapy).ti,ab.	49846
6	ADT.ti,ab.	16978
7	Gonadotropin-Releasing Hormone/	70725
8	((gonadotrop*in releasing hormone or GnRH or Gn RH) adj3 (agonist* or analog* or antagonist* or inhibitor*)).ti,ab.	34616
9	((luteini*ing hormone releasing hormone or LH releasing hormone or LHRH or LH RH) adj3 (agonist* or analog* or antagonist* or inhibitor*)).ti,ab.	10542
10	Goserelin/ or (goserelin or Zoladex*).ti,ab.	10151
11	Leuprolide/ or (leuprolide or leuprorelin or Enantone* or Eligard* or Camcevi* or Fensolvi* or Lupron*).ti,ab.	17302
12	Triptorelin Pamoate/ or (triptorelin or Decapeptyl* or GnRH Trp* or LHRH Trp* or LHRH Tryptop* or Trelstar*).ti,ab.	7813
13	acetyl-2-naphthylalanyl-3-chlorophenylalanyl-1-oxohexadecyl-seryl-4-aminophenylalanyl(hydroorotyl)-4-aminophenylalanyl(carbamoyl)-leucyl-lLys-prolyl-alaninamide.nm.	189
14	(degarelix or Firmagon* or Gonax*).ti,ab.	903
15	(relugolix or Orgovyx*).ti,ab,nm.	345
16	or/5-15	164251



17	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	704158
18	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	220888
19	systematic review.pt.	232764
20	Meta-Analysis.pt.	183770
21	Network Meta-Analysis/	13139
22	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	171268
23	(search* adj3 (pubmed or medline) adj4 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	134666
24	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	36051
25	or/17-24	919582
26	4 and 16 and 25	1021
27	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti.	3238667
28	exp Animals/ not Humans/	16835049
29	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt.	6621385
30	case report.ti.	692584
31	or/27-30	23679150
32	26 not 31	858
33	32 use medall	420
34	exp *prostate cancer/	302566
35	(prostat* adj3 (cancer* or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma* or adenoma*)).ti,ab.	434917
36	34 or 35	461864
37	*androgen deprivation therapy/	4792
38	(androgen deprivation therapy or androgen suppression therapy or endocrine therapy).ti,ab.	49846



39	ADT.ti,ab.	16978
40	gonadorelin derivative/	7875
41	gonadorelin agonist/ or gonadorelin antagonist/	21694
42	((gonadotrop*in releasing hormone or GnRH or Gn RH) adj3 (agonist* or analog* or antagonist* or inhibitor*)).ti,ab.	34616
43	((luteini*ing hormone releasing hormone or LH releasing hormone or LHRH or LH RH) adj3 (agonist* or analog* or antagonist* or inhibitor*)).ti,ab.	10542
44	goserelin/ or (goserelin or Zoladex*).ti,ab.	10151
45	leuprorelin/ or (leuprolide or leuprorelin or Enantone* or Eligard* or Camcevi* or Fensolvi* or Lupron*).ti,ab.	17302
46	triptorelin/ or (triptorelin or Decapeptyl* or GnRH Trp* or LHRH Trp* or LHRH Tryptop* or Trelstar*).ti,ab.	8994
47	degarelix/ or (degarelix or Firmagon* or Gonax*).ti,ab.	1536
48	relugolix/ or (relugolix or Orgovyx*).ti,ab.	431
49	or/37-48	124307
50	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	704158
51	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	220888
52	systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/	891316
53	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	171268
54	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	137039
55	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	36051
56	or/50-55	1113164
57	36 and 49 and 56	1399
58	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti.	3556556



59	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	12415524
60	(books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt,st.	10568505
61	practice guideline/ or case report/ or case report.ti.	3826816
62	or/58-61	25755387
63	57 not 62	1028
64	63 use oomezd	612
65	33 or 64	1032
66	remove duplicates from 65	678
67	limit 66 to yr="2018-current"	342
68	limit 67 to (english or danish or norwegian or swedish)	333

Cochrane Database of Systematic Reviews, Wiley platform. Søggedato: 10. juli 2023

ID	Search	Hits
#1	(prostat* near/2 (cancer* or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma* or adenoma*)):ti,ab,kw	16919
#2	("androgen deprivation therapy" or "androgen suppression therapy" or "endocrine therapy"):ti,ab,kw	5201
#3	ADT:ti,ab	1818
#4	Gonadotropin-Releasing Hormone:kw	1569
#5	((gonadotrop*in next releasing next hormone or gonadorelin or GnRH or Gn RH) near/2 (agonist* or analog* or antagonist* or inhibitor*)):ti,ab	4660
#6	((luteini*ing next hormone next releasing next hormone or LH next releasing next hormone or LHRH or LH next RH) near/2 (agonist* or analog* or antagonist* or inhibitor*)):ti,ab	1001
#7	(goserelin or Zoladex*):ti,ab,kw	1254
#8	(leuprolide or leuprorelin or Enantone* or Eligard* or Camcevi* or Fensolvi* or Lupron*):ti,ab,kw	1431



#9	(triptorelin or Decapeptyl* or GnRH next Trp* or LHRH next Trp* or LHRH next Tryptop* or Trelstar*):ti,ab,kw	995
#10	(degarelix or Firmagon* or Gonax*):ti,ab,kw	229
#11	(relugolix or Orgovyx*):ti,ab,kw	119
#12	{or #2-#11}	12417
#13	#1 and #12	3725
#14	#13 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Jul 2023, in Cochrane Reviews	5

Embase.com. Søggedato: 4. februar 2024

ID	Search	Hits
1	'prostate cancer'/exp/mj	173124
2	(prostat* NEAR/3 (cancer* OR carcinoma* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR adenoma*)):ti,ab	237499
3	#1 OR #2	248407
4	'androgen deprivation therapy'/mj	4793
5	'androgen deprivation therapy':ti,ab OR 'androgen suppression therapy':ti,ab OR 'endocrine therapy':ti,ab	33124
6	adt:ti,ab	11886
7	'gonadorelin derivative'/de OR 'gonadorelin agonist'/de OR 'gonadorelin antagonist'/de	27913
8	((('gonadotrop*in releasing hormone' OR gnrh OR 'gn rh') NEXT/2 (agonist* OR analog* OR antagonist* OR inhibitor*)):ti,ab	20365
9	((('luteini*ing hormone releasing hormone' OR 'lh releasing hormone' OR lhrh OR 'lh rh') NEXT/2 (agonist* OR analog* OR antagonist* OR inhibitor*)):ti,ab	5555
10	'goserelin'/de OR goserelin:ti,ab OR zoladex*:ti,ab	8285
11	'leuprorelin'/de OR leuprolide:ti,ab OR leuprorelin:ti,ab OR enantone*:ti,ab OR eligard*:ti,ab OR camcevi*:ti,ab OR fensolvi*:ti,ab OR lupron*:ti,ab	13757



12	'triptorelin'/de OR triptorelin:ti,ab OR decapeptyl*:ti,ab OR 'gnrh trp*:ti,ab OR 'lhrh trp*:ti,ab OR 'lhrh tryptop*:ti,ab OR trelstar*:ti,ab	6914
13	degarelix'/de OR degarelix:ti,ab OR firmagon*:ti,ab OR gonax*:ti,ab	1302
14	'relugolix'/de OR relugolix:ti,ab OR orgovyx*:ti,ab	377
15	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	81491
16	'systematic review':ti OR 'systematic overview':ti OR ((cochrane NEXT/3 review):ti) OR 'systematic literature review':ti OR 'drug class review':ti OR 'meta syntheses*':ti OR metasynthes*':ti OR 'meta analys*':ti OR metaanaly*':ti	358154
17	((systematic NEXT/1 (review\$ OR overview\$)):ab) AND review:it	120206
18	'systematic review'/de OR 'meta-analysis'/de OR 'network meta-analysis'/de	548017
19	'hand search*':ab OR (((manual* OR systematic*) NEAR/2 search*):ab)	92862
20	(search* NEAR/3 (pubmed OR medline) NEAR/5 (embase OR 'cochrane library' OR central OR 'web of science' OR scopus OR psychinfo OR psycinfo)):ti,ab	92546
21	'cochrane database of systematic reviews':jt OR 'jbi database of systematic reviews and implementation reports':jt	26227
22	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	657561
23	#3 AND #15 AND #22	987
24	mouse:ti OR mice:ti OR rat?:ti OR animal:ti OR 'experimental model':ti	1421089
25	('animal'/exp OR 'invertebrate'/exp OR 'animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'animal tissue'/de OR 'animal cell'/de OR 'nonhuman'/de) NOT ('human'/de OR 'normal human'/de OR 'human cell'/de)	7933089
26	books:it OR chapter:it OR 'conference abstract':it OR 'conference paper':it OR 'conference review':it OR editorial:it OR note:it OR letter:it	8432155
27	'practice guideline'/de OR 'case report'/de OR 'case report':ti	3429962
28	#24 OR #25 OR #26 OR #27	17988706



29	#23 NOT #28	622
30	#23 NOT #28 AND [08-07-2023]/sd NOT [05-02-2024]/sd	46

PubMed. Søggedato: 8. februar 2024

ID	Search	Hits
1	"prostatic neoplasms"[MeSH Terms]	151,59
2	Prostatic Intraepithelial Neoplasia[MeSH Terms]	1,429
3	(prostate[Title/Abstract] OR prostatic[Title/Abstract]) AND (cancer*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR malignan*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR adenoma*[Title/Abstract])	197,645
4	#1 OR #2 OR #3	217,206
5	androgen deprivation therapy[Title/Abstract] OR androgen suppression therapy[Title/Abstract] OR endocrine therapy[Title/Abstract] OR hormone therapy[Title/Abstract]	36,078
6	ADT[Title/Abstract]	5,944
7	Gonadotropin-Releasing Hormone[MeSH Terms]	34,703
8	(gonadotropin releasing hormone[Title/Abstract] OR gonadotrophin releasing hormone[Title/Abstract] OR GnRH[Title/Abstract] OR Gn RH[Title/Abstract]) AND (agonist*[Title/Abstract] OR analog*[Title/Abstract] OR antagonist*[Title/Abstract] OR inhibitor*[Title/Abstract])	17,285
9	("luteinising hormone releasing hormone"[Title/Abstract] OR "luteinizing hormone releasing hormone"[Title/Abstract] OR "LH releasing hormone"[Title/Abstract] OR "LHRH"[Title/Abstract] OR "LH RH"[Title/Abstract]) AND ("agonist*" [Title/Abstract] OR "analog*" [Title/Abstract] OR "antagonist*" [Title/Abstract] OR "inhibitor*" [Title/Abstract])	5,728
10	"goserelin"[MeSH Terms] OR "goserelin"[Title/Abstract] OR "zoladex*" [Title/Abstract]	2,055
11	leuprolide[MeSH Terms] OR leuprolide[Title/Abstract] OR leuprorelin[Title/Abstract] OR Enantone*[Title/Abstract] OR Eligard*[Title/Abstract] OR Camcevi*[Title/Abstract] OR Fensolvi*[Title/Abstract] OR Lupron*[Title/Abstract]	3,956



12	triptorelin pamoate[MeSH Terms] OR triptorelin[Title/Abstract] OR Decapeptyl*[Title/Abstract] OR "GnRH Trp"[Title/Abstract] OR "LHRH Trp"[Title/Abstract] OR "LHRH Tryptop"[Title/Abstract] OR Trelstar*[Title/Abstract]	2,363
13	"acetyl 2 naphthylalanyl 3 chlorophenylalanyl 1 oxohexadecyl seryl 4 aminophenylalanyl hydroorotyl 4 aminophenylalanyl carbamoyl leucyl ilys prolyl alaninamide"[Supplementary Concept] OR "degarelix"[Title/Abstract] OR "firmagon"[Title/Abstract]	338
14	relugolix[Supplementary Concept] OR relugolix[Title/Abstract] OR Orgovyx*[Title/Abstract]	129
15	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	78,78
16	#4 AND #15	15,165
17	("systematic review"[Title:~3] OR "systematic overview"[Title:~3] OR meta-synthes*[Title] OR metasynthes*[Title] OR meta-analys*[Title] OR metaanalys*[Title]) NOT (comment[pt] OR protocol[tj] OR protocols[tj]) NOT MEDLINE [subset]	66,049
18	("pubmed cochrane library"[Title/Abstract:~4] OR "pubmed central"[Title/Abstract:~4] OR "pubmed web of science"[Title/Abstract:~4] OR "medline cochrane library"[Title/Abstract:~4] OR "medline central"[Title/Abstract:~4] OR "medline web of science"[Title/Abstract:~4]) NOT MEDLINE[subset]	28,462
19	("systematic review"[Title/Abstract:~1] AND review[Publication Type]) NOT MEDLINE[subset]	31,738
20	systematic review[Publication Type] OR meta-Analysis[Publication Type]	336,593
21	Network Meta-Analysis[MeSH Terms]	5,715
22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	408,003
23	#16 AND #22	474
24	"2023/07/08"[Date - Create] : "3000"[Date - Create]	900,549
25	#23 AND #24	27



Cochrane Database of Systematic Reviews, Wiley platform. Søgedato: 23. januar 2024

ID	Search	Hits
#1	(prostat* near/2 (cancer* or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma* or adenoma*)):ti,ab,kw	17334
#2	("androgen deprivation therapy" or "androgen suppression therapy" or "endocrine therapy"):ti,ab,kw	5431
#3	ADT:ti,ab	1920
#4	Gonadotropin-Releasing Hormone:kw	1858
#5	((gonadotrop*in next releasing next hormone or gonadorelin or GnRH or Gn RH) near/2 (agonist* or analog* or antagonist* or inhibitor*)):ti,ab	4765
#6	((luteini*ing next hormone next releasing next hormone or LH next releasing next hormone or LHRH or LH next RH) near/2 (agonist* or analog* or antagonist* or inhibitor*)):ti,ab	1008
#7	(goserelin or Zoladex*):ti,ab,kw	1269
#8	(leuprolide or leuprorelin or Enantone* or Eligard* or Camcevi* or Fensolvi* or Lupron*):ti,ab,kw	1454
#9	(triptorelin or Decapeptyl* or GnRH next Trp* or LHRH next Trp* or LHRH next Tryptop* or Trelstar*):ti,ab,kw	1013
#10	(degarelix or Firmagon* or Gonax*):ti,ab,kw	235
#11	(relugolix or Orgovyx*):ti,ab,kw	135
#12	{or #2-#11}	12863
#13	#1 and #12	3849
#14	#13 with Cochrane Library publication date Between Jul 2023 and Jan 2024, in Cochrane Reviews	0



Primærartikler

Embase.com. Søgedato: 20. februar 2024

ID	Search	Hits
1	'prostate cancer'/exp/mj	173284
2	(prostat* NEAR/3 (cancer* OR carcinoma* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR adenoma*)):ti,ab	267581
3	#1 OR #2	279900
4	'goserelin'/de OR goserelin:ti,ab OR zoladex*:ti,ab	8290
5	'leuprorelin'/de OR leuprolide:ti,ab OR leuprorelin:ti,ab OR enantone*:ti,ab OR eligard*:ti,ab OR camcevi*:ti,ab OR fensolvi*:ti,ab OR lupron*:ti,ab	13775
6	'triptorelin'/de OR triptorelin:ti,ab OR decapeptyl*:ti,ab OR 'gnrh trp*':ti,ab OR 'lhrh trp*':ti,ab OR 'lhrh tryptop*':ti,ab OR trelstar*:ti,ab	6928
7	'degarelix'/de OR degarelix:ti,ab OR firmagon*:ti,ab OR gonax*:ti,ab	1306
8	'relugolix'/de OR relugolix:ti,ab OR orgovyx*:ti,ab	382
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	25097
10	'crossover procedure'/de	76736
11	double blind procedure'/de	215878
12	randomized controlled trial'/de	806875
13	single blind procedure'/de	53576
14	random*:ti,ab,kw OR factorial*:ti,ab,kw OR crossover*:ti,ab,kw OR 'cross over*':ti,ab,kw OR placebo*:ti,ab,kw OR ((doubl* NEXT/1 blind*):ti,ab,kw) OR ((singl* NEXT/1 blind*):ti,ab,kw) OR assign*:ti,ab,kw OR allocat*:ti,ab,kw OR volunteer*:ti,ab,kw	2891379
15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	3007128
16	#3 AND #9 AND #15	1272
17	mouse:ti OR mice:ti OR rat?:ti OR animal:ti OR 'experimental model':ti	1506160
18	('animal'/exp OR 'invertebrate'/exp OR 'animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'animal tissue'/de OR 'animal cell'/de OR	7939620



	'nonhuman'/de) NOT ('human'/de OR 'normal human'/de OR 'human cell'/de)	
19	books:it OR chapter:it OR 'conference abstract':it OR 'conference paper':it OR 'conference review':it OR editorial:it OR note:it OR letter:it OR review:it	12142601
20	'practice guideline'/de OR 'case report'/de OR 'case report':ti	3636430
21	#17 OR #18 OR #19 OR #20	21812050
22	#16 NOT #21	654
23	#16 NOT #21 AND ([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	626

PubMed. Søggedato: 21. februar 2024

ID	Search	Hits
1	Search: "prostatic cancer"[Title/Abstract:~2] OR "prostatic carcinoma"[Title/Abstract:~2] OR "prostatic malignancy"[Title/Abstract:~2] OR "prostatic tumor"[Title/Abstract:~2] OR "prostatic tumour"[Title/Abstract:~2] OR "prostatic neoplasm"[Title/Abstract:~2] OR "prostatic adenocarcinoma"[Title/Abstract:~2] OR "prostatic adenoma"[Title/Abstract:~2] Sort by: Most Recent	18,147
2	Search: "prostate cancer"[Title/Abstract:~2] OR "prostate carcinoma"[Title/Abstract:~2] OR "prostate malignancy"[Title/Abstract:~2] OR "prostate tumor"[Title/Abstract:~2] OR "prostate tumour"[Title/Abstract:~2] OR "prostate neoplasm"[Title/Abstract:~2] OR "prostate adenocarcinoma"[Title/Abstract:~2] OR "prostate adenoma"[Title/Abstract:~2] Sort by: Most Recent	162,618
3	Search: #1 OR #2 Sort by: Most Recent	172,975
4	Search: goserelin[Title/Abstract] OR Zoladex*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	1,307
5	Search: leuprolide[Title/Abstract] OR leuprorelin[Title/Abstract] OR Enantone*[Title/Abstract] OR Eligard*[Title/Abstract] OR Camcevi*[Title/Abstract] OR Fensolvi*[Title/Abstract] OR Lupron*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	2,801
6	Search: triptorelin[Title/Abstract] OR Decapeptyl*[Title/Abstract] OR "GnRH Trp"[Title/Abstract] OR "LHRH Trp"[Title/Abstract] OR "LHRH Tryptop"[Title/Abstract] OR Trelstar*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	1,058



7	Search: degarelix[Title/Abstract] OR Firmagon*[Title/Abstract] OR Gonax*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	315
8	Search: relugolix[Title/Abstract] OR Orgovyx*[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	125
9	Search: #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 Sort by: Most Recent	5,177
10	Search: #3 AND #9 Sort by: Most Recent	1,442
11	Search: ("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]) Sort by: Most Recent	1,517,191
12	Search: case report[ti] OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR review[ti] Sort by: Most Recent	7,487,133
13	Search: (#10 AND #11) NOT #12 Sort by: Most Recent	401

CENTRAL, Cochrane Library, Wiley platform. Søggedato: 20. februar 2024

ID	Search	Hits
1	(prostat* near/2 (cancer* or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma* or adenoma*)):ti,ab,kw	17503
2	(goserelin or Zoladex*):ti,ab,kw	1265
3	(leuprolide or leuprorelin or Enantone* or Eligard* or Camcevi* or Fensolvi* or Lupron*):ti,ab,kw	1454
4	(triptorelin or Decapeptyl* or GnRH next Trp* or LHRH next Trp* or LHRH next Tryptop* or Trelstar*):ti,ab,kw	1009
5	(degarelix or Firmagon* or Gonax*):ti,ab,kw	238
6	(relugolix or Orgovyx*):ti,ab,kw	138
7	{or #2-#6}	3661
8	#1 and #7	1100
9	clinicaltrials gov:so	256740
10	NCT*:au	254020
11	trialssearch:so	233377



12	review:ti,pt	5111
13	("conference abstract" or "conference proceeding");pt	236547
14	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	49417
15	annual meeting:ab	9976
16	{or #9-#15}	777154
17	#8 not #16 in Trials	584



