

# Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til medicinsk kastration ved prostatakræft

# Prio



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer for de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

## Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil udarbejde behandlingsvejledningen. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin rangering af lægemidlerne på. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, de lægemidler Medicinrådet vurderer og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i [Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde](#).

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.*

### Dokumentoplysninger

**Godkendelsesdato** 22. februar 2023

**Dokumentnummer** 165255

**Versionsnummer** 1.0

©Medicinrådet, 2023  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 23. februar 2023



# Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse .....	2
Begreber og forkortelser .....	4
<b>1. Baggrund .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Introduktion .....</b>	<b>5</b>
2.1 Prostatakræft .....	5
2.2 Behandling af prostatakræft .....	7
2.2.1 Medicinsk kastration .....	7
2.2.2 Medicinsk kastration som livslang pallierende behandling .....	7
2.2.3 Medicinsk kastration ved kurativt intenderet strålebehandling .....	8
2.2.4 Administration, dosering og behandlingsvarighed .....	8
2.3 Lægemidlerne .....	9
<b>3. Medicinrådets kliniske spørgsmål .....</b>	<b>11</b>
3.1 Kliniske spørgsmål .....	11
3.1.1 Klinisk spørgsmål 1 .....	11
3.1.2 Klinisk spørgsmål 2 .....	12
3.1.3 Klinisk spørgsmål 3 .....	12
3.2 Valg af effektmål .....	13
3.2.1 Effektmål for klinisk spørgsmål 1 (livslang ADT) .....	17
3.2.1.1 Kritiske effektmål for klinisk spørgsmål 1 .....	17
3.2.1.2 Vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 1 .....	18
3.2.2 Effektmål for klinisk spørgsmål 2 (6 måneders ADT) .....	18
3.2.2.1 Kritiske effektmål for spørgsmål 2 .....	18
3.2.2.2 Vigtige effektmål klinisk spørgsmål 2 .....	19
3.2.3 Effektmål for klinisk spørgsmål 3 (3-års ADT) .....	20
3.2.3.1 Kritiske effektmål for klinisk spørgsmål 3 .....	20
3.2.3.2 Vigtige effektmål for spørgsmål 3 .....	20
3.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler .....	21
3.3.1 Kontraindikationer .....	21
3.3.2 Praktisk håndtering af lægemidler .....	21
3.3.3 Patientværdier og -præferencer .....	21
<b>4. Øvrige forhold vedrørende behandlingen .....</b>	<b>22</b>
4.1 Monitorering af effekt .....	22
4.2 Kriterier for opstart, skift og seponering .....	22
4.3 Kirurgisk kastration .....	22
4.4 Tid til opnåelse af kastrationsniveau for p-testosteron .....	22
<b>5. Klinisk sammenligningsgrundlag .....</b>	<b>23</b>



<b>6.</b>	<b>Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....</b>	<b>23</b>
6.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	23
6.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier .....	24
6.3	Udvælgelse af litteratur .....	24
<b>7.</b>	<b>Kvalitetsvurdering .....</b>	<b>25</b>
<b>8.</b>	<b>Databehandling og analyse .....</b>	<b>25</b>
<b>9.</b>	<b>Referencer.....</b>	<b>27</b>
<b>10.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>29</b>
<b>11.</b>	<b>Versionslog.....</b>	<b>31</b>



# Begreber og forkortelser

<b>ADT</b>	Androgen deprivationsterapi = kastrationsbehandling
<b>AE</b>	<i>Adverse events</i> (uønskede hændelser)
<b>ARTA</b>	<i>Androgen receptor targeted agents</i> (abirateron, enzalutamid, apalutamid, darolutamid)
<b>CSPC</b>	Kastrationssensitiv prostatacancer
<b>CHMP</b>	<i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (komite under EMA)
<b>CRPC</b>	Kastrationsresistent prostatacancer
<b>CTCAE</b>	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<b>EAU</b>	<i>European Association of Urology</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>FACT-P</b>	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>
<b>GnRH</b>	<i>Gonadotropin-releasing hormone</i>
<b>GRADE</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>ISUP</b>	<i>International Society of Urological Pathology</i>
<b>ITT</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>i.m.</b>	Intramuskulært
<b>MeSH</b>	<i>Medical Subject Headings</i>
<b>PICO</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PP</b>	<i>Per-protocol</i>
<b>PSA</b>	Prostata specifikt antigen
<b>RCT</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>SMD</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>s.c.</b>	Subkutan
<b>TNM</b>	<i>Tumor Node Metastasis</i>



# 1. Baggrund

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

Baggrunden for Medicinrådets beslutning er:

- Terapiområdet udgør en væsentlig udgiftspost.
- Terapiområdet rummer potentiale for øget ensartethed i behandlingen på tværs af regioner.
- Der har tidligere været en RADS-rekommandation på området, men der er ikke på nuværende tidspunkt en gældende lægemiddelrekommandation.
- Der er offentliggjort væsentlige informationer af betydning for terapiområdet, som ikke er omfattet af den tidligere gældende lægemiddelrekommandation. *European Medicines Agency* (EMA) og Sundhedsstyrelsen fremkom med et varsel i 2014 vedr. praktisk håndtering og risiko for fejlmedicinering af depotinjektion med lægemidlet leuprorelin.
- Der er ikke tidligere udarbejdet en omkostningsanalyse, som kan ligge til grund for en fremtidig lægemiddelrekommandation.
- Sideløbende med nærværende behandlingsvejledning udarbejder Medicinrådet en behandlingsvejledning vedr. lægemidler til metastatisk prostatakræft.

