



Endokrin behandling

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

10. december 2018 DaProCa

Administrativ godkendelse

14. december 2018 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. september 2019

INDEKSERING

Prostata cancer, endokrin behandling,
intervention)

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
2. Introduktion	5
3. Grundlag	5
4. Referencer	9
5. Metode	11
6. Monitoreringsplan.....	12
7. Bilag	13

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. anbefalinger (Quick guide)

1. Undlad endokrin behandling til patienter med lokaliseret ikke metastatisk prostatacancer (A)

Populationsbaserede studier og randomiserede undersøgelser har ikke kunnet vise overlevelsesgevinster eller forlænget progressionsfri overlevelse ved tidlig endokrin behandling hverken kastrationsbaseret eller med antiandrogen hos patienter med klinisk lokaliseret prostatacancer

2. Endokrin behandling anbefales til patienter med lokal avanceret ikke metastatisk prostatacancer (A)

Tidlig kastrationsbaseret behandling hos patienter med lokalavanceret ikke metastatisk prostatacancer medfører signifikant længere metastasefri overlevelse og en reduktion i risiko for død af prostatacancer. Randomiserede undersøgelser af tidlig versus sen behandling med antiandrogen har hos patienter med klinisk lokalavanceret sygdom påvist længere cancerspecifik overlevelse, samt forlænget tid til progression ved tidlig behandling med antiandrogen, uden behandlingen havde effekt på den samlede overlevelse.

3. Endokrin behandling kan anbefales til patienter med lymfeknude positiv ikke metastatisk prostatacancer (B)

Endokrin behandling umiddelbart sammenlignet med endokrin behandling ved radiologisk eller klinisk progression er vist at udsætte tid til progression, forlænge såvel overall som cancerspecifik overlevelse. Da faktorer som antal positive lymfeknuder, PSA og PSA kinetik har betydning for risikoen for progression bør endokrin behandling først iværksættes, når disse faktorer er medinddraget. Antiandrogen giver, sammenlignet med kastrations-baseret behandling, kortere overlevelse, kortere tid til progression, men kan anvendes som et alternativ.

4. Endokrin behandling anbefales til patienter med metastatisk prostatacancer (A)

Umiddelbar endokrin behandling er pallierende og forlænger tid til yderligere progression. Der er ikke betydende forskelle mellem kirurgisk eller medicinsk kastration. Maksimering af den endokrine blokade med et antiandrogen anbefales ikke som standard. Antiandrogen giver sammenlignet med kastrationsbaseret behandling kortere overlevelse, kortere tid til progression, men kan anvendes som et alternativ.

5. Kombineret standard kastrationsbaseret og 2. generation endokrin behandling kan anvendes til patienter med nydiagnosticeret metastatisk prostatacancer (A)

To randomiserede studier har undersøgt standard kastrationsbaseret terapi overfor kastration og abirateron, i alt godt 3000 patienter. I en kombineret analyse fandt man signifikant effekt på overall survival og andre end-points. Senere netværksmetaanalyse antyder, at der vil være en overlevelses gevinst ved kastration og abirateron sammenlignet med kastration og kemoterapi. Se afsnit om tidlig kemoterapi.

6. 2. generation endokrin behandling anbefales til patienter med progression af kastrationsresistent ikke metastatisk prostatacancer (M0CRPC) (A)

Anvendelse af 2. generations antiandrogener enzalutamid eller apalutamid hos patienter med kastrationsresistent ikke metastatisk prostatacancer er undersøgt i randomiserede studier. Begge studier fandt signifikant forlænget metastasefri overlevelse, og effekt på andre end-points. Studierne er ikke modnet for overall survival; men en poollet analyse har vist en signifikant overlevelsesevinst.

7. 2. generation endokrin behandling anbefales til patienter med progression af kastrations resistent metastatisk prostatacancer (M+CRPC) (A)

Effekten af henholdsvis enzalutamid og abirateron hos patienter med metastaser og progression under primær kastrationsbehandling, det vil sige med testosteron i kastratniveau, er undersøgt i 2 randomiserede studier. Begge demonstrerede en signifikant længere overall overlevelse. Effekten kunne påvise i alle undergrupper afhængigt af baseline karakteristika.