Konferenceabstracts

Embase, søgedato: 11. april og 25. april, 2024

#	Query	Hits
1	'prostate cancer'/exp/mj	-
2	(prostat* NEAR/3 (cancer* OR carcinoma* OR malignan* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR adenoma*)):ti,ab	-
3	#1 OR #2	-
4	'goserelin'/de OR goserelin:ti,ab OR zoladex*:ti,ab	-
5	'leuprorelin'/de OR leuprolide:ti,ab OR leuprorelin:ti,ab OR enantone*:ti,ab OR eligard*:ti,ab OR camcevi*:ti,ab OR fensolvi*:ti,ab OR lupron*:ti,ab	-
6	'triptorelin'/de OR triptorelin:ti,ab OR decapeptyl*:ti,ab OR 'gnrh trp*':ti,ab OR 'lhrh trp*':ti,ab OR 'lhrh tryptop*':ti,ab OR trelstar*:ti,ab	-
7	'degarelix'/de OR degarelix:ti,ab OR firmagon*:ti,ab OR gonax*:ti,ab	-
8	'relugolix'/de OR relugolix:ti,ab OR orgovyx*:ti,ab	-
9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	-
10	mouse:ti OR mice:ti OR rat?:ti OR animal:ti OR 'experimental model':ti	-
11	('animal'/exp OR 'invertebrate'/exp OR 'animal experiment'/de OR 'animal model'/de OR 'animal tissue'/de OR 'animal cell'/de OR 'nonhuman'/de) NOT ('human'/de OR 'normal human'/de OR 'human cell'/de)	-
12	'practice guideline'/de OR 'case report'/de OR 'case report':ti	-
13	#10 OR #11 OR #12	-
14	#3 AND #9 AND 'conference abstract'/it AND [2022-2024]/py NOT #13	-
	Søgedato: 11. april 2024	93
	Søgedato: 25. april 2024	96



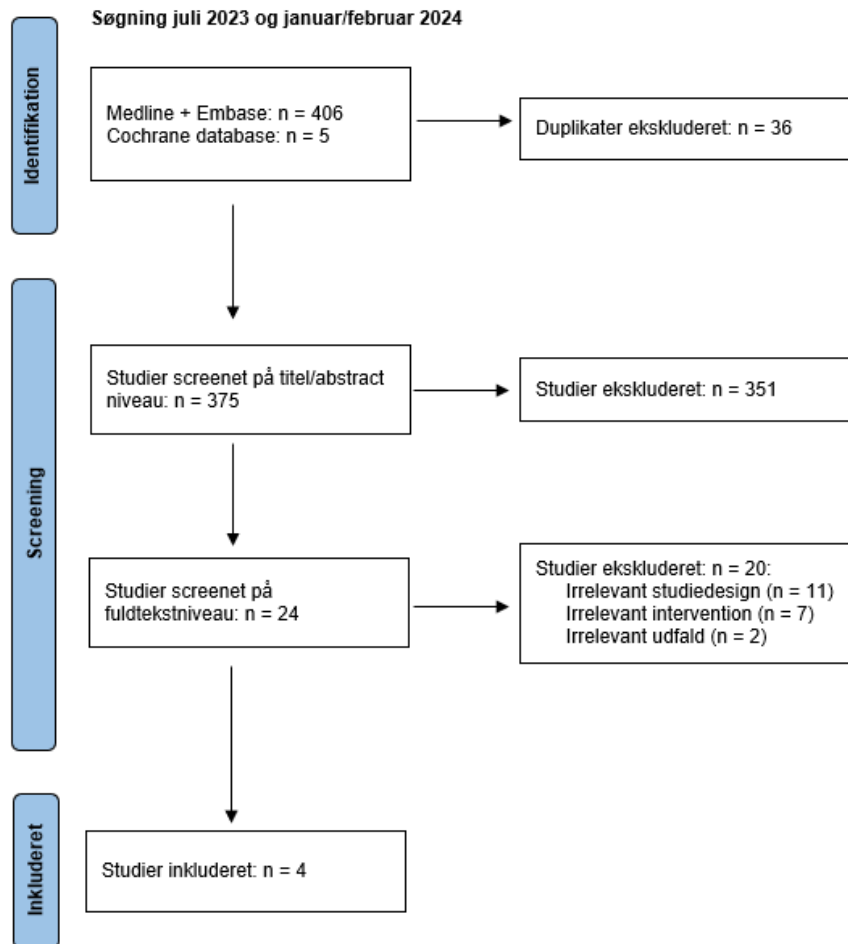
CENTRAL, Cochrane Library, Wiley platform, søgedato: 26. april, 2024

ID	Search	Hits
1	(prostat* near/2 (cancer* or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma* or adenoma*)):ti,ab,kw	17797
2	(goserelin or Zoladex*):ti,ab,kw	1272
3	(leuprolide or leuprorelin or Enantone* or Eligard* or Camcevi* or Fensolvi* or Lupron*):ti,ab,kw	1472
4	(triptorelin or Decapeptyl* or GnRH next Trp* or LHRH next Trp* or LHRH next Tryptop* or Trelstar*):ti,ab,kw	1016
5	(degarelix or Firmagon* or Gonax*):ti,ab,kw	240
6	(relugolix or Orgovyx*):ti,ab,kw	148
7	{or #2-#6}	3697
8	#1 and #7	1118
9	clinicaltrials gov:so	260285
10	NCT*:au	257571
11	trialssearch:so	239505
12	review:ti,pt	5169
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	505074
14	#8 NOT #13	786
15	("conference abstract" or "conference proceeding"):pt	241280
16	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	49481
17	"annual meeting":ab	9985
18	#15 OR #16 OR #17	287342
19	#14 and #18 with Publication Year from 2022 to 2024, in Trials	33



Bilag 2: Prismadiagrammer

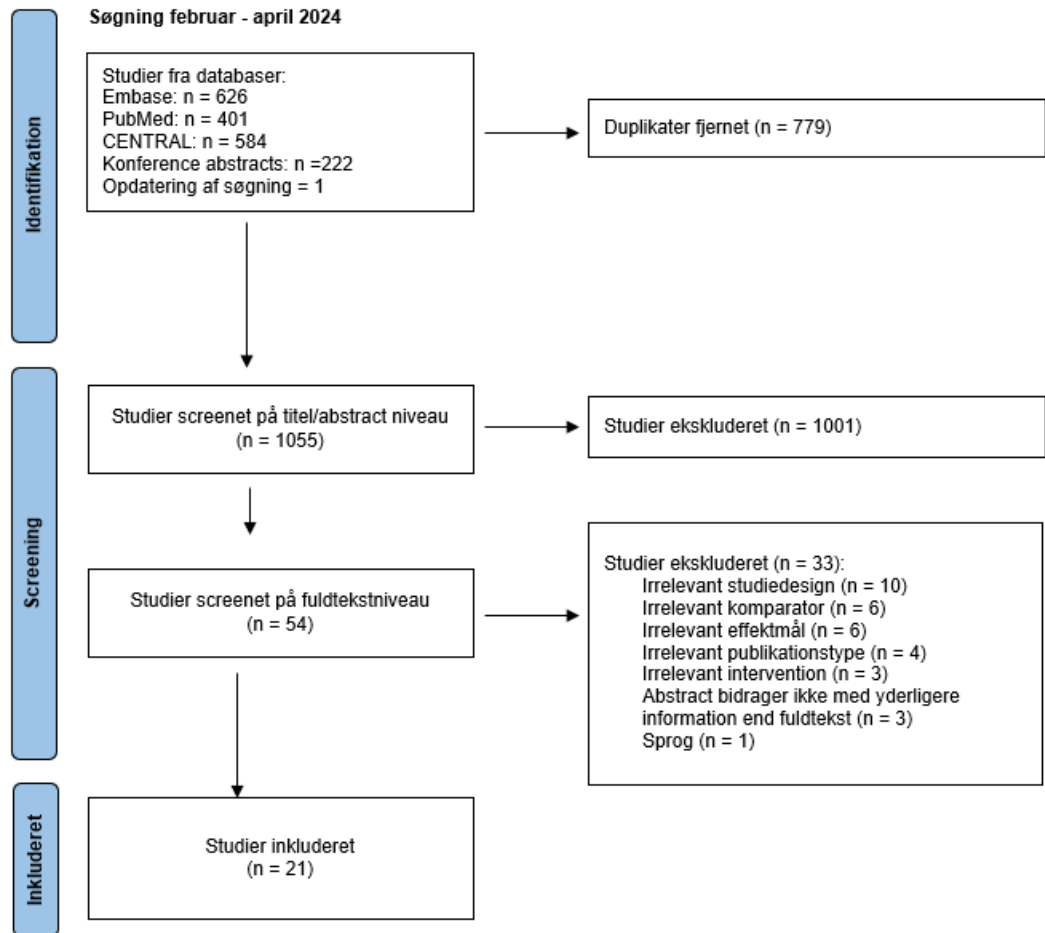
Systematiske litteraturgennemgange



Fra: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71 (<http://www.prisma-statement.org/>)



Primærartikler



Fra: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71 (<http://www.prisma-statement.org/>)



Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier

Tabel 9-1. Studie- og baselinekarakteristika for inkluderede RCT-studier

Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede RCT-studier							
Studie	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Studiets varighed
Heyns, 2003 [19]	Triptorelin, i.m. 3,75 mg hver 28. dag x 9 N: 137 (ITT) Alder: 70,5 (47-88)	Leuprorelin, i.m. 7,5 mg hver 28. dag x 9 N: 140 (ITT) Alder: 71,6 (49-89)	-	RCT ('parallel-group') Single-masked ¹ Fase 3 Multicenter (Sydafrika)	Patienter med avanceret prostatakræft, stadie C eller D (T3-4NXMX, TXN1- 3MX eller TXNXM1), serum testosteron > 5 nmol/L/1440 ng/L, forventet restlevetid ≥ 12 mdr. og uden foregående hormonbehandling	Testosteronsuppression ² Overlevelse (OS) ³ Uønskede hændelser ³	253 dage
Kuhn, 1997 [20]	Triptorelin, i.m. 3,75 mg hver 28. dag i 3 mdr. ⁴ N: 33 Alder: 71,5 (+/-7,5)	Leuprorelin, i.m. 3,75 mg hver 28. dag i 3 mdr. ⁴ N: 34 Alder: 72,6 (+/-7,4)	-	RCT Open-label Multicenter (Frankrig)	Patienter med prostatakræft, som ikke var kandidater til kirurgisk behandling, stadie B-D, ECOG index <2, forventet restlevetid > 6 mdr. og ikke tidligere behandlet for prostatakræft	Testosteronsuppression ²	3 mdr.



Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede RCT-studier

NCT01161563 Shore, 2013 [21]	Triptorelin, i.m., 22,5 mg én gang N: 58 Alder: 73,2 (+/-9,6; 57-91)	Leuprorelin, s.c., 45 mg én gang N: 49 Alder: 75,0 (+/-9,6, 56-91)	-	RCT Open-label, cross-over Fase 4 Multicenter (USA)	Patienter \geq 18 år med avanceret prostatakræft diagnose, kandidater til triptorelin eller leuprorelin behandling og restlevetid \geq 1 år	Patienters vurdering af ubehag ved injektion (VAS- skala) ² Behandlers vurdering ³ Uønskede hændelser ³	Anden studieperiode (cross-over) påbegyndes 24-26 uger efter første studieperiode
CASODEX Sarosdy, 1998 [22]	Goserelin, s.c., 3,6 mg/28. dag N: 540 (ITT) Alder: 70,0 (42-93)	Leuprorelin, i.m. 7,5 mg/28. dag N: 273 (ITT) Alder: 70,3 (44-91)	-	RCT Open-label Multicenter	Patienter med ubehandlet, metastatisk prostatakræft, stadie D2, performancestatus 0-2	Tid til 'treatment failure' ² Overlevelse (OS) ³	Median follow-up: 160 uger (1- 254)
Tanaka, 2007 [23]	Goserelin, s.c., 3,6 mg (én gang) N: 11 Alder: Ikke oplyst	Leuprorelin, 3,75 mg (én gang) N: 11 Alder: Ikke oplyst	-	RCT Single-center (Japan)	Patienter > 20 år med prostatakræft (T2-4, Nx, Mx), ingen tidligere behandling, performancestatus 0-3.	Testosteronsuppression ²	28 dage



Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede RCT-studier

<p>CS31 NCT00884273 Axcrona, 2012 [24]</p>	<p>Goserelin, s.c., 3,6 mg hver 28. dag i 12 uger⁵ N: 97 (FAS) Alder: 73,0 (+/-7,1)</p>	<p>Degarelix, s.c., 240 mg på dag 0, dernæst 80 mg på dag 28 og 56 N: 82 (FAS) Alder: 71,9 (+/-7,7)</p>	<p>-</p>	<p>RCT Fase 3 Open-label Multicenter</p>	<p>Patienter med prostatakræft (alle stadier) egnet til ADT-behandling, uden forudgående behandling eller planlagt strålebehandling under studiet og forventet restlevetid \geq 12 mdr, performancestatus 0-3.</p>	<p>Reduktion i total prostata volumen² Testosteronsuppression³ Livskvalitet³ Uønskede hændelser³</p>	<p>12 uger</p>
<p>NCT01964170 Ozono, 2018 [25]</p>	<p>Goserelin, s.c., initialt 3,6 mg, efter 28 dage 10,8 mg hver 84. dag x 4⁶ N: 117 (FAS) Alder: 75,9 (+/-5,9)</p>	<p>Degarelix, s.c., initialt 240 mg, efter 28 dage 480 mg hver 84. dag x 4 N: 117 (FAS) Alder: 75,5 (+/-6,1)</p>	<p>-</p>	<p>RCT Open-label Multicenter (Japan)</p>	<p>Patienter med prostatakræft (alle stadier) med behov for ADT-behandling, serum testosteron > 2,2 ng/ml, ECOG performancestatus < 2 og alder > 20 år</p>	<p>Testosteronsuppression (kumuleret dag 28-364)² Uønskede hændelser³</p>	<p>12 mdr.</p>



Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede RCT-studier

CS28 NCT00831233 Anderson, 2013 [26]	Goserelin, s.c., 3,6 mg/måned i 3 mdr. ⁷ N: 13 (FAS) Alder: 72 (57-85)	Degarelix, s.c., 240 mg initialt, derefter 80 mg/måned i 3 mdr. N: 27 (FAS) Alder: 68 (53-87)	-	RCT Open-label Fase 3 Multicenter (Tyskland, Spanien, UK)	Patienter med overvejende lokalavanceret eller metastatisk prostatakraft og LUTS og ingen tidligere behandling. Pga. lav rekruttering blev inklusionskriterierne udvidet til at omfatte prostatakraft i alle stadier, performancestatus 0-2	Ændring i IPSS fra baseline til uge 12 ² Testosteronsuppression ³ Uønskede hændelser ³ Livskvalitet ³	12 uger
CS30 NCT00833248 Mason, 2013 [27]	Goserelin, s.c., 3,6 mg på dag 3, 31 og 69 ⁷ N: 64 (FAS) Alder: 70,8 (+/- 5,96)	Degarelix, s.c., 240 mg på dag 0, dernæst 80 mg på dag 28 og 56 N: 180 (FAS) Alder: 70,6 (+/- 6,37)	-	RCT Open-label Fase 3 Multicenter	Patienter med prostatakraft (TNM-kategori T2b-T4, N0, M0) Gleason score >7 eller PSA >10 ng/ml, TPV >30 ml, planlagt til strålebehandling og ADT-behandling indiceret, performancestatus 0-2.	Ændring i prostatavolumen ² Testosteronsuppression ³ Uønskede hændelser ³ Livskvalitet ³	12 uger



Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede RCT-studier							
Sun, 2020 [28]	Goserelin, s.c., 3,6 mg/28. dag i 12 mdr. ⁸ N: 141 (FAS) Alder: 73 (47-91)	Degarelix, s.c., 240 mg på dag 0, derefter 80 mg/28. dag i 12 mdr. N: 142 (FAS) Alder: 75 (52-86)	-	RCT Open-label Fase 3 Multicenter (Kina)	Patienter \geq 18 år med prostatakræft (alle stadier), PSA >2 ng/ml, testosteron $>1,5$ ng/ml, restlevetid på \geq 1 år og ingen tidligere hormonbehandling.	Testosteronsuppression (kumuleret dag 28-364) ² Testosteronsuppression (kumuleret dag 56-364) ³ Overlevelse (PFS) ³ Uønskede hændelser ³ Livskvalitet ³	13 mdr.
CS21 NCT00295750 Klotz, 2008 [29]	Leuprorelin, i.m., 7,5 mg/28. dag i 12 mdr. ⁹ N: 201 (ITT) Alder: 74 (52-98)	Degarelix, s.c., 240 mg initialt, derefter 80 mg/28. dag i 12 mdr. N: 207 (ITT) Alder: 72 (51-89)	Degarelix, s.c., 240 mg, dernæst 160 mg/28. dag i 12 mdr. N: 202 (ITT) Alder: 72 (50-88)	RCT Open-label Fase 3 Multicenter	Patienter > 18 år med prostatakræft (alle stadier), ikke tidligere behandlet og indikation for endokrin behandling, serum testosteron $> 1,5$ ng/ml; ECOG score ≤ 2 ; PSA-niveau ≥ 2 ng/ml.	Testosteronsuppression ² Overlevelse (OS) ³ Uønskede hændelser ³	12 mdr.
PRONOUNCE NCT02663908 Melloni, 2020 [30] Lopes, 2021 [31]	Leuprorelin, i.m., 22,5 mg initialt, derefter samme dosis hver 84. dag x 3 N: 269 Alder: 73,1 (+/-7,2)	Degarelix, s.c., 240 mg initialt, derefter 80 mg/28. dag x 11 N: 275 Alder: 73,3 (+/-7,3)	-	RCT Open-label Fase 3 Multicenter	Patienter med avanceret prostatakræft og samtidig kardiovaskulær sygdom planlagt til ≥ 12 mdr. ADT-behandling, ADT-naive ved randomisering, serum testosteron > 150 ng/dl, performancestatus 0-2	Tid til første MACE ² Testosteronsuppression ³ Overlevelse (PFS) ³ Øvrige uønskede hændelser ³ Livskvalitet ³	12 mdr.



Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede RCT-studier

<p>UMIN000015519 Sasaki, 2022 [32]</p>	<p>Agonist: Leuprorelin, s.c., 3,75 mg/4. uge eller goserelin, s.c., 3,6 mg/4. uge i 12 uger før TPPB</p> <p>N: 16 Alder: 71,5 (61-77)</p>	<p>Degarelix, s.c., 240 mg initialt, derefter 80 mg/4. uge i 12 uger før TPPB</p> <p>N: 16 Alder: 74,5 (64-79)</p>	<p>-</p>	<p>RCT Open-label Single-center (Japan)</p>	<p>Patienter med lokaliseret lav- til intermediær-risiko prostatakræft, prostataavolumen på 35–60 ml, egnet til TPPB og uden tidligere hormonbehandling.</p>	<p>Testosteron over kastrationsniveau (‘recovery’)² Uønskede hændelser³</p>	<p>15 mdr. (opfølgning 48 uger efter sidste dosis)</p>
<p>HERO NCT03085095 Shore, 2020 [33]</p>	<p>Leuprorelin, i.m., 22,5 mg (Japan og Taiwan: 11,25 mg)/3. måned i 48 uger¹⁰</p> <p>N: 308 Alder: Median: 71 (47-97); Gennemsnit: 71,0 (+/-8,03)</p>	<p>Relugolix, tablet, 360 mg initialt, derefter 120 mg/dag i 48 uger</p> <p>N: 622 Alder: Median: 72 (48-91); Gennemsnit: 71,2 (+/-7,75)</p>	<p>-</p>	<p>RCT Open-label Fase 3 Multicenter</p>	<p>Patienter > 18 med avanceret prostatakræft, der var kandidater til ≥ 1 års ADT-behandling og ikke var registreret med kardiovaskulære events de seneste 6 mdr, performancestatus 0-3.</p>	<p>Testosteronsuppression (kumuleret)² Testosteronnormalisering 90 dage efter sidste dosis³ Overlevelse (CRFS)³ Uønskede hændelser³ Livskvalitet³</p>	<p>52 uger</p>



Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede RCT-studier

CS27003 NCT02135445 Dearnaley, 2020 [34]	Degarelix, s.c, 240 mg på dag 1, derefter 80 mg/4. uge i 24 uger N: 38 Alder: 70,5 (67-75)	Relugolix, tablet, 320 mg på dag 1, derefter 120 mg/dag i 24 uger N: 65 Alder: 71,0 (67-73)	-	RCT Open-label Fase 2 Multicenter (USA og UK)	Patienter med lokaliseret, intermediær risiko prostatakræft med indikation til 24-ugers neoadjuverende/ adjuverende behandling før strålebehandling. Højrisiko-patienter kom også i betragtning, hvis det blev vurderet, at de ville have gavn af 6 mdr. ADT-behandling, performancestatus 0-1.	Testosteronsuppression ² Testosteronnormalisering ³ Uønskede hændelser ³ Livskvalitet ³	Patienterne blev fulgt 12 uger efter 24 ugers behandling
---	--	---	---	--	---	--	--