## 2. Introduktion

### 2.1 Prostatakræft

Prostatakræft er den hyppigste kræftform blandt danske mænd [1]. Gennemsnitsalderen ved diagnosen er 71 år. I 2021 blev der i Danmark registreret over 4.000 nye sygdomstilfælde [2], og i dag lever ca. 45.000 mænd på landsplan med prostatakræft [3].

På diagnostidspunktet inddeles patienternes sygdom i tre kategorier: lokaliseret, lokalavanceret og metastatisk prostatakræft.

Ikke-metastatisk prostatakræft grupperes iht. EAU's risikoklassifikation (Tabel 1.1) hvor primærtumors udbredning (T), prostata specifikt antigen (PSA) og *Gleason Score* indgår. Sygdommen kan endvidere klassificeres som lokaliseret eller lokalavanceret, hvor sidstnævnte omfatter T3-T4 tumorer eller tilfælde med N1-sygdom (regionale lymfeknudemetastaser).



**Tabel 1.1. Risikogruppering for lokaliseret og lokalavanceret prostatakraft [4]. PSA: prostata specifikt antigen, ISUP: International Society of Urological Pathology, T: tumor-score.**

Lav risiko	Intermediær risiko	Høj risiko	
PSA <10 og Gleason score <7 (ISUP) grad 1) og cT1c – cT2a	PSA 10-20 eller Gleason score 7 (ISUP grad 2-3) eller cT2b	PSA >20 eller Gleason score >7 ISUP grad 4-5) eller cT2c	Enhver PSA Enhver Gleason score (Enhver ISUP grad) og cT3-4 eller cN1
Lokaliseret		Lokal avanceret	

Metastatisk prostatakraft inddeles i kastrationssensitiv og kastrationsresistent sygdom. Metastatisk kastrationssensitiv prostatakraft (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 4 eller flere knoglemetastaser, hvoraf mindst 1 ligger uden for bækkenet/rygsøjlen. Lavvolumensygdom omfatter alle patienter, som ikke indgår i gruppen med højvolumensygdom.

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

De overordnede indgange og patientforløb er illustreret i figur 2.



**Figur 2. Sygdomsforløb for patienter med metastatisk prostatakraft.**

De fleste patienter diagnosticeres med lokaliseret prostatakraft, som har en god prognose. Omkring 10-15 % af patienterne debuterer med metastatisk sygdom [5]. 10-års overlevelsen er 75 % ved antaget 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 (ADT), som kan kombineres med kemoterapi, *androgen receptor targeted agents* (ARTA) eller lokal strålebehandling, alt efter patientens performance status, komorbiditet og sygdomsbyrde.

### 2.2.1 Medicinsk kastration

Et vigtigt led i behandling af prostatakræft er kastration, som hæmmer kroppens produktion af det mandlige kønshormon testosteron. Dette opnås ved enten kirurgisk kastration eller medicinsk kastration. Medicinsk kastration virker ved at reducere androgen produktionen i testiklerne, men påvirker ikke den resterende androgen produktion i binyrerne eller i selve tumoren. Medicinsk kastration består enten af gentagne depotindsprøjtninger med *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH)-agonister eller GnRH-antagonister eller tabletbehandling med en GnRH-antagonist.

Kastration defineres i dansk kontekst som frit testosteron i blodplasma (p-testosteron) under 1,7 nmol/l (50 ng/dl).

ADT er enten livslang ifm. pallierende behandling (afsnit 4.2.1) eller tidsbegrænset ifm. intenderet kurativ strålebehandling (afsnit 4.2.2). Fagudvalget estimerer, at ca. 8000 patienter aktuelt er i ADT. Endvidere vurderer fagudvalget, at 1500 patienter årligt påbegynder livslang ADT, og ca. 500 patienter påbegynder tidsbegrænset ADT, hvoraf ca. 10-15 % er 6-måneders behandling [2].

### 2.2.2 Medicinsk kastration som livslang pallierende behandling

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

Ved opstart af GnRH-agonister forekommer en initial stigning i p-testosteron (*flare*), hvilket kan fremme tumorvækst midlertidigt. Indledningsvist anvendes derfor kortvarig anti-flare behandling med bicalutamid (1. generations antiandrogen) (5,10). Flare ses ikke ved behandling med GnRH-antagonister [7,8].

Udvalgte patienter opstartes med GnRH-antagonisten degarelix ved behov for akut medicinsk kastration, f.eks. patienter med medullært tværsnit, smerter eller afløbshindring i urinvejene. Efter få måneders behandling med degarelix skiftes patienten typisk til behandling med en GnRH-agonist. Patientgruppen, der får kortvarig antagonistbehandling i den indledende fase, vil ikke blive omfattet af behandlingsvejledningen.

Bivirkningerne til ADT er næsten identiske uanset metode eller præparat. Libido og potens ophører hos næsten alle, og livskvaliteten påvirkes negativt [9–11]. Hedeture forekommer hos 50-60 % af patienterne og kan forsøges behandlet medicinsk [7]. Andre





hyppige bivirkninger er træthed (fatigue), nedsat muskelmasse, øget fedtmasse, nedsat knoglemasse, knoglesmerter og højere risiko for knoglebrud [9–11]. ADT kan have kardielle bivirkninger og kan medføre risiko for en lang række komplikationer, herunder metabolisk syndrom. Lokal reaktion på injektionsstedet (*injection site reaction*) er en hyppig bivirkning for GnRH-antagonister (> 10%) [12], men er mindre hyppigt forekommende for GnRH-agonister [8].

### 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 medicinsk kastrationsbehandling. Efter behandlingens ophør reetableres testosteronproduktionen som oftest, men ikke altid. Tiden til reetablering af testosteronniveauet benævnes *Time To Testosterone Recovery* og har betydning for patienternes livskvalitet.

### 2.2.4 Administration, dosering og behandlingsvarighed

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

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

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

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

Ofte vælges et depot, der giver et langt interval til næste injektion, 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 [13]:

- *Lokaliseret Intermediær risiko:* Patienter med et PSA-niveau på 10-20 ng/ml, eller Gleason Score 7 eller cT2b-sygdom kan tilbydes strålebehandling **med eller uden** tillæg af **6 måneders medicinsk kastrationsbehandling**, 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 tilbydes strålebehandling i kombination med **3 års medicinsk kastrationsbehandling**, 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 medicinsk kastrationsbehandling**, som påbegyndes 3 måneder før strålebehandling.
- Ved N1-sygdom med maksimalt 2 lymfeknuder mindre end 2 cm kan ekstern strålebehandling til prostata og lymfeknudeområder i bækkenet tilbydes, hvis patienten i øvrigt opfylder samme krav som ved N0-sygdom. Strålebehandling



tilbydes i kombination med **3-års medicinsk kastrationsbehandling**, som påbegyndes 3 måneder før strålebehandling.

## 2.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af **Tabel 2.1**. Der indgår to GnRH-antagonister, degarelix og relugolix, og tre GnRH-agonister, leuprorelin, goserelin og triptorelin. Alle lægemidler med undtagelse af relugolix har indikationerne:

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

Relugolix har indikationen fremskreden (*advanced*) hormonfølsom prostatakraft.

GnRH-agonisten leuprorelin er i Danmark markedsført i lav-dosis, mellem-dosis og højdosis formuleringer med indikation til behandling af prostatakraft. I dansk klinisk praksis anvendes næsten udelukkende højdosisbehandling, og lavdosis og mellemdosis behandling er derfor ikke omfattet af denne behandlingsvejledning.



Tabel 2.1 Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen. Indikationerne er hentet fra lægemidlernes produktresuméer.

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

\*Decapeptyl Depot markedsføres kun i styrken 3,75 mg (1-måned depot)



## 3. Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population) af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.

### 3.1 Kliniske spørgsmål

Medicinsk kastrationsbehandling kan gives livslangt (palliativt sigte) eller tidsbegrænset 6 måneder eller 3 år som supplement til ekstern strålebehandling med kurativt sigte. Derfor har fagudvalget stillet tre kliniske spørgsmål. Ved livslang behandling undersøges (klinisk spørgsmål 1), om der er indbyrdes klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, hvor målet med behandlingen er at lindre og udsætte tiden til sygdomsudvikling og død. Ved tidsbegrænset behandling undersøges (klinisk spørgsmål 2 og 3), om der ved henholdsvis 6-måneders og 3-års behandling er klinisk betydende forskelle mellem samme lægemidler ved de tilfælde, hvor der er et helbredende 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 antagonist

Degarelix

Relugolix

##### GnRH agonist

Goserelin

Leuprorelin

Triptorelin

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af afsnit 2.3.



#### *Subgruppeanalyse*

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

#### **Komparator**

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

#### **Effektmål**

Se afsnit 3.2.

### **3.1.2 Klinisk spørgsmål 2**

*Er der klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne til 6-måneders tidsbegrænset kastrationsbehandling i forbindelse med strålebehandling med kurativt sigte?*

#### **Population**

Patienter med prostatakræft, der er kandidater til 6-måneders tidsbegrænset medicinsk kastration i forbindelse med strålebehandling, hvor behandlingen har kurativt sigte.

#### **Interventioner**

##### GnRH antagonister

Degarelix

Relugolix

##### GnRH agonist

Goserelin

Leuprorelin

Triptorelin

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af afsnit 2.3.

#### *Subgruppeanalyse*

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

#### **Komparator**

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

#### **Effektmål**

Se afsnit 3.2.

### **3.1.3 Klinisk spørgsmål 3**

*Er der klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne til 3-års tidsbegrænset kastrationsbehandling i forbindelse med strålebehandling med kurativt sigte?*



### **Population**

Patienter med prostatakræft, der er kandidater til - års tidsbegrænset medicinsk kastration i forbindelse med strålebehandling, hvor behandlingen har kurativt sigte.

### **Interventioner**

#### GnRH antagonist

Degarelix  
Relugolix

#### GnRH agonist

Goserelin  
Leuprorelin  
Triptorelin

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af afsnit 3.3.

#### *Subgruppeanalyse*

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

### **Komparator**

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

### **Effektmål**

Se afsnit 3.2.

## **3.2 Valg af effektmål**

Medicinrådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 3.1, 3.2 og 3.3.



**Table 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 (OS)	Kritisk	Median OS	4 måneder
		OS-rate ved 36 måneder	5 %-point
Livskvalitet	Kritisk	Andel med forbedret FACT-P score ( $\geq 10$ -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 $\geq 12$ 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.



**Table 3.2. Effectmål for klinisk spørgsmål 2 (tidsbegrænset 6-måneders ADT).**

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

Effectmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse	Kritisk	Median OS OS-rate ved 10 år	8 måneder 3 %-point
Effektiv testosteronsuppression	Kritisk	Andel med reduceret p-testosteron til kastratniveau efter 28 dage	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 ved 12 måneder	5 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Andel med forbedret FACT-P score ( $\geq 10$ -points reduktion fra baseline) ved minimum 6 og 12 måneder	10 %-point

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





**Table 3.3. Effektmål for klinisk spørgsmål 3 (tidsbegrænset 3-års 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	6 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 $\geq 12$ 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	
Normalisering af testosteron	Vigtig	Andel med normaliseret testosteron ved 12 måneder	5 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Andel med forbedret FACT-P score ( $\geq 10$ -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 lægemidler for at belyse størrelsesordenen af effekten, og hvorvidt denne er klinisk relevant.



### 3.2.1 Effektmål for klinisk spørgsmål 1 (livslang ADT)

#### 3.2.1.1 Kritiske effektmål for klinisk spørgsmål 1

##### Samlet overlevelse (OS)

Det er afgørende for patienterne, om behandlingen forlænger deres liv, og fagudvalget vurderer derfor, at OS er et kritisk effektmål. For OS anvendes median OS og OS-rate til at vurdere den absolutte effekt, hvor median OS vurderes at være det mest relevante effektmål.

Fagudvalget vurderer, at en forskel i den mediane OS på 4 måneder og en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der er i live efter 36 måneder, er klinisk relevant på baggrund af et publiceret systematisk review, der angiver en samlet overlevelse på 62,5 % efter 3-års medicinsk kastrationsbehandling hos patienter med metastatisk kastrationssensitiv sygdom [14].

##### Livskvalitet

Fagvalget betragter livskvalitet som et kritisk effektmål, idet livslang medicinsk kastrationsbehandling ved prostatakræft er livsforlængende og ikke-kurativ.

Livskvalitet ønskes målt ved FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*), som er et valideret spørgeskema, der bruges i vurdering af den helbredsrelaterede livskvalitet hos mænd med prostatakræft [15]. En høj samlet score på en skala fra 0-156 point indikerer høj livskvalitet. Effektmålet ønskes opgjort som forskellen i andelen af patienter, der oplever  $\geq 10$ -points reduktion fra baseline baseret på Basch et al. 2013 [16]. Data for livskvalitet bør være opgjort ved baseline og minimum 12 måneder efter. Den mindste klinisk relevante forskel er sat til 10 %-point for patienter i livslang medicinsk kastrationsbehandling. Data med længst mulig opfølgningstid vil blive anvendt. Hvis der ikke foreligger data på FACT-P, vil fagudvalget i stedet se på andre data for livskvalitet. Fagudvalget vil i det tilfælde vurdere data for livskvalitet narrativt.

##### Effektiv testosteronsuppression

Testosteronsuppression er et mål for effekt af kastration, og ifølge CHMP et acceptabelt surrogat-ende punkt for behandlingseffekten [17]. Effektiv testosteronsuppression kan beskrives som et lægemiddels evne til at sænke testosteronniveauet til kastrationsniveau. I den kliniske hverdag er det afgørende at vurdere og monitorere testosteronsuppression, da patienter skiftes til et andet præparat eller tilbydes kirurgisk kastration, hvis kastrationsniveauet ikke nås. Af samme årsag anser fagudvalget effektiv testosteronsuppression som et kritisk effektmål.

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som forskellen i andel patienter, der opnår reduceret p-testosteron til kastrationsniveau efter 28 dage (4 uger) samt forskel i den kumulative sandsynlighed for vedvarende kastrationsniveau efter længst mulig opfølgning, men minimum efter 12-måneders behandling. Da det er et afgørende mål for behandlingen, at patienterne opnår medicinsk kastration, fastsætter fagudvalget den mindste klinisk relevante forskel snævert til 3 %-point.



### 3.2.1.2 Vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 1

#### Uønskede hændelser (AE'er) grad 3-4

Alvorlige uønskede hændelser grad 3-4, defineret ved *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), anses af fagudvalget som en vigtig parameter at vurdere hos patienter i livslang kastrationsbehandling, idet uønskede hændelser har betydning for patientens livskvalitet og efterlevelse af behandling.

Fagudvalget ønsker en sammenligning mellem interventionen og komparator af andelen af patienter, der får grad 3-4 uønskede hændelser (AE'er). Den mindste klinisk relevante forskel er sat til 10 %-point.

#### Uønskede hændelser

Fagudvalget finder, at det samlede omfang af uønskede hændelser er vigtig at vurdere for patienter i livslang medicinsk kastrationsbehandling.

Fagudvalget ønsker effektmålet belyst ved at gennemgå data fra produktresuméer og litteratur kvalitativt for at vurdere, om der er klinisk relevante forskelle, hvad angår alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af de uønskede hændelser, og hvorvidt de er årsag til behandlingsophør eller behandlingsskift. Følgende emner vil få særligt fokus: kardiovaskulære hændelser, depression, diabetes, frakturer og reaktioner på injektionsstedet.

### 3.2.2 Effektmål for klinisk spørgsmål 2 (6 måneders ADT)

#### 3.2.2.1 Kritiske effektmål for spørgsmål 2

##### Død

Se beskrivelse og rationale for samme effektmål under afsnittet '*kritiske effektmål for klinisk spørgsmål 1*'.

Da tidsbegrænset behandling som udgangspunkt er tænkt som kurativt, og patienterne forventes at have en lang restlevetid, sættes mindste klinisk relevante forskel snævert til 3 %-point efter 10 år. Den mindste klinisk relevante forskel for den mediane OS sættes til 8 måneder, da der forventes en betydelig usikkerhed på dette mål, som følge af at komorbiditet og øvrige behandling kan påvirke effektmålet under den lange opfølgning.

##### Effektiv testosteronsuppression

Se beskrivelse og rationale for samme effektmål under afsnittet '*kritiske effektmål for klinisk spørgsmål 1*'. Da behandling kun er af 6-måneders varighed, opgøres effektmålet alene som forskellen i andel patienter, der opnår reduceret p-testosteron til kastrationsniveau efter 28 dage (4 uger).



### 3.2.2.2 Vigtige effektmål klinisk spørgsmål 2

#### Uønskede hændelser (AE'er) grad 3-4

Se beskrivelse og rationale for samme effektmål under afsnittet '*vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 1*'.

Da kastrationsbehandling gives som tidsbegrænset adjuverende behandling til stråleterapi til disse patienter, og behandlingen som helhed har et helbredende sigte, skal graden af accept af bivirkninger vurderes i forhold til udbyttet af behandling.

#### Uønskede hændelser

Fagudvalget finder, at det samlede omfang af uønskede hændelser er vigtig at vurdere for patienter i tidsbegrænset medicinsk kastrationsbehandling.

Fagudvalget ønsker effektmålet belyst ved at gennemgå data fra produktresuméer og litteratur kvalitativt for at vurdere, om der er klinisk relevante forskelle, hvad angår alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af de uønskede hændelser, og hvorvidt de er årsag til behandlingsophør eller behandlingsskift.

#### Normalisering af testosteron (vigtigt effektmål)

Efter ophør af medicinsk kastrationsbehandling forventes testosteronproduktionen at reetableres og bivirkninger relateret til lavt testosteronniveau at aftage. Fagudvalget finder, at effektmålet er vigtigt for vurderingen. I litteraturen er beskrevet, hvordan normaliseringen af testosteron observeres fra uger op til et par år efter endt behandling [18].

Effektmålet ønskes opgjort som andel patienter, der opnår normalisering af testosteronniveau målt med minimum 12 måneder efter lægemiddeldepotets ophør og med længst mulig opfølgningstid, alternativt som median antal måneder til normalisering af p-testosteron. En forskel på 5 %-point for andel af patienter, der opnår normalisering af testosteronniveau, vurderes af fagudvalget som den mindste klinisk relevante forskel.

#### Livskvalitet

Da behandling gives som tidsbegrænset adjuverende behandling til stråleterapi, skal vurdering af livskvalitetens vurderes i forhold til den forventede kurative effekt. Fagudvalget betragter derfor livskvalitet som et vigtigt effektmål for patienter i tidsbegrænset medicinsk kastrationsbehandling med helbredende sigte.

Bivirkninger til behandlingen er ofte afgørende for, hvilken livskvalitet patienterne har, og det er derfor centralt for vægtningen af dette effektmål, at hovedparten af bivirkningerne forventes at ophøre inden for en acceptabel tid efter endt behandling.

Fagudvalget ønsker livskvalitet målt ved FACT-P og som beskrevet for det samme effektmål under klinisk spørgsmål 1. Fagudvalget ønsker, at data for livskvalitet opgøres ved baseline samt 6 måneder efter opstart af medicinsk ADT og 6 måneder efter depotets ophør (dvs. 12 måneder efter opstart). Hvis der forefindes data for livskvalitet opgjort ved kortere eller længere opfølgningstid, vil fagudvalget anvende dette grundlag som supplerede information enten kvalitativt eller kvantitativt.



### 3.2.3 Effektmål for klinisk spørgsmål 3 (3 års ADT)

#### 3.2.3.1 Kritiske effektmål for klinisk spørgsmål 3

##### Død

Se beskrivelse og rationale for samme effektmål under afsnittet '*kritiske effektmål for klinisk spørgsmål 1*'.

Da tidsbegrænset behandling som udgangspunkt er tænkt som kurativt, og da patienterne forventes at have en lang restlevetid, sættes mindste klinisk relevante forskel snævert til 3 %-point efter 10 år. Den mindste klinisk relevante forskel for den mediane OS sættes til 6 måneder.

##### Effektiv testosteronsuppression

Se beskrivelse og rationale for samme effektmål under afsnittet '*kritiske effektmål for klinisk spørgsmål 1*'.

#### 3.2.3.2 Vigtige effektmål for spørgsmål 3

##### Uønskede hændelser (AE'er) grad 3-4

Se beskrivelse og rationale for samme effektmål under afsnittet '*vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 2*'.

##### Uønskede hændelser

Se beskrivelse og rationale for samme effektmål under afsnittet '*vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 2*'.

##### Normalisering af testosteron (vigtigt effektmål)

Se beskrivelse og rationale for samme effektmål under afsnittet '*vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 2*'.

For patienter i 3-års medicinsk kastrationsbehandling ønskes effektmålet opgjort som andel patienter, der opnår normalisering af testosteronniveau målt minimum 12 måneder efter lægemiddeldepotets ophør og med længst mulig opfølgningstid, alternativt som median antal måneder til normalisering af p-testosteron. En forskel på 5 %-point for andel af patienter, der opnår normalisering af testosteronniveau, vurderes af fagudvalget som den mindste klinisk relevante forskel.

##### Livskvalitet

Se beskrivelse og rationale for samme effektmål under afsnittet '*vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 2*'.



### 3.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som, Medicinrådet vurderer, har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil tage i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

#### 3.3.1 Kontraindikationer

Medicinrådet vil gennemgå produktresuméerne for GnRH-agonister og -antagonister for at vurdere, om der er kliniske forskelle ift. kontraindikationer og forsigtighedsregler, som bør beskrives med det formål at vurdere, hvilke eventuelle implikationer der kan være for valg af lægemiddel.

#### 3.3.2 Praktisk håndtering af lægemidler

EMA og Sundhedsstyrelsen fremkom med et varsel i 2014 vedr. praktisk håndtering og risiko for fejlmedicinering af depotinjektion med lægemidlet leuprorelin [19].

Medicinrådet vil afdække forskelle i håndtering af lægemidlerne og belyse, om eventuelle forskelle i praktiske forhold kan påvirke den kliniske rangering mellem lægemidlerne. Lægemidlnes rekonstituering, administration og krav til opbevaring er forskellig og kan influere på lægemiddelvalget. Særligt håndtering af lægemidlerne af medicinsk personale kan have betydning for forberedelse og udførelse af behandling. Manglende overholdelse af instruktion kan medføre virkningsløs medicinering eller overmedicinering.

Medicinrådet søger ikke efter litteratur, der beskriver eventuelle forskelle i praktisk håndtering af lægemidler, men vil inddrage kliniske erfaringer, produktresuméer og gennemgå offentliggjorte informationer fra EMA, Sundhedsstyrelsen og andre relevante myndigheder.

#### 3.3.3 Patientværdier og -præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer for behandling i behandlingsvejledningens kliniske rækkefølge af lægemidler.

Medicinrådet søger ikke efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for terapiområdet. Medicinrådet vurderer, at evidensen for patientværdier og præferencer indenfor dette behandlingsområde er sparsom. Medicinrådet inddrager i stedet viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget.



## 4. Øvrige forhold vedrørende behandlingen

### 4.1 Monitorering af effekt

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen, hvor det er klinisk relevant, beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

### 4.2 Kriterier for opstart, skift og seponering

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift og seponering for de udvalgte lægemidler. Medicinrådet vil inddrage data fra den identificerede litteratur og fagudvalgets kliniske erfaringer.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

### 4.3 Kirurgisk kastration

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive, hvilke kliniske og præferencemæssige forskelle der er mellem kirurgisk og medicinsk kastration.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

### 4.4 Tid til opnåelse af kastrationsniveau for p-testosteron

Medicinrådet vil belyse, om der er forskel i tid mellem ADT-lægemidlernes evne til at opnå kastrationsniveau ved behandlingsstart, og se på, om der er data, som kan belyse en eventuel klinisk betydning af dette.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

### 4.5 Graden af testosteron suppression

Regulatorisk er definitionen af kastration sat til p-testosteron  $\leq 50$  ng/dl, men i studier med medicinsk kastration er testosteronniveauet ofte  $< 20$  ng/dl [20]. Medicinrådet ønsker informationer, der kan belyse, om testosteron-koncentrationer under 50 ng/dl har betydning for effekten af behandlingen.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.



## 5. Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinerådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der evt. bliver ligestillede i behandlingsvejledningen.

## 6. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Medicinerådet vil søge efter litteratur i henhold til *Metodehåndbog for Medicinerådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som kan findes på Medicinerådets hjemmeside: [metodehaandbog-for-terapiomraader\\_adlegacy.pdf \(medicinraadet.dk\)](https://www.medicinraadet.dk/metodehaandbog-for-terapiomraader-adlegacy.pdf). Det er de kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICO), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

### 6.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Medicinerådet vil foretage en systematisk søgning efter retningslinjer. Litteratursøgningen vil være en iterativ proces, hvor Medicinerådet først afsøger området efter eksisterende retningslinjer, dernæst systematiske reviews (som regel metaanalyser af randomiserede, kontrollerede studier (RCTs)) og efterfølgende primærlitteratur.

Medicinerådet søger efter kliniske retningslinjer på engelske og nordiske sprog følgende steder:

- National Guidelines Clearinghouse
- Guidelines International Network
- NICE
- Cochrane Library HTA.

Hvis Medicinerådet finder en eller flere kliniske retningslinjer, som ud fra Medicinerådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 7), indeholder de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, vil Medicinerådet benytte denne/disse. Søgningen efter relevante kliniske retningslinjer er afgrænset til inklusion af litteratur fem år tilbage (fra den 01.03.2018 og frem).





## 6.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Medicinerådet vil søge efter oversigts- og primærartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	
Primærartikler		X	X	X

Medicinerådet inkluderer stoffernes generiske navne degarelix, goserelin, leuprorelin og triptorelin i søgningen sammen med deres handelsnavne: Firmagon, Zoladex, Eligard, Leuprorelin Sandoz, Leuprorelinacetat Abacus Medicine, Decapeptyl Depot og, Pamorelin . Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH), inkluderer Medicinerådet disse i søgningen, ligesom Medicinerådet tager højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

Hvis Medicinerådet finder en eller flere metaanalyser, som ud fra Medicinerådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 7), indeholder brugbare, opdaterede effektestimater eller de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, benytter Medicinerådet denne/disse.

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data, jf. Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data<sup>1</sup>. Medicinerådet kan overveje at inddrage disse data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og data kan styrke evidensgrundlaget markant.

## 6.3 Udvælgelse af litteratur

Medicinerådet vil screene artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r).

Medicinerådet vil inkludere følgende publikationstyper, der afrapporterer data i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål:

- Systematisk udførte meta-analyser
- Randomiserede kontrollerede studier.

<sup>1</sup> For yderligere detaljer se [Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



Medicinrådet vil ekskludere følgende publikationstyper ved litteraturgennemgangen:

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

To personer vil uafhængigt af hinanden screene de fundne kliniske retningslinjer og vurdere, om de er relevante for besvarelsen af de(t) kliniske spørgsmål.

To personer vil uafhængigt af hinanden og på titel- og abstractniveau screene de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Uenighed om inklusion vil blive afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl vil artiklen blive læst i sin helhed. To personer vil uafhængigt af hinanden gennemlæse de udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurdere, hvorvidt de skal inkluderes. Er der uoverensstemmelser, vil disse blive drøftet med en tredje part.

Medicinrådet vil redegøre for udvælgelsen af litteratur med PRISMA-flowdiagrammer og angive en årsag for hver artikel, som bliver ekskluderet på fuldtekstniveau.

## 7. Kvalitetsvurdering

To personer vil uafhængigt af hinanden vurdere de udvalgte kliniske retningslinjers kvalitet vha. AGREE II. Tilsvarende vil to personer uafhængigt af hinanden vurdere kvaliteten af de systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR og udarbejde en vurdering af risk of bias for alle inkluderede studier ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool 2.0. Herefter vil de sammen lave en endelig vurdering af risk of bias ved konsensus.

Medicinrådet vil anvende GRADE til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført parvise metaanalyser, og CINEMA til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført netværksmetaanalyser.

Hvis Medicinrådet anvender effektestimater fra eksisterende metaanalyser eller kliniske retningslinjer i resultatgennemgangen, vil vurderingen af evidensens kvalitet blive baseret på den eksisterende vurdering under forudsætning af, at denne er tilstrækkelig.

## 8. Databehandling og analyse

To personer vil ekstrahere data uafhængigt af hinanden. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinrådet udarbejde en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan Medicinrådet syntetisere data indirekte (eventuelt i form af netværksmetaanalyser).



Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), vil data blive syntetiseret narrativt. Databehandling og analyse i Medicinrådets behandlingsvejledninger er beskrevet mere detaljeret på Medicinrådets hjemmeside under [Metoder](#).



## 9. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark - Cancerregisteret 2019. [internet]. 2021 [citeret 17. januar 2023]. Tilgængelig fra: [https://sundhedsdatastyrelsen.dk/-/media/sds/filer/find-tal-og-analyser/sygdomme-og-behandlinger/kraeft/kraeft\\_nye\\_tilfaelde\\_aarsrapporter/kraefttilfaelde-2019.pdf](https://sundhedsdatastyrelsen.dk/-/media/sds/filer/find-tal-og-analyser/sygdomme-og-behandlinger/kraeft/kraeft_nye_tilfaelde_aarsrapporter/kraefttilfaelde-2019.pdf)
2. DaProCa Dansk Prostata Cancer Database. Årsrapport 2021 [internet]. [citeret 17. januar 2023]. Tilgængelig fra: [www.rkkp.dk](http://www.rkkp.dk)
3. NORDCAN. The association of Nordic Cancer Registries. Danmark Prostatacancer. [internet]. 2022 [citeret 17. januar 2023]. Tilgængelig fra: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/92/dk/countries/208/prostata-240-danmark-208.pdf>
4. DaProCa. Klinisk Retningslinjer Klassifikation og stadieinddeling af prostatacancer. Marts 2019 [internet]. [citeret 17. januar 2023]. Tilgængelig fra: [www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)
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. Prostatakræft. Lægehåndbogen. Sundhed.dk Opdateret 21.06.2022. [citeret 17. januar 2023]; Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mandlige-koensorganer/tilstande-og-sygdomme/prostata/prostatakraeft/>
7. Prostatacancer, medicinsk behandling. Vejledning. Herlev og Gentofte Hospital. 2022.
8. Lee R, Smith MR. Initial systemic therapy for advanced, recurrence and metastatic (castration-sensitive) prostate cancer. I UpToDate; 2022 [citeret 17. november 2022]. Tilgængelig fra: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
9. Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. Cancer. 2009;115(11):2388–99.
10. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins SA, Tannock I, et al. Prostate cancer. Lancet. 2016;387(10013):70–82.
11. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, D'Amico A v, Kantoff PW, Keating NL, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. Eur Urol. 2015;67(5):825–36.



12. Pro.medicin.dk. Leuprorelin "Sandoz" - information til sundhedsfaglige - Medicin.dk. I 2022 [citeret 17. januar 2023]. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/6427>
13. DaProCa. Kliniske retningslinjer. Behandling af hormonsensitiv prostatacancer. Version 3.0. 2022 [citeret 17. januar 2023]; Tilgængelig fra: <https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/daproca/behandling-af-hormonsensitiv-prostatacancer/>
14. Napoli G, Arcangeli S, Fionda B, Munoz F, Tebano U, Durante E, et al. A Systematic Review and a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials' Control Groups in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). Bd. 24, Current Oncology Reports. Springer; 2022. s. 1633–44.
15. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta K. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. Adult Urology. 1997;4295(97).
16. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: Patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(12):1193–9.
17. CHMP. Produktresumé Orgovyx. [internet]. 2022 [citeret 4. januar 2023]. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_da.pdf)
18. Tunn UW, Canepa G, Kochanowsky A, Kienle E. Testosterone recovery in the off-treatment time in prostate cancer patients undergoing intermittent androgen deprivation therapy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2012;15(3):296–302.
19. Astellas Pharma Europe. Brev til sundhedspersonale. Eligard (leuprorelinacetat depotinjektion) 21. november 2014.
20. Produktresumé. Camcevi. [citeret 17. november 2022]; Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/camcevi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/camcevi-epar-product-information_en.pdf)



# 10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Per Kongsted <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
<i>Udpegning i gang</i>	Region Nordjylland
Jimmi Søndergaard <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Simon Buus <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
<i>Deltager ikke med en speciallæge i urologi</i>	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Mads Hvid Aaberg Poulsen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Udpegning i gang</i>	Region Sjælland
<i>Deltager ikke med en speciallæge i urologi</i>	Region Sjælland
Katharina Perell <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Rasmus Bisbjerg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Stine Trolle Poulsen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi



## Sammensætning af fagudvalg

Grzegorz Lukasz Fojecki <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Urologisk Selskab
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Leif Otterstrøm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Ole Jensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 21-23, 3. sal.  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



# 11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	22. februar 2023	Godkendt af Medicinrådet