8. 2. generation endokrin behandling anbefales til patienter med progression af kastrations resistent metastatisk prostatacancer (M+CRPC) efter kemoterapi (A)

Abirateron eller enzalutamid versus placebo er undersøgt i 2 randomiserede studier hos patienter i progression efter kemoterapi. Begge studier påviste signifikant længere overlevelse ved kombinationsbehandling, kastration + henholdsvis abirateron eller enzalutamid. Samtidig fandt man effekt på sekundære end-points som progressionsfri overlevelse, tid til biokemisk progression og PSA respons.

2. Introduktion

Denne retningslinje omhandler endokrin behandling af patienter med prostatacancer. Retningslinjen er underinddelt afhængigt af tumorbyrde, idet forskellige behandlingsprincipper kan eller skal anvendes afhængigt af en konkret vurdering af patienten, dennes komorbiditet og tumorbyrden. Primær behandling vil altid være enten et antiandrogen, typisk bicalutamid eller kastrationsbaseret behandling. Efterfølgende behandlinger vil afhænge af den/de tidligere behandling/er samt sygdomsbyrde. I det følgende anvendes 2. generation endokrin behandling som en samlet betegnelse for behandling med ny introducerede lægemidler som abirateron, apalutamid eller enzalutamid iværksat efter svigt af kastrationsbaseret behandling.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Udviklingen af nye endokrine behandlinger og ændringer i indikationerne for endokrin behandling forudsætter en løbende opdatering af klinisk retningslinier. Der henvises i øvrigt til EAU Prostate Cancer Guidelines, afsnit 6.1.

Patientgruppe

Mænd med prostatacancer, hvor endokrin behandling påtænkes iværksat.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende urologer og onkologer samt andre sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

- 1. Undlad endokrin behandling til patienter med lokaliseret ikke metastatisk prostatacancer (A)**
- 2. Endokrin behandling anbefales til patienter med lokal avanceret ikke metastatisk prostatacancer (A)**
- 3. Endokrin behandling kan anbefales til patienter med lymfeknude positiv ikke metastatisk prostatacancer (B)**
- 4. Endokrin behandling anbefales til patienter med metastatisk prostatacancer (A)**

5. **Kombineret standard kastrationsbaseret og 2. generation endokrin behandling kan anvendes til patienter med nydiagnosticeret metastatisk prostatacancer (A)**
6. **2. generation endokrin behandling anbefales til patienter med progression af kastrationsresistent ikke metastatisk prostatacancer (M0CRPC) (A)**
7. **2. generation endokrin behandling anbefales til patienter med progression af kastrations resistent metastatisk prostatacancer (M+CRPC) (A)**
8. **2. generation endokrin behandling anbefales til patienter med progression af kastrations resistent metastatisk prostatacancer (M1CRPC) efter kemoterapi (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturen, der danner grundlaget for ovenstående anbefalinger er gennemgået under de enkelte punkter. Der henvises i øvrigt til EAU Prostate Cancer Guideline 2018, afsnit 6 (1).

Lokaliseret ikke metastatisk prostatacancer

Randomiserede undersøgelser har ikke kunnet vise overlevelsesgevinster eller forlænget progressionsfri overlevelse ved tidlig endokrin behandling (antiandrogen) hos patienter med klinisk lokaliseret prostatacancer (2). Langtids opfølgning fra den skandinaviske SPCG-6 studiet påviste dog en gevinst i overall survival hos patienter med lokaliseret prostatacancer og r(1)øj PSA > 28 ng/ml, hvilket svarede til 25% percentilen i det pågældende studie (3). Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser af umiddelbar kastrations-baseret behandling sammenlignet observation og mulig sen behandling hos patienter med klinisk lokaliseret prostatacancer; men to store ikke-randomiserede observationelle studier (4,5) viste, at der er ingen eller meget lille gevinst hos gruppen af høj-risiko lokaliseret sygdom ved tidlig kastrations-baseret behandling. Med forbehold for de svagheder, der er forbundet med register-baserede undersøgelser, kan tidlig kastrations-baseret behandling hos patienter med lokaliseret ikke metastatisk sygdom ikke anbefales som standard.

Lokal avanceret ikke metastatisk prostatacancer

Randomiserede studier, der har testet konceptet tidlig versus sen behandling med henholdsvis antiandrogener eller kastrationsbaseret behandling, er blevet publiceret (2,3,6,7). Ved tidlig kastrationsbaseret behandling hos patienter med lokalavanceret ikke metastatisk prostatacancer fandt man sammenlignet med sen behandling - ved symptomatisk progression - en signifikant længere metastasefri overlevelse og en reduktion i risiko for død af prostatacancer (6). Studiet kan kritiseres på grund af opfølgning, og en del patienter, der siden døde af prostatacancer er ikke endokrint manipulerede. Et randomiseret studie fra Schweiz (7) fandt at knap 1/2 delen af patienter randomiseret til sen behandling undgik endokrin manipulation uden påviselig forskel på overlevelse overall men med en tendens til ringere cancer specifik overlevelse. EORTC30891 studiet (8) randomiserede alle kliniske stadier (T₀-T₄) M₀, overvejende N₀ til enten umiddelbar eller sen kastrationsbaseret behandling, de fandt en overlevelses gevinst ved umiddelbar behandling på bekostning af en større risiko for cardio-vaskulær morbiditet og mortalitet. Randomiserede undersøgelser (EPC studierne) af tidlig versus sen behandling med antiandrogener har hos patienter med klinisk lokalavanceret sygdom påvist længere cancerspecifikoverlevelse, samt forlænget tid til progression ved tidlig behandling med antiandrogener uden behandlingen havde effekt på overall overlevelse (2,3). Der kunne ikke påvises forskelle i overlevelse mellem kastration eller behandling med antiandrogener hos patienter med lokalavanceret ikke

metastatisk sygdom, men bivirkninger og livskvalitet ved behandling med antiandrogener kan tale til fordel for denne behandling (9).

Lymfeknude positiv ikke metastatisk prostatacancer

Positive lymfeknuder enten påvist ved billeddiagnostik eller i forbindelse med kirurgi forekommer specielt hos patienter med høj-risiko karakteristika (10). Endokrin behandling (orkiektomi eller medicinsk kastration) umiddelbart sammenlignet med endokrin behandling ved radiologisk eller klinisk progression er vist at udsætte tid til progression, forlænge såvel overall som cancerspecifik overlevelse (11). EORTC30846 studiet (12) fandt derimod ingen forskel i hverken overall eller cancerspecifik overlevelse. Forskellene mellem studierne kan muligvis forklares ved, at primær tumor i Messing studiet er fjernet, mens der ikke er foretaget kurativ behandling i EORTC studiet. Da faktorer som antal positive lymfeknuder, præ-operative PSA (13) og PSA kinetik (8) har betydning for risikoen for progression bør endokrin behandling hos patienter med påviste positive lymfeknuder først iværksættes, når disse faktorer er medinddraget i overvejelserne.

Metastatisk prostatacancer

Endokrin behandling til patienter med metastatisk prostatacancer er veletableret og har været anvendt i flere årtier, en enkelt randomiseret undersøgelse har vist, at umiddelbar endokrin behandling er pallierende, samt forlænger tid til yderligere progression (6). Der er ikke klinisk betydende forskelle mellem kirurgisk eller medicinsk kastration (14). Det har været diskuteret om maksimering af den endokrin blokade med tillæg af et antiandrogen ville bedre prognosen sammenlignet med kastration alene, 2 metaanalyser har ikke kunnet påvise klinisk betydende forskelle til fordel for kombinationsbehandlingen, hvorfor dette ikke anbefales som standard (15,16). Antiandrogener giver sammenlignet med kastrationsbaseret behandling kortere overlevelse, kortere tid til progression (17), men kan hos den velinformerede patient - specielt yngre patienter med ønske om bevaret seksuel funktion - anvendes som et alternativ. Hos patienter med lav metastase byrde, kan observation til symptomatisk progression anses for en mulighed, idet tidlig endokrin behandling ikke forlænger overlevelsen; men reducerer risiko for progression og sygdomsrelaterede komplikationer (18).

Nydiagnosticeret metastatisk prostatacancer

To randomiserede studier, hhv LATITUDE (19) og STAMPEDE (20) har begge undersøgt standard kastrationsbaseret terapi overfor standard kastrationsbaseret terapi i kombination med abirateron. Studierne inkluderede på lidt forskellige kriterier i alt godt 3000 patienter med nydiagnosticeret metastatisk prostatacancer. I en kombineret analyse (21) fandt man signifikant effekt på overall survival, HR 0,62. og samtidig signifikant effekt på andre end-points som progressionsfri overlevelse, tid til klinisk/radiografisk progression mm. Andelen af patienter, der ophørte på grund af behandlingsrelateret toxicitet var høj i STAMPEDE. Primær behandling af patienter med nydiagnosticeret hormonsensitiv prostatacancer er fortsat en kombination af LHRH og kemoterapi, der kan tåle denne behandling (22). Senere netværksmetaanalyse antyder, at der vil være en overlevelses gevinst ved abirateron sammenlignet med kemoterapi (23). I Danmark anbefales kombination af primær kastrationsbaseret kombineret med docetaxel.

Progression af kastrationsresistent ikke metastatisk prostatacancer (M0CRPC)

Anvendelse af 2. generations antiandrogener enten enzalutamid, PROSPER studiet (24) eller apalutamid SPARTAN studiet (25) hos patienter med kastrationsresistent ikke metastatisk prostatacancer er undersøgt i 2 stort set identiske randomiserede studier. Begge studier inkluderede patienter i kastrationsbaseret behandling med biokemisk progression, PSA doblingstider < 10 mdr. uden påviselig metastatisk sygdom ved standard evaluering. Begge studier fandt signifikant forlænget meta-stasefri overlevelse, HR 0,28-0,29, og samtidig

effekt på andre end-points. Studierne er ikke modnet for overall survival; men en poollet analyse har vist en signifikant overlevelsesgevinst (26).

Progression af kastrations resistent metastatisk prostatacancer (M+CRPC)

Effekten af henholdsvis enzalutamid, PREVAIL (27) og abirateron, COU-AA-302 (28) hos patienter med metastaser og progression efter primær kastrationsbehandling er undersøgt i 2 randomiserede studier. Prevail studiet demonstrerede en signifikant længere overall overlevelse, HR 0,71 og tid til radiografisk progression HR 0,19 i den aktive arm. Samtidig forlænget tid til anden behandling, biokemisk progression med mere. CoU-AA-302 sammenlignede abirateron med placebo i et lignende design. Abirateron behandlingen forlængede overall survival 34,7 mod 30,3 mdr., HR 0,81. Effekten kunne påvise i alle undergrupper afhængigt af baseline karakteristika.

Progression af kastrations resistent metastatisk prostatacancer (M1CRPC) efter kemoterapi

Abirateron hos patienter i progression efter kemoterapi er undersøgt i et randomiseret studie (29). Studiet omfattede knapt 1200 patienter og påviste signifikant længere overlevelse 14,8 mdr. versus 10,9 mdr, HR 0,65 til fordel for abirateron. Samtidig fandt man effekt på sekundære end-points som progressionsfri overlevelse, tid til biokemisk progression og PSA respons. Der fandtes ikke overraskende en overhyppighed af behandlingsrelaterede bivirkninger i den aktive arm. Analogt med dette studie viste AFFIRM studiet (30), der randomiserede den samme patient kategori til hhv. enzalutamid eller placebo en signifikant forlænget overlevelse til fordel for den aktive arm, 18,4 mod 13,6 mdr. HR 0,63. Igen med signifikante forbedringer på alle sekundære end-points.

Patientværdier og – præferencer

På individuelt niveau skal iværksættelse af endokrin behandling af patienter med prostatacancer indeholde en afvejning af den forventede effekt af behandlingen sammenholdt med risikoen for bivirkninger til den givne behandling. Specielt skal der tages hensyn til behandlingens effekt på livskvalitet.

Rationale

Prostatacancerens vækst er afhængig af stimulation med androgener, og den primære behandling af prostatacancer er derfor i en lang række kliniske situationer hormonal manipulation. Under kastrationsbaseret behandling vil prostatacancer i mange tilfælde udvikle sig på en måde, der gør, at den fortsat vil kunne progredierte trods effektiv kastration (kastrationsresistent sygdom eller CRPC), ny udviklede endokrine behandlingsprincipper muliggør yderligere endokrin behandling trods udvikling af CRPC

Bemærkninger og overvejelser

Standard endokrinbehandling kan varetages på alle urologiske afdelinger, anvendelse af 2. generation endokrin behandling bør foregå på urologiske afdelinger med speciel interesse for denne behandling og så vidt muligt med registrering i DAPROCA databasen og i kliniske studier.

4. Referencer

- (1) EAU. Prostate Cancer Guidelines. 2018; Available at: http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_1.
- (2) Iversen P, McLeod DG, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP, et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int* 2010 Apr;105(8):1074-1081.
- (3) Thomsen FB, Brasso K, Christensen IJ, Johansson JE, Angelsen A, Tammela TL, et al. Survival benefit of early androgen receptor inhibitor therapy in locally advanced prostate cancer: long-term follow-up of the SPCG-6 study. *Eur J Cancer* 2015 Jul;51(10):1283-1292.
- (4) Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA* 2008 Jul 9;300(2):173-181.
- (5) Wong YN, Freedland SJ, Egleston B, Vapiwala N, Uzzo R, Armstrong K. The role of primary androgen deprivation therapy in localized prostate cancer. *Eur Urol* 2009 Oct;56(4):609-616.
- (6) Kirk D. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol* 1997 Feb;79(2):235-246.
- (7) Studer UE, Hauri D, Hanselmann S, Chollet D, Leisinger HJ, Gasser T, et al. Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. *J Clin Oncol* 2004 Oct 15;22(20):4109-4118.
- (8) Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006 Apr 20;24(12):1868-1876.
- (9) Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000 Nov;164(5):1579-1582.
- (10) Briganti A, Karnes JR, Da Pozzo LF, Cozzarini C, Gallina A, Suardi N, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):261-270.
- (11) Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006 Jun;7(6):472-479.

- (12) Schroder FH, Kurth KH, Fossa SD, Hoekstra W, Karthaus PP, De Prijck L, et al. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):14-22.
- (13) Schiavina R, Bianchi L, Borghesi M, Briganti A, Brunocilla E, Carini M, et al. Predicting survival in node-positive prostate cancer after open, laparoscopic or robotic radical prostatectomy: A competing risk analysis of a multi-institutional database. *Int J Urol* 2016 Dec;23(12):1000-1008.
- (14) Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schroder FH, Sternberg CN, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012 Jan;61(1):11-25.
- (15) PCTCG. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000 Apr 29;355(9214):1491-1498.
- (16) Collette L, Studer UE, Schroder FH, Denis LJ, Sylvester RJ. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. *Prostate* 2001 Jun 15;48(1):29-39.
- (17) Kunath F, Grobe HR, Rucker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jun 30;(6):CD009266. doi(6):CD009266.
- (18) Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003506. doi(1):CD003506.
- (19) Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017 Jul 27;377(4):352-360.
- (20) James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017 Jul 27;377(4):338-351.
- (21) Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017 Oct;84:88-101.
- (22) Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016 Feb;17(2):243-256.
- (23) Vale CL, Fisher DJ, White IR, Carpenter JR, Burdett S, Clarke NW, et al. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naive prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Ann Oncol* 2018 May 1;29(5):1249-1257.
- (24) Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018 Jun 28;378(26):2465-2474.

- (25) Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018 Apr 12;378(15):1408-1418.
- (26) Bhindi B, Karnes RJ. Novel Nonsteroidal Antiandrogens and Overall Survival in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018 Oct;74(4):534-535.
- (27) Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014 Jul 31;371(5):424-433.
- (28) Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015 Feb;16(2):152-160.
- (29) de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 May 26;364(21):1995-2005.
- (30) Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012 Sep 27;367(13):1187-1197.

5. Metode

Litteratursøgning

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2018, afsnit 2: Methods og 6: Treatment.

Litteraturgennemgang

Nærværende guidelines er baseret på EAUs gennemgang af litteraturen som ligger til grund for ovenstående anbefalinger (http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_1). EAU anvender en modificeret udgave af Oxford 2009 og har for nuværende ikke præsenteret Levels of Evidence for kapitel 6 som vi har adapteret til denne retningslinje (<http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#2>). EAU er kontaktet mhp. deling af deres litteraturgennemgang og vi forventer at kunne præsentere Level of Evidens for de inkluderede studier ved næste opdatering

Formulering af anbefalinger

DaProCa lægger sine retningslinier op ad EAU guidelines, baseret på en overvejende overensstemmelse mellem danske forhold og de europæiske anbefalinger, dog således, at der er taget højde for eventuelle forskelle begrundet i nationale forhold med overgangen til en nationalt koordineret retningslinje for alle cancersygdomme i 2018, har en arbejdsgruppe under DaProCa udarbejdet denne retningslinje med afsæt i Retningslinjeseekretariatets vejledninger og metoder.

Interessentinvolvering

Retningslinjerne er udarbejdet uden involvering af 3. part.

Høring og godkendelse

Retningslinierne gennemgås, diskuteres og godkendes i DaProCa inden publikation

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Øget anvendelse af nyudviklede antiandrogener vil i en periode kunne medføre en stigning i udgifterne til medicinsk behandling af prostatacancer. Hvor stor denne udgift vil blive er vanskeligt at vurdere, da det vil afhænge af fordelingen mellem de forskellige behandlinger og prisen på medicinen, som må forventes løbende at falde i takt med at konkurrerende præparater markedsføres.

Behov for yderligere forskning

Den aktuelle viden om sekvenserne i behandlingerne er fortsat mangelfuld, og i takt med at den viden fremkommer, må det antages, at der vil kunne udvikles klarere behandlingsalgoritmer.

Forfattere

På vegne af DAPROCA

- Urolog. Overlæge, ph d, professor Klaus Brasso, Copenhagen Prostate Cancer Center, Urologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Urolog. Overlæge, Niels Harving, Urologisk afdeling, Aalborg Universitets Sygehus.
- Urolog. Afdelingslæge, ph d, Mads Hvid Poulsen, Urologisk afdeling, Odense Universitets Hospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, ph d Henriette Lindberg, Onkologisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, ph d Lise Bentzen, Onkologisk afdeling, Aarhus Kommunehospital/Skejby Sygehus.
- Klinisk onkolog. Overlæge, ph d Steinbjørn Hansen, Onkologisk afdeling, Odense Universitets Sygehus.
- Klinisk onkolog. Overlæge, ph d Peter Meidahl Petersen, Onkologisk afdeling, Rigshospitalet. Klinisk onkolog.
- Overlæge, Mette Moe Kempel, Onkologisk afdeling, Aalborg Universitets Hospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Anne Juel Christensen, Onkologisk afdeling, Næstved Sygehus.
- Urolog. Overlæge, dr.med. ph.d., lærestolsprofessor Michael Borre, Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital.
- Urolog. Overlæge, Henrik Jakobsen, Urologisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Urolog. Overlæge, Helle Hvarness, Palliationsenheden, Herlev og Gentofte Hospital.
- Nuclear mediciner og klinisk fysiolog. Overlæge, ph d, professor Lars Jelstrup Petersen, Klinisk fysiologisk og nuclear medicinsk afdeling, Aalborg Universitets Hospital. Ingen interessekonflikter.
- Radiolog. Overlæge, ph d, klinisk lektor Ole Graumann, Radiologisk afdeling, Odense Universitets Hospital. Ingen interessekonflikter.
- Epidemiolog. Ph d Søren Friis, Kræftens Bekæmpelse. Ingen interessekonflikter.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Skabelon v. 8.2

Der er i DAPROCA databasen indført indikatorer med henblik på monitorering af forbrug og behandlingssekvenser

Plan for audit og feedback

Retningslinien revideres årligt i DAPROCA regi.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Der henvises til EAU Prostate Cancer Guideline version 2018, afsnit 1 ([EAU guidelines Introduktion](#)), 6.1 ([EAU guidelines Metode](#)) og 6.3 ([EAU guidelines Behandling](#))