Alder er oplyst som gennemsnit eller median +/- standardafvigelse og/eller aldersspænd

CRFS: Castration-Resistant-Free Survival (kastrationsresistensfri overlevelse); FAS: Full Analysis Set (fuldt analysesæt); IPSS: International Prostate Symptom Score; ITT: Intention-To-Treat; LUTS: Lower Urinary Tract Symptom; MACE: Major Adverse Cardiovascular Events; OS: Overall Survival (samlet overlevelse); PFS: Progression Free Survival (progressionsfri overlevelse); PSA: Prostate Specific Antigen (prostata-specifikt antigen); TPPB: Transperineal Prostate Brachytherapy

¹ Patienter og investigator blindet ift. randomisering

² Primære effektmål

³ Sekundære effektmål

⁴ Alle inkluderede patienter fik 250 mg flutamid eller 100 mg nilutamid 3 gange/dag i en måned i tillæg til triptorelin eller leuprorelin. Blandt 23 patienter (13 i triptorelin-gruppen og 10 i leuprorelin-gruppen) fortsatte behandlingen i hele studieperioden

⁵ Patienter i goserelin-gruppen fik også bicalutamid (50 mg/dag) i de første 28 dage

⁶ Samtidig administration af bicalutamid i goserelin-gruppen var tilladt fra dag 0-14 blandt patienter med nyresvigt, renal dysfunktion, ryghvirvel kompression eller urinretention

⁷ Patienter i goserelin-gruppen fik bicalutamid (50 mg/dag) 3 dage før goserelin og fortsatte 14 dage efterfølgende (i alt 17 dages behandlingsvarighed)

⁸ Patienter i goserelin-gruppen kunne få bicalutamid (50 mg/dag) fra første goserelin dosis og max 28 dage derefter (efter investigators vurdering)

⁹ Patienter i leuprorelin-gruppen kunne få bicalutamid (50 mg/dag) i begyndelsen af behandlingen (efter investigators vurdering)

¹⁰ Bicalutamid var tilladt efter studiets igangsættelse



Bilag 4: Oversigt over rapporterede uønskede hændelser i de inkluderede studier

Tabel 9-2. Rapporterede uønskede hændelser i de inkluderede RCT-studier

Studie	Heyns 2003 ¹		Axcrona 2012 ²		Ozono 2018 ³		Anderson 2013 ⁴		Mason 2013 ⁵	
	Triptorelin (N=140)	Leuprorelin n (N=144)	Goserelin n (N=97)	Degarelix (N=82)	Goserelin (N=117)	Degarelix x (N=117)	Goserelin n (N=13)	Degarelix x (N=27)	Goserelin n (N=64)	Degarelix x (N=181)
Uønskede hændelser i alt, n (%)	131 (93,6)	137 (95,1)	47 (48,0)	33 (39,3)	106 (90,6)	117 (100)	7 (53,9)	14 (51,9)	53 (82,8)	158 (87,3)
Uønskede hændelser grad 3, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uønskede hændelser grad 3-4, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uønskede hændelser 3-5, n (%)	-	-	-	-	18 (15,4)	23 (19,7)	1 (7,7)	0 (0)		
Milde uønskede hændelser, n (%)	117 (83,6)	122 (84,7)	34 (35)	25 (31)	-	-	-	-	-	-
Moderate uønskede hændelser, n (%)	85 (60,7)	101 (70,1)	16 (17)	16 (20)	-	-	-	-	-	-
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	34 (24,3)	50 (34,7)	11 (11)	2 (2)	-	-	-	-	-	-
SAEs, n (%)	29 (20,7)	43 (29,9)	7 (7,2)	1 (1,2)	16 (13,7)	15 (12,8)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	7 (3,9)
Ophør af behandling pga. uønskede hændelser, n (%)	1 (0,7)	0 (0)	2 (2,1)	0 (0)	9 (7,7)	8 (6,8)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	3 (1,7)
Reaktioner på injektionsstedet, n (%)	-	-	0 (0)	12 (14,3)	0 (0)	88 (75,2)	0 (0)	9 (33,3)	-	-
Smerte, n (%)	4 (3,1)	3 (2,2)	-	-	-	-	-	-	1 (1,6)	60 (33,2)
Udslæt, n (%)	-	-	-	-	-	81 (69,2)	-	-	-	45 (24,9)
Kløe, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13 (7,2)



Hævelse, n (%)	2 (1,6)	4 (3,0)	-	-	-	-	-	-	-	11 (6,1)
Hedeture, n (%)	82 (58,6)	78 (54,2)	17 (17,4)	8 (9,5)	38 (32,5)	27 (23,1)	2 (15,4)	5 (18,5)	40 (62,5)	108 (59,7)
Fatigue, n (%)	-	-	-	-	-	-	0 (0)	2 (7,4)	6 (9,4)	11 (6,1)
Forstoppelse, n (%)	21 (15,0)	22 (15,3)	-	-	0 (0)	12 (10,3)	0 (0)	3 (11,1)	-	-
Diarré, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hypertension, n (%)	-	-	1 (1,0)	2 (2,4)	-	-	-	-	-	-
Kardiovaskulære hændelser, n (%)	-	-	4 (4,1)	2 (2,4)	-	-	-	-	-	-
Urinvejsinfektion, n (%)	-	-	2 (2,0)	0 (0)	-	-	2 (15,4)	1 (3,7)	-	-
Hovedpine, n (%)	19 (13,6)	27 (18,8)	0 (0)	3 (3,6)	-	-	-	-	-	-
Ledsmerter, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diabetes, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Patologisk fraktur, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anæmi, n (%)	-	-	2 (2,0)	0 (0)	12 (10,3)	0 (0)	0 (0)	2 (7,4)	-	-
Rejsningsproblemer, n (%)	-	-	4 (4,1)	4 (4,8)	-	-	-	-	7 (10,9)	14 (7,7)



Studie	Shore 2013 ⁶		Klotz 2008, Smith 2010 ⁷			Shore 2020 ⁸		Dearnaley 2020	
	Triptorelin (N=58)	Leuprorelin (N=49)	Leuprorelin (N=201)	Degarelix 80 mg (N=207)	Degarelix 160 mg (N=202)	Leuprorelin (N=308)	Relugolix (N=622)	Relugolix (N=65)	Degarelix (N=38)
Uønskede hændelser i alt, n (%)	3 (5,2)	3 (6,1)	153 (76,1)	162 (78,3)	165 (81,7)	239 (77,6)	493 (79,3)	56 (86,2)	37 (97,4)
Uønskede hændelser grad 3, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	1 (1,5)	4 (10,5)
Uønskede hændelser grad 3-4, n (%)	-	-	-	-	-	63 (20,5)	112 (18,0)	-	-
Uønskede hændelser grad 3-5, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Milde uønskede hændelser, n (%)	-	-	138 (68,7)	138 (66,7)	145 (71,8)	-	-	-	-
Moderate uønskede hændelser, n (%)	-	-	101 (50,2)	113 (54,6)	112 (55,4)	-	-	-	-
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	-	-	26 (12,9)	32 (15,5)	36 (17,8)	-	-	-	-
SAE, n (%)	0 (0)	0 (0)	28 (13,9)	21 (10,1)	24 (11,9)	47 (15,3)	76 (12,2)	1 (1,5)	3 (7,9)
Ophør af behandling pga. uønskede hændelser, n (%)	-	-	12 (6,0)	15 (7,2)	19 (9,4)	8 (2,6)	23 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Reaktioner på injektionsstedet, n (%)	1 (1,7)	2 (4,1)	2 (<1)	73 (35,3)	89 (44,1)	-	-	0 (0)	4 (10,5)
Hedeture, n (%)	-	-	43 (21,4)	53 (25,6)	52 (25,7)	159 (51,6)	338 (54,3)	37 (56,9)	23 (60,5)
Fatigue, n (%)	-	-	13 (6,5)	7 (3,4)	13 (6,4)	57 (18,5)	134 (21,5)	17 (26,2)	6 (15,8)
Forstoppelse, n (%)	-	-	10 (5,0)	11 (5,3)	6 (3,0)	30 (9,7)	76 (12,2)	6 (9,2)	3 (7,9)
Diarré, n (%)	0 (0)	1 (2,0)	-	-	-	21 (6,8)	76 (12,2)	12 (18,5)	5 (13,2)
Hypertension, n (%)	-	-	8 (4,0)	11 (5,3)	14 (6,9)	36 (11,7)	49 (7,9)	0 (0)	0 (0)
Kardiovaskulære hændelser, n (%)	-	-	28 (13,9)	18 (8,7)	17 (8,4)	19 (6,2)	18 (2,9)	-	-



Hovedpine, n (%)	-	-	-	-	-	13 (4,2)	35 (5,6)	1 (1,5)	0 (0)
Urinvejsinfektion, n (%)	-	-	18 (9,0)	10 (4,8)	3 (1,5)	-	-	-	-
Ledsmerter, n (%)	-	-	18 (9,0)	11 (5,3)	6 (3,0)	28 (9,1)	75 (12,1)	-	-
Diabetes, n (%)	-	-	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,2)	-	-
Patologisk fraktur, n (%)	-	-	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	2 (0,3)	-	-
Anæmi, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rejsningsproblemer, n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-



Studie	Sasaki 2021 ⁹		Sun 2020 ¹⁰		Lopes 2021 ¹¹	
	Behandling	Degarelix (N=16)	Agonist (N=16)	Goserelin (N=141)	Degarelix (N=142)	Leuprorelin (N=269)
Uønskede hændelser i alt, n (%)	1 (6,3)	3 (18,8)	83 (58,9)	108 (76,1)	228 (84,8)	250 (90,9)
Uønskede hændelser grad 3, n (%)	1 (6,3)	0 (0)	-	-	-	-
Uønskede hændelser grad 3-4, n (%)	-	-	-	-	-	-
Uønskede hændelser grad 3-5, n (%)	-	-	-	-	-	-
Milde uønskede hændelser, n (%)	-	-	-	-	200 (74,3)	224 (81,5)
Moderate uønskede hændelser, n (%)	-	-	-	-	135 (50,2)	160 (58,2)
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	-	-	-	-	55 (20,4)	59 (21,5)
SAEs, n (%)	-	-	18 (12,8)	12 (8,5)	44 (16,4)	47 (17,1)
Ophør af behandling pga. uønskede hændelser, n (%)	-	-	9 (6,4)	4 (2,8)	11 (4,1)	13 (4,7)
Reaktioner på injektionsstedet, %	-	-	1 (<1)	50 (35,0)	72 (26,8)	166 (60,4)
Hedeture, n (%)	-	-	-	-	120 (44,6)	107 (38,9)
Fatigue, n (%)	-	-	-	-	34 (12,6)	50 (18,2)
Forstoppelse, n (%)	-	-	-	-	20 (9,7)	18 (6,6)
Diarré, n (%)	-	-	-	-	26 (9,7)	23 (8,4)
Hypertension, n (%)	-	-	-	-	23 (8,6)	17 (6,2)
Kardiovaskulære hændelser, n (%)	-	-	33 (23,4)	29 (20,4)	15 (5,5)	11 (4,1)
Urinvejsinfektion, n (%)	-	-	-	-	13 (4,8)	20 (7,3)



Hovedpine, n (%)	-	-	-	-	-	-
Ledsmerter, n (%)	-	-	-	-	-	-
Diabetes, n (%)	-	-	-	-	-	-
Patologisk fraktur, n (%)	-	-	-	-	-	-
Anæmi, n (%)	-	-	-	-	-	-
Rejsningsproblemer, %	-	-	18 (12,8)	18 (12,7)	16 (6,0)	24 (8,7)

CTC: *Common Toxicity Criteria*; CTCAE: (*US National Cancer Insitutute*) *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; MACE: *Major Adverse Cardiovascular Events*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; SAE: *Severe Adverse Event*; – : ikke oplyst

¹ WHO klassifikation; summen af milde, moderate og alvorlige hændelser giver > 100 %, da der kan forekomme flere hændelser hos den samme patient

² Kardiovaskulære hændelser omfatter hjertesvigt og rødme i huden (*'flushing'*)

³ CTCAE version 4.0, kategoriseret ifølge MedDRA termer.

⁴ Kategoriseret i grader af alvorlighed ifølge CTC-kriterier.

⁵ Kategoriseret ifølge MedDRA termer.

⁶ Ingen uønskede hændelser ifølge clinicaltrials.gov. Her oplyses dog, at leuprorelin var forbundet med et større ubehag samt brændende og stikkende fornemmelse i forbindelse med injektionen (målt på VAS-skala) sammenlignet med triptorelin. Ligeledes fremgår det af artiklen, at triptorelin blev tolereret bedre end leuprorelin med mindre ømhed, ubehag, rødmen og kløe.

⁷ CTCAE version 3.0; kardiovaskulære hændelser omfatter iskæmisk hjertesygdom, åreforklækning (*'peripheral vascular atherosclerosis'*), cerebrovaskulær sygdom og hjertesvigt; resultater for diabetes og patologisk fraktur er taget fra clinicaltrials.gov, begge er SAE.

⁸ CTCAE version 4.03, kategoriseret ifølge MedDRA termer; kardiovaskulære hændelser omfatter MACE, inkl. myokardieinfarkt, hjerneblødning, cerebrovaskulære tilstande samt død af alle årsager; resultater for diabetes og patologisk fraktur er taget fra clinicaltrials.gov, begge er SAE.

⁹ CTCAE version 4.0, kategoriseret ifølge MedDRA termer.

¹⁰ Vaskulære sygdomme og hjertesygdomme er lagt sammen.

¹¹ CTCAE version 4.02, kategoriseret ifølge MedDRA termer; summen af milde, moderate og alvorlige hændelser giver > 100 %, da der kan forekomme flere hændelser hos den samme patient; kardiovaskulære hændelser omfatter MACE, inkl. myokardieinfarkt, apopleksi eller død af alle årsager.



Bilag 5: Risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Vurdering af risiko for bias: Heyns, 2003 [19]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Studiet var et "parallel group", multicenter RCT, men data fra de forskellige centre blev pooled, da der ikke var nogen "treatment-by-centre interaction" ift. kastrationsraten. Fordelingen af baselinekarakteristika var sammenlignelig mellem interventionerne: <i>Patients were evenly distributed between treatment groups on the basis of demographic and disease characteristics at baseline.</i>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Lav	Fra artiklen: <i>Patients were single-masked to treatment and, at enrolment, investigators and patients were unaware of the randomization.</i> Tre patienter i triptorelin-gruppen (2,1 %) og fire patienter i leuprorelin-gruppen (2,8 %) blev ekskluderet fra ITT-populationen pga. manglende data for primære effektmål.
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	Effektmålene testosteronsuppression og samlet overlevelse blev analyseret for intent-to-treat-populationen, mens sikkerhed blev analyseret for de patienter, der modtog mindst én dosis studiemedicin: <i>Data were analysed using commercial software, with the efficacy analysis using the intent-to-treat (ITT) population, which included all randomized patients regardless of protocol deviations, except for those who had missing testosterone values at 29 days. The safety analysis included all patients who received at least one dose of study medication, provided that they had safety data.</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Behandlingen var blindet for patienter og studiepersonale.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser, som tilsyneladende blev fulgt.
Overordnet risiko for bias	Lav	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er lav



Vurdering af risiko for bias: Kuhn, 1997 [20]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Fra artiklen: <i>The randomization between triptorelin and leuprorelin treatment was balanced by blocks of 4 and stratified according to center with a central-computer-generated random number table.</i></p> <p>Fordelingen af baselinekarakteristika var sammenlignelig mellem interventionerne: <i>The age, weight, ECOG index and stage of the disease were not different between the two groups. The incidence of urinary symptoms was similar in both groups.</i></p>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Forbehold	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindt for studiepersonale og patienter.
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	Tre patienter i triptorelin-gruppen (9,1 %) og to patienter i leuprorelin-gruppen (5,9 %) droppede ud af studiet.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter. For testosteronsuppression, som er et objektivi mål, er det dog usandsynligt, at der er bias.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser, som tilsyneladende blev fulgt.
Overordnet risiko for bias	Lav	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er lav



Vurdering af risiko for bias: Shore, 2013 [21] [NCT01161563]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Fra artiklen: <i>During the first study period, patients were randomized 1:1 to receive a single injection of triptorelin pamoate 22.5 mg mixed with 2 mL sterile water administered intramuscularly in either buttock as specified in the prescribing information (Trelstar PI, 2013) or leuprolide acetate 45 mg mixed liquid in a prefilled delivery system administered subcutaneously in the upper- or mid-abdominal area. Block randomization was generated at the start of the study and used to ensure equal distribution among study centers. During study period 2, 24 to 26 weeks after the Period 1 clinic visits, patients crossed over and received the alternate treatment.</i></p> <p>Fra artiklen: <i>Demographic and physical characteristics of patients at baseline were generally similar between the two groups.</i></p>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Forbehold	<p>Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter.</p>
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	<p>Fra artiklen: <i>All patients who received at least one dose of study medication were included in safety analyses, which included treatment-emergent AEs, including serious AEs (i.e., those that limit daily activities and require intervention or therapy) and deaths.</i></p> <p>Af de patienter, der fik triptorelin først, gennemførte 92,1 % studiet; af de patienter der fik leuprorelin først gennemførte 89,1% studiet.</p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	<p>Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter. For uønskede hændelser kan den manglende blinding påvirke både studiepersonalets og patientens vurdering.</p> <p>Fra artiklen: <i>AEs were assessed at each study visit by asking patients questions regarding general health and hospitalization.</i></p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	<p>Det er ikke beskrevet i protokollen, hvordan uønskede hændelser vil blive vurderet</p>
Overordnet risiko for bias	Forbehold	<p>Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat</p>



Vurdering af risiko for bias: CASODEX, Sarosdy, 1998 [22]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Randomiseringsprocessen er ikke nærmere beskrevet. Fra artiklen: <i>The two groups were generally balanced in their pretreatment and demographic characteristics. The only notable difference between groups was for histologic differentiation.</i>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Forbehold	Behandling med LHRH-A (goserelin eller leuprorelin) var ublindet for studiepersonale og patienter.
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	Fra artiklen: <i>The analysis of time to progression and time to death was by intent-to-treat and included all randomized patients.</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter. For overlevelse, som er et objektivi mål, er det dog usandsynligt, at der er bias.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	De udførte analyser er detaljeret beskrevet i artiklen, men der er tale om en eksplorativ analyse, som ikke var inkluderet i studieprotokollen: <i>Although a comparison of the four CAB regimens was not included as an objective in the trial protocol, this exploratory analysis was performed as a means to generate new hypotheses.</i>
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat



Vurdering af risiko for bias: Tanaka, 2007 [23]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Randomiseringsprocessen er ikke nærmere beskrevet. Fra artiklen: <i>The two groups were comparable with regard to age, disease characteristics, and performance status at baseline.</i>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Forbehold	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter.
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Forbehold	Alle patienter indgik i analyserne. Der er dog tale om en <i>'preliminary investigation'</i> med få patienter. Der var ikke nogen patienter, der ikke gennemførte studiet.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter. For testosteronsuppression, som er et objektivi mål, er det dog usandsynligt, at der er bias.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser, som tilsyneladende blev fulgt.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat



Vurdering af risiko for bias: CS31, Axcrona 2012 [24] [NCT00884273]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Randomiseringsprocessen er ikke nærmere beskrevet. Fra artiklen: <i>There were no statistically significant differences in the baseline variables between treatment groups.</i>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Forbehold	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindt for studiepersonale og patienter. To patienter i degarelix-gruppen (2,4 %) og en patient i goserelin-gruppen (1,0 %) påbegyndte ikke den tildelte intervention.
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	Fra artiklen: <i>Patients who received at least one dose of the investigated drug and had at least one efficacy assessment after dosing were included in the full analysis set (FAS). The per-protocol (PP) population was obtained by excluding major protocol violators.</i> Hhv. 2 patienter i degarelix-gruppen (2,4 %) og 5 patienter i goserelin-gruppen (5,2 %) udgik af studiet.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter. For testosterosuppression, som er et objektivi mål, er det dog usandsynligt, at der er bias. Data vedr. sikkerhed blev håndteret af et centralt laboratorie: <i>A global central laboratory (Esoterix CTS) analysed all clinical chemistry, haematology and urine analysis variables for laboratory safety.</i> For livskvalitet kan den manglende blinding påvirke både studiepersonalets og patientens vurdering.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte analyser. Denne er tilgængelig via clinicaltrials.gov og indeholder de nødvendige detaljer.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat



Vurdering af risiko for bias: Ozono, 2018 [25] [NCT01964170]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Fra artiklen: <i>Subjects were randomly allocated into a degarelix or goserelin group using a minimization method of adjusting age, cancer stage, pretreatment, and serum PSA.</i></p> <p>Fra artiklen: <i>No apparent differences between groups were found for age, rate of pretreatment, cancer stage, serum testosterone, or PSA level.</i></p>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Forbehold	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter.
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	<p>Effektmålet kastration blev analyseret for intent-to-treat-populationen, mens sikkerhed blev analyseret for de patienter, der modtog mindst én dosis studiemedicin:</p> <p>Fra artiklen: <i>The FAS (full analysis set) was defined as all subjects who were diagnosed with prostate cancer, received at least one dose of the study drug, and had post-dose data of at least one efficacy variable (either primary or secondary). The C-FAS was defined as subjects who had completed the study until day 364 or had serum testosterone ≥ 0.5 ng/ml during the period from day 28 to day 364. The SAF (safety analysis set) was defined as all subjects who had received the study drug.</i></p> <p>19 patienter (16,2 %) i degarelix-gruppen og 23 patienter (19,7 %) i goserelin-gruppen udgik af studiet.</p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter. For testosteronsuppression, som er et objektivi mål, er det dog usandsynligt, at der er bias. For uønskede hændelser kan den manglende blinding påvirke både studiepersonalets og patientens vurdering.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte analyser. Denne er tilgængelig via clinicaltrials.gov og indeholder de nødvendige detaljer.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat

Vurdering af risiko for bias: CS28, Anderson, 2013 [26] [NCT00831233]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	<p>Randomiseringsprocessen er ikke nærmere beskrevet.</p> <p>Fra artiklen: <i>Baseline characteristics were generally well balanced between groups.</i></p>



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Forbehold	<p>Studiet var open-label, og behandlingen var ublindret for studiepersonale og patienter.</p> <p>To patienter i degarelix-gruppen (6,9 %) påbegyndte ikke den tildelte intervention.</p>
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	<p>Fra artiklen: <i>The full analysis set was defined as all patients who received at least one dose of study drug and had at least one post-dose efficacy assessment. The PP analysis set was defined as patients who were included in the full analysis set who had no major protocol deviations.</i></p> <p>Tre patienter i degarelix-gruppen (10,3 %) og én patient i goserelin-gruppen (7,7 %) gennemførte ikke studiet.</p> <p>Fra artiklen: <i>The trial was stopped early due to the low recruitment rate and this led to a reduced sample size.</i></p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	<p>Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter. For testosteronsuppression, som er et objektivi mål, er det dog usandsynligt, at der er bias. For uønskede hændelser og livskvalitet kan den manglende blinding påvirke både studiepersonalets og patientens vurdering.</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte analyser. Denne er tilgængelig via clinicaltrials.gov og indeholder de nødvendige detaljer.</p>
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat



Vurdering af risiko for bias: CS30, Mason, 2013 [27] [NCT00833248]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Randomiseringsprocessen er ikke nærmere beskrevet. Fra artiklen: The demography of the patients was characteristic of a male population with prostate cancer and there were no clinically significant differences in the baseline variables between treatment groups.
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Forbehold	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindt for studiepersonale og patienter. En patient i goserelin-gruppen (1,5 %) og en patient i degarelix-gruppen (<1 %) påbegyndte ikke den tildelte intervention
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	Fra artiklen: Patients who received at least one dose of the investigational drug and had at least one efficacy assessment were included in the full analysis set (FAS). Syv patienter i goserelin-gruppen (10,9 %) og 16 patienter i degarelix-gruppen (8,9 %) gennemførte ikke studiet i henhold til protokollen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter. For testosteronsuppression, som er et objektivi mål, er det dog usandsynligt, at der er bias. For uønskede hændelser og livskvalitet kan den manglende blinding påvirke både studiepersonalets og patientens vurdering.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte analyser. Denne er tilgængelig via clinicaltrials.gov og indeholder de nødvendige detaljer.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat

Vurdering af risiko for bias: Sun, 2020 [28]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Fra artiklen: <i>Patients were randomised 1:1 to either degarelix or goserelin, stratified by the use of 5-alpha reductase inhibitors in the previous 12 months.</i> Fra artiklen: <i>Central randomization was used to minimise selection bias.</i> Fra artiklen: <i>The two treatment groups were comparable for the baseline and disease characteristics.</i>



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Forbehold	Studiet var open-label, men data vedr. det primære effektmål, serum testosteron-niveau, var blindet for sponsor: <i>Importantly, the data for the objective primary endpoint, i.e. serum testosterone levels, were kept blinded for the sponsor.</i> Under 1 % i goserelin-gruppen og degarelix-gruppen påbegyndte ikke den tildelte intervention.
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	Fra artiklen: <i>The primary (non-inferiority) analysis was performed using both the full analysis set (FAS) and per protocol (PP) analysis set, and both were assessed equally important. The FAS was defined as the data of all patients included in the intention-to-treat (ITT), who received at least one dose of study drug, and had at least one efficacy assessment. The PP analysis set was defined as the patients included in the FAS without any major protocol deviations. Safety was evaluated in the safety analysis set and comprised of patients who received at least one dose of study drug.</i> 26/142 (18,3 %) i goserelin-gruppen og 20/143 (14,0 %) i degarelix-gruppen gennemførte ikke studiet.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter. For testosteronsuppression og PFS, som er objektive mål, er det dog usandsynligt, at der er bias. For uønskede hændelser og livskvalitet kan den manglende blinding påvirke både studiepersonalets og patientens vurdering.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser, som tilsyneladende blev fulgt.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat

Vurdering af risiko for bias: CS21, Klotz, 2008 [29] [NCT00295750]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Fra artiklen: <i>Randomization lists were prepared centrally by the Department of Biometrics, Ferring Pharmaceuticals A/S, using a validated computer program. Randomization was stratified by geographical region and body weight. Sponsor personnel were unaware of the serum testosterone, PSA, LH and FSH results.</i> Fra artiklen: <i>The baseline characteristics and demographics were comparable across the treatment groups</i>



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Forbehold	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindt for studiepersonale og patienter. Under 1 % i degarelix 80 mg-, degarelix 160 mg-, og leuprorelin-gruppen påbegyndte ikke den tildelte intervention.
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	Fra artiklen: <i>Appropriate independent ethics committees and institutional review boards for the participating sites were used throughout the trial. Central laboratories were used to measure all serum hormone (testosterone, LH and FSH) and PSA samples. Serum testosterone levels were determined using a validated liquid chromatography system with tandem mass spectrometry assay. Global Central Laboratories PPD (Wilmington, NC, USA) analysed all clinical chemistry, haematology and urine analysis variables.</i> Fra artiklen: <i>Endpoints were assessed in both the intent-to-treat (ITT) and per protocol (PP) populations.</i> 19,5 % i degarelix 80 mg-gruppen, 20,9 % i degarelix 160 mg-gruppen og 15,7 % leuprorelin-gruppen udgik af studiet.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter. For testosteronsuppression og overlevelse, som er objektive mål, er det dog usandsynligt, at der er bias. For uønskede hændelser og livskvalitet kan den manglende blinding påvirke både studiepersonalets og patientens vurdering.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte analyser. Denne er tilgængelig via clinicaltrials.gov og indeholder de nødvendige detaljer.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat



Vurdering af risiko for bias: PRONOUNCE, Melloni, 2020 [30], Lopes, 2021 [31] [NCT02663908]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Studiet var designet og ledet af en akademisk styregruppe og blev koordineret fra et centralt center.</p> <p>Fra artiklen: <i>Randomization was stratified by baseline age (<75 or ≥75 years) and region (North America or other) in fixed blocks of 4.</i></p> <p>Fra artiklen: <i>The two groups were balanced with respect to baseline characteristics and cardiovascular secondary prevention medications.</i></p>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Forbehold	<p>Studiet var open-label, men blev udført med 'blinded end point adjudication': <i>The nurse administering the study drug, who was unblinded, was kept separate from the study team and had no role in assessing the occurrence of potential cardiovascular events. [...]. A clinical event classification committee was established to provide independent, blinded, adjudication of cardiovascular events throughout the trial. The clinical event classification committee consisted of cardiologists, neurologists, and an oncologist not otherwise involved with recruiting patients in the trial. Adjudicated primary end point data were transferred directly from the committee to an independent data safety monitoring board to keep those data blinded to the sponsor and investigators.</i></p> <p>En patient i degarelix-gruppen (< 1 %) og ingen i leuprorelin-gruppen påbegyndte ikke den tildelte intervention.</p>
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Forbehold	<p>Fra artiklen: <i>Analyses were based on the full analysis set, which included all patients who were randomly assigned and received at least 1 dose of study drug.</i></p> <p>32 patienter i degarelix-gruppen (11,6 %) og 24 patienter i leuprorelin-gruppen (8,9 %) gennemførte ikke studiet.</p> <p>Fra artiklen: <i>The study was terminated prematurely with smaller than the planned number of participants and events.</i></p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	<p>Det er et open-label studie, men det blev forsøgt at minimere den bias, som manglende blinding kan forårsage. For testosteronsuppression og PFS, som er objektive mål, er det usandsynligt, at der er bias.</p> <p>Uønskede hændelser blev vurderet af en uafhængig komité: <i>An independent data safety monitoring board reviewed unblinded patient-level data at regular intervals during the trial.</i></p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte analyser. Denne er tilgængelig via clinicaltrials.gov og indeholder de nødvendige detaljer.</p>
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat



Vurdering af risiko for bias: Sasaki, 2022 [32] [UMIN000015519]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Randomiseringsprocessen er ikke nærmere beskrevet. Fra artiklen: <i>There were no significant differences in the baseline PSA and testosterone levels between the GnRH antagonist and GnRH agonist arms. However, there was a significant difference in the baseline LH levels. No patients had values below castration levels at pretreatment.</i>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Forbehold	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter.
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Forbehold	Der var tilsyneladende ingen af patienterne allokert til de to interventioner, der forlod studiet, men der var få deltagere, og studiet blev stoppet før tid pga. rekrutteringsproblemer: <i>The original goal of the randomized design of the study was not met owing to poor accrual. The final sample size was small, with only 32 patients. However, the prospective monitoring of all patients according to the prespecified protocol improved the robustness of our findings.</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter. For testosteronsuppression, som er et objektivi mål, er det dog usandsynligt, at der er bias. For uønskede hændelser og livskvalitet kan den manglende blinding påvirke både studiepersonalets og patientens vurdering.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser, som tilsyneladende blev fulgt.
Overordnet risiko for bias	Høj	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er høj



Vurdering af risiko for bias: HERO, Shore, 2020 [33] [NCT03085095]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Fra artiklen: <i>Randomization was stratified according to geographic region (North and South America, Europe, and Asia - Pacific region), the presence or absence of metastatic disease, and age (≤ 75 and >75 years). Testosterone values for the primary end-point analysis were measured at a blinded central laboratory.</i></p> <p>Fra protokol: <i>Screening numbers will be assigned to each patient who signs an informed consent form and begins the Screening Period. Study site personnel will access the interactive voice/web recognition system (IWRS) to assign a screening identification number to a potential patient. The site will randomize the patient to treatment by using the IWRS during the patient's Baseline Day 1 visit. The IWRS will assign the patient identification (ID) number. This number will identify the patient for the duration of the study. A study treatment kit number will be available at the site according to the randomization code.</i></p> <p>Fra artiklen: <i>The characteristics of the patients at baseline were well balanced between the treatment groups.</i></p>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Forbehold	<p>Studiet var open-label og blinding var derfor ikke muligt. Dog var der et 'independent data safety monitoring board' koblet til studiet.</p> <p>Af clinicaltrials.gov fremgår det, at $< 1\%$ i både leuprorelin-gruppen og relugolix-gruppen ikke påbegyndte den tildelte intervention.</p>
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	<p>Fra artiklen: <i>The efficacy and safety analyses were conducted in all randomly assigned patients who took at least one dose of trial treatment.</i></p> <p>Af artiklen fremgår det, at $10,3\%$ i leuprorelin-gruppen og $9,5\%$ i relugolix-gruppen udgik af studiet.</p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	<p>Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter. For testosteronsuppression og overlevelse, som er objektive mål, er det dog usandsynligt, at der er bias. For uønskede hændelser og livskvalitet kan den manglende blinding påvirke både studiepersonalets og patientens vurdering.</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte analyser. Denne er tilgængelig via clinicaltrials.gov og indeholder de nødvendige detaljer.</p>
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat



Vurdering af risiko for bias: CS27003, Dearnaley, 2020 [34] [NCT02135445]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Fra artiklen: <i>Patients were randomised in a 3:2 ratio. Patients were randomised sequentially by study centre. No stratification was implemented in the computer-generated randomisation schedule. Unique randomisation numbers were assigned to patients using a centralised interactive voice/ web response system.</i></p> <p>Fra artiklen: <i>Patient demographics and baseline characteristics and EBRT treatment details were similar between treatment groups.</i></p>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Forbehold	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter.
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	<p>Fra artiklen: <i>All patients were included in efficacy and safety analyses.</i></p> <p>To patienter i relugolix-gruppen (3,1 %) og ingen i degarelix-gruppen gennemførte ikke studiet.</p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter. For testosteronsuppression, som er et objektivi mål, er det dog usandsynligt, at der er bias. For uønskede hændelser og livskvalitet kan den manglende blinding påvirke både studiepersonalets og patientens vurdering.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte analyser. Denne er tilgængelig via clinicaltrials.com og indeholder de nødvendige detaljer.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat



Bilag 6: Vurdering af evidensens kvalitet (CINeMA)

Kvaliteten af evidensen for de enkelte interventioner er vurderet ved CINeMA. Herunder fremgår vurderingen for effektmålet testosteronsuppression efter 28 dage.

Vurdering af evidensens kvalitet for effektmålet testosteronsuppression efter 28 dage

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for bias (within study)	Risiko for bias (reporting)	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Goserelin vs. Degarelix	5	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.
Leuprorelin 3,75 mg vs. Goserelin	1	Moderat	Lav	Lav	Moderat	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias. Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for <i>within-study</i> bias og unøjagtighed.
Leuprorelin 3,75 mg vs. Triptorelin	1	Lav	Lav	Lav	Moderat	Moderat	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed og heterogenitet.
Leuprorelin 7,5 mg vs. Triptorelin	1	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕ HØJ	



Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for bias (within study)	Risiko for bias (reporting)	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Leuprorelin 7,5 mg vs. Degarelix	1	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.
Leuprorelin 22,5 mg vs. Degarelix	1	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.
Leuprorelin 22,5 mg vs. Relugolix	1	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.
Degarelix vs. Relugolix	1	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.
Leuprorelin 3,75 mg vs. Leuprorelin 7,5 mg	0	Moderat	Lav	Lav	Moderat	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias. Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for <i>within-study</i> bias og unøjagtighed.
Leuprorelin 3,75 mg vs. Leuprorelin 22,5 mg	0	Moderat	Lav	Lav	Moderat	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias.



Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for bias (within study)	Risiko for bias (reporting)	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
									Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for <i>within-study</i> bias og unøjagtighed.
Leuprorelin 3,75 mg vs. Degarelix	0	Moderat	Lav	Lav	Moderat	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias. Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for <i>within-study</i> bias og unøjagtighed.
Leuprorelin 3,75 mg vs. Relugolix	0	Moderat	Lav	Lav	Moderat	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias. Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for <i>within-study</i> bias og unøjagtighed.
Leuprorelin 7,5 mg vs. Leuprorelin 22,5 mg	0	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.
Leuprorelin 7,5 mg vs. Goserelin	0	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.



Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for bias (within study)	Risiko for bias (reporting)	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Leuprorelin 7,5 mg vs. Relugolix	0	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.
Leuprorelin 22,5 mg vs. Goserelin	0	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.
Leuprorelin 22,5 mg vs. Triptorelin	0	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.
Goserelin vs. Triptorelin	0	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.
Goserelin vs. Relugolix	0	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.
Triptorelin vs. Degarelix	0	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.



Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for bias (within study)	Risiko for bias (reporting)	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Triptorelin vs. Relugolix	0	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study</i> bias hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.



Bilag 7: Supplerende resultater fra netværksmetaanalyse

Tabel 9-3. NMA-resultater – parvise sammenligninger af relativ forskel (relativ risiko) for effektmålet testosteronsuppression efter 28 dage

Intervention	Degarelix	Goserelin	Leuprorelin 22,5 mg	Leuprorelin 3,75 mg	Leuprorelin 7,5 mg	Relugolix	Triptorelin
Degarelix	-	1,00 (0,99; 1,01)	1,00 (0,98; 1,03)	1,14 (0,99; 1,31)	1,00 (0,99; 1,01)	1,00 (0,98; 1,03)	1,08 (1,03; 1,14) (*)
Goserelin	1,00 (0,99; 1,01)	-	1,00 (0,97; 1,03)	1,14 (0,99; 1,31)	1,00 (0,99; 1,01)	1,00 (0,97; 1,03)	1,08 (1,03; 1,14) (*)
Leuprorelin 22,5 mg	1,00 (0,97; 1,03)	1,00 (0,97; 1,03)	-	1,14 (0,99; 1,31)	1,00 (0,97; 1,03)	1,00 (1,00; 1,00)	1,08 (1,02; 1,15) (*)
Leuprorelin 3,75 mg	0,88 (0,77; 1,01)	0,88 (0,77; 1,01)	0,88 (0,76; 1,01)	-	0,88 (0,77; 1,01)	0,88 (0,76; 1,01)	0,95 (0,83; 1,10)
Leuprorelin 7,5 mg	1,00 (0,99; 1,01)	1,00 (0,99; 1,01)	1,00 (0,97; 1,03)	1,14 (0,99; 1,31)	-	1,00 (0,97; 1,03)	1,08 (1,03; 1,14) (*)
Relugolix	1,00 (0,97; 1,03)	1,00 (0,97; 1,03)	1,00 (1,00; 1,01)	1,14 (0,99; 1,31)	1,00 (0,97; 1,03)	-	1,08 (1,02; 1,15) (*)
Triptorelin	0,92 (0,87; 0,97) (*)	0,92 (0,87; 0,97) (*)	0,92 (0,87; 0,98) (*)	1,05 (0,91; 1,21)	0,92 (0,87; 0,97) (*)	0,92 (0,87; 0,98) (*)	-

* Angiver statistisk signifikante forskelle.



Tabel 9-4. NMA-resultater – parvise sammenligninger af absolut forskel (rater) for effektmålet testosteronsuppression efter 28 dage

Intervention	Degarelix (ACR: 100,0 %)	Goserelin (ACR: 99.98 %)	Leuprorelin 22,5 (ACR: 99.94 %)	Leuprorelin 3,75 (ACR: 87.92 %)	Leuprorelin 7,5 (ACR: 100.00 %)	Relugolix (ACR: 99.94 %)	Triptorelin (ACR: 92.22 %)
Degarelix	-	0,02 (-0,87; 0,02)	0,06 (-2,48; 0,06)	12,08 (-0,86; 12,08)	-0,01 (-0,77; 0,00)	0,06 (-2,50; 0,06)	7,78 (2,59; 7,78)
Goserelin	-0,02 (-0,91; 0,00)	-	0,04 (-2,65; 0,06)	12,06 (-0,87; 12,08)	-0,03 (-1,20; 0,00)	0,04 (-2,66; 0,06)	7,76 (2,51; 7,78)
Leuprorelin 22,5 mg	-0,06 (-2,60; 0,00)	-0,04 (-2,73; 0,02)	-	12,02 (-1,12; 12,08)	-0,07 (-2,72; 0,00)	0,00 (-0,50; 0,06)	7,72 (1,98; 7,78)
Leuprorelin 3,75 mg	-12,08 (-23,46; 0,00)	-12,06 (-23,43; 0,02)	-12,02 (-23,58; 0,06)	-	-12,09 (-23,47; 0,00)	-12,02 (-23,58; 0,06)	-4,30 (-15,81; 7,78)
Leuprorelin 7,5 mg	0,00 (-0,76; 0,00)	0,02 (-1,14; 0,02)	0,06 (-2,59; 0,06)	12,08 (-0,86; 12,08)	-	0,06 (-2,60; 0,06)	7,78 (2,65; 7,78)
Relugolix	-0,06 (-2,61; 0,00)	-0,04 (-2,74; 0,02)	0,00 (-0,50; 0,06)	12,02 (-1,12; 12,08)	-0,07 (-2,73; 0,00)	-	7,72 (1,97; 7,78)
Triptorelin	-7,78 (-12,57; -2,73)	-7,76 (-12,61; -2,65)	-7,72 (-13,02; -2,10)	4,30 (-7,78; 12,08)	-7,79 (-12,53; -2,79)	-7,72 (-13,03; -2,09)	-

ACR: *Assumed Comparator Rate*. Der er taget udgangspunkt i medianraten for degarelix-armene og ganget ud på de andre interventioner vha. de estimerede relative rater.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk