

Opsummering af
Medicinrådets
evidensgennemgang
vedrørende lægemidler til
medicinsk kastration ved
prostatakræft

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. 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 inkluderer som udgangspunkt følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang, opsummering, omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

Medicinrådets opsummering (dette dokument) baseres på den senest opdaterede evidensgennemgang. Heri indgår den kliniske rækkefølge af lægemidlerne samt 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 *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde* på [Medicinrådets hjemmeside](#).



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 25. september 2024

Dokumentnummer 200767

Versionsnummer 1.0

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

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



Om opsummeringen

Medicinrådet har udarbejdet en opsummering vedrørende lægemidler til medicinsk kastration ved prostatakræft, som indeholder den kliniske rækkefølge af lægemidlerne og det kliniske sammenligningsgrundlag.

Formålet er at besvare de to kliniske spørgsmål, der indgår i behandlingsvejledningen:

Klinisk spørgsmål 1: *Er der klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne til livslang kastrationsbehandling?*

Klinisk spørgsmål 2: *Er der klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne til tidsbegrænset kastrationsbehandling i forbindelse med strålebehandling med kurativt sigte?*

Opsummeringen er baseret på følgende dokument:

- Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til medicinsk kastration ved prostatakræft, version 1.0.

Dokumentet er tilgængeligt på [Medicinrådets hjemmeside](#).

Om prostatakræft og lægemidler til medicinsk kastration

Prostatakræft er den hyppigste kræftform blandt danske mænd med over 4.000 nye sygdomstilfælde om året. Gennemsnitsalderen ved diagnosen er 71 år.

På diagnosetidspunktet inddeles sygdommen i tre kategorier: lokaliseret, lokalavanceret og metastatisk prostatakræft. De fleste patienter diagnosticeres med lokaliseret prostatakræft, som har en god prognose. Omkring 10-15 % af patienterne debuterer med metastatisk sygdom. 10-års overlevelsen er 75 % ved lokaliseret sygdom, 50 % ved lokalavanceret sygdom og 15 %, når der er metastaser.

Håndtering af lokaliseret og lokalavanceret prostatakræft omfatter aktiv overvågning, strålebehandling af prostata eller kirurgisk fjernelse af prostata. Ved metastatisk sygdom opstartes livslang kastrationsbehandling, som kan kombineres med kemoterapi, *androgen receptor pathway inhibitors* (ARPI) eller lokal strålebehandling, alt efter patientens performance status, komorbiditet og sygdomsbyrde.

Medicinsk kastration

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 (*androgen deprivation therapy* - ADT). 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 eller tidsbegrænset (6 mdr. eller 36 mdr.) ifm. intenderet kurativ strålebehandling.

Tidsbegrænset behandling kan gives til patienter med følgende sygdomsstadier:

- *Lokaliseret intermediær risiko:* Strålebehandling **med eller uden** tillæg af **6-måneders ADT**, med opstart 3 måneder før start på strålebehandling.
- *Lokaliseret højrisiko:* Strålebehandling i kombination med **3-års ADT**, som påbegyndes 3 måneder før start af strålebehandling.
- *Lokalavanceret sygdom:* Strålebehandling i kombination med **3-års ADT**, 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**, som påbegyndes 3 måneder før strålebehandling.

Fagudvalget estimerer, at ca. 8.000 patienter på nuværende tidspunkt 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.

I behandlingsvejledningen indgår to GnRH-antagonister; degarelix og relugolix, og tre GnRH-agonister; goserelin, leuprorelin og triptorelin. De fem lægemidler sammenlignes indbyrdes med henblik på, om de kan ligestilles.



Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Medicinrådet har vurderet, at alle fem lægemidler skal i anbefalingskategorien ”anvend”.

Anvend

Medicinrådet vurderer, at der for de fem lægemidler degarelix, goserelin, leuprorelin, relugolix og triptorelin ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på effekt og sikkerhed. Lægemidlerne er derfor betragtet som klinisk ligestillede i kategorien ”anvend”, jf. Tabel 1, og er dermed mulige førstevalgspræparater som standardbehandling til patientpopulationen i de to kliniske spørgsmål.

Den kliniske rækkefølge af lægemidlerne for de to kliniske spørgsmål beskrives samlet. Efterlevelsesholdningen beskriver den andel af patientpopulationen i de to kliniske spørgsmål, der som minimum bør starte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

Efterlevelsesholdningen er sat til 80 %, da Medicinrådet vurderer, at størstedelen af patienterne vil kunne blive behandlet med 1. valget i lægemiddelrekommandationen, men giver samtidig mulighed for at tage hensyn til patientpræferencer, intolerable bivirkninger og kontraindikationer.

Medicinrådet konkluderer, at både praktiske forhold angående håndtering af lægemidler og økonomi kan have betydning for valg af lægemiddel i den enkelte region. Derfor forbeholder Medicinrådet sig ret til at ændre efterlevelsesholdningen til 50 % på 1. valget og 30 % på 2. valget, hvis leuprorelin bliver 1. valg.

Tabel 1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til medicinsk kastration ved prostatakræft til patienter i livslang og tidsbegrænset kastrationsbehandling

Kategori	Lægemiddel og dosis
Anvend til 80 % af populationen*	Degarelix Opstartsdosis: (støddosis) 2 x 120 mg s.c. (depotinjektion) én gang, herefter 80 mg s.c. hver fjerde uge
	Goserelin 3,6 mg s.c. (implantat) hver 28. dag
	<i>eller</i> 10,8 mg s.c. (implantat) hver tredje måned (12. uge)



Kategori	Lægemiddel og dosis
	Leuprorelin 7,5 mg s.c. hver fjerde uge <i>eller</i> 22,5 mg s.c. hver tredje måned (12. uge) <i>eller</i> 45 mg s.c. hver sjette måned (24. uge)
	Relugolix Opstartsdosis: 360 mg (3 tabletter) første dag, herefter 120 mg (1 tablet) dagligt
	Triptorelin 3,75 mg s.c. eller i.m. hver fjerde uge <i>eller</i> 11,25 mg i.m. hver tredje måned (12. uge) <i>eller</i> 22,5 mg i.m. hver sjette måned (24. uge)

s.c. subkutant; i.m. intramuskulært *Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Baggrund for den kliniske rækkefølge af lægemidler

Medicinrådets vurdering af lægemidler til medicinsk kastration ved prostatakræft er baseret på en samlet vurdering af lægemidlernes effekt og sikkerhed og andre overvejelser om valg mellem lægemidlerne.

Evidensgrundlaget

Der er foretaget en systematisk litteraturgennemgang med afsæt i de kliniske spørgsmål. Medicinrådet har søgt efter primærstudier og systematiske litteraturgennemgange. Evidensgennemgangen inkluderer 15 randomiserede studier og fire systematiske litteraturgennemgange. Resultaterne vedrørende lægemidlernes effekt og sikkerhed baseres på en netværksmetaanalyse for effektmålet testosteronsuppression efter 28 dage og kvalitative sammenligninger for de øvrige effektmål. Desuden er resultater fra systematiske litteraturgennemgange inddraget. Datagrundlaget gav ikke mulighed for at skelne mellem lægemidlernes effekt på hhv. livslang og tidsbegrænset kastrationsbehandling, hvorfor der er foretaget en samlet vurdering for begge kliniske spørgsmål.

Evidensens kvalitet

Usikkerheder ved de enkelte studier og ved netværksmetaanalysen er taget i betragtning i overvejelserne vedrørende den kliniske rækkefølge af lægemidlerne. Medicinrådet



vurderer, at de randomiserede studier er af lav eller moderat kvalitet, og at evidensen af netværksmetaanalysen samlet set er af moderat kvalitet.

Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne

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.

For effektmålet, effektiv testosteronsuppression, blev det vurderet, at der samlet set ikke er væsentlig forskel på den kliniske effekt af lægemidlerne, når der ses på testosteronsuppression efter 28 dage og fastholdelse af testosteronsuppression.

De tilgængelige data er ikke tilstrækkelige til at kunne vise, om der er forskel mellem de enkelte lægemidler, hvad angår effektmålet overlevelse, men der ses en tendens til bedre overlevelse ved behandling med GnRH-antagonister vs. GnRH-agonister.

Evidensen for effektmålet uønskede hændelser er usikker, men generelt er der en relativt høj andel af uønskede hændelser forbundet med alle lægemidlerne, dog primært af mild eller moderat karakter. Der er ikke noget klart mønster ift. forskelle mellem lægemidlerne hverken for den overordnede andel eller andelen af specifikke uønskede hændelser.

Begrænset evidens for effektmålet livskvalitet gør det vanskeligt at konkludere, om der er klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne. Dog tyder den tilgængelige evidens på, at der samlet set ikke er klinisk relevante forskelle i livskvalitet ved behandling med de undersøgte lægemidler.

Det var ikke muligt at sammenligne alle lægemidler ift. effektmålet testosteronnormalisering efter ophør af behandling, men ud fra de tilgængelige data vurderer Medicinrådet, at relugolix hurtigt medfører normalisering af testosteron.

Andre overvejelser

Forsigtighedsregler vedr. brug af lægemidlerne, praktisk håndtering af lægemidlerne, administrationsfrekvens og patientværdier og -præferencer er inddraget i vurderingen af ligestillingen af lægemidlerne, herunder lægemidlernes bivirkningsprofil.

Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Kriterier for 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*). Indledningsvist anvendes derfor kortvarig anti-flare behandling med bicalutamid (1. generations antiandrogen) i forbindelse med livslang ADT. Flare ses ikke ved behandling med GnRH-antagonister.

Udvalgte patienter opstartes med en GnRH-antagonist ved behov for akut medicinsk kastration og kan efter få måneders behandling skiftes til behandling med en GnRH-agonist.

Skift mellem præparater

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

Kirurgisk kastration kan overvejes som alternativ til livslang ADT-behandling.

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.

Monitorering af behandling

Behandlingseffekten vurderes regelmæssigt ved klinisk og biokemisk kontrol. Patienterne monitoreres løbende i henhold til de nationale kliniske retningslinjer, herunder opfølgning ved uønskede hændelser.



Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler i kategorien "anvend" med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode for hver population. Det kliniske sammenligningsgrundlag skal anvendes i forbindelse med Amgros' udbud.

Perioden for sammenligningen er fastlagt til 1-års behandling både for livslang og tidsbegrænset kastrationsbehandling.

For lægemidler, der markedsføres i flere styrker, anvendes den sammenligningsdosis, der fremgår af det kliniske sammenligningsgrundlag for de klinisk ligestillede lægemidler under "anvend", jf. Tabel 2 nedenfor. Her er valgt den sammenligningsdosis, der er forbundet med færrest fremmøder, idet fagudvalget tilstræber længst mulig administrationsfrekvens af hensyn til ressourceforbruget for patienter og klinik.

Tabel 2. Klinisk sammenligningsgrundlag for lægemidler til medicinsk kastration ved prostatakræft kategoriseret under "anvend" til patienter i livslang (klinisk spørgsmål 1) og tidsbegrænset (klinisk spørgsmål 2) kastrationsbehandling

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Mængde
Degarelix	2 x 120 mg s.c. én gang, herefter 80 mg s.c. hver fjerde uge	365 dage (52 uger/12 måneder)	1.200 mg s.c.
Goserelin	10,8 mg s.c. (implantat) hver tredje måned (12. uge)	365 dage (52 uger/12 måneder)	43,2 mg s.c.
Leuprorelin	45 mg s.c. hver sjette måned (24. uge)	365 dage (52 uger/12 måneder)	90 mg s.c.
Relugolix	360 mg (3 tabletter) første dag, herefter 120 mg (1 tablet) dagligt	365 dage (52 uger/12 måneder)	44.040 mg
Triptorelin	22,5 mg i.m. hver sjette måned (24. uge)	365 dage (52 uger/12 måneder)	45 mg i.m.

s.c. subkutant; i.m. intramuskulært



Omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation

Der udarbejdes ikke en omkostningsanalyse. ADT gives i langt de fleste tilfælde i kombination med andre behandlinger, og patienternes besøg og monitorering vil ofte være afhængige af de andre behandlinger. Mindre forskelle i den praktiske håndtering af de enkelte lægemidler medfører ikke, at der sættes mere tid af i klinikken til den enkelte patient, og kravet til monitorering af behandlingseffekten gælder for alle de ligestillede lægemidler.

Medicinrådet er opmærksomt på, at blandingsprocedurerne for leuprorelin kan give anledning til arbejdsmiljømæssige gener for sygeplejerskerne. Medicinrådet vurderer ikke, at en omkostningsanalyse vil give en hensigtsmæssig kvantificering af disse gener, der i høj grad kan variere mellem sygehusafdelinger afhængigt af antal patienter, tilrettelæggelse af arbejdet m.m. Medicinrådet er desuden opmærksomt på fordelene ved en administrationsfrekvens på 6 mdr. frem for en administrationsfrekvens, der kræver hyppigere fremmøde.

Det kliniske sammenligningsgrundlag danner grundlaget for lægemiddelrekommandationen, hvor de ligestillede lægemidler alene rangeres efter lægemiddeludgifterne.

Forventet opdatering af behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen forventes at blive opdateret, når der kommer nye lægemidler på området.



Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. september 2024	Godkendt af Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk