



# Endokrin behandling

## Version 1.2

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

30. november 2020 DaProCa

#### **Administrativ godkendelse**

15. marts 2021 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 1. september 2021

### **INDEKSERING**

Prostata cancer, endokrin behandling, intervention

## Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
2. Introduktion .....	3
3. Grundlag .....	4
4. Referencer .....	8
5. Metode .....	11
6. Monitorering .....	13
7. Bilag .....	13
8. Om denne kliniske retningslinje.....	14

# Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.1 (2019)

<b>Ændring</b> <i>(afsnittet i retningslinjen – angiv specifikt hvilket afsnit det omhandler hvis der er flere afsnit under kapitel 3 (grundlag) i retningslinjen)</i>	<b>Beskrivelse</b> <i>(beskrivelse af ændringer logges (kort), så det er tydeligt, hvilke ændringer der er foretaget og hvorfor)</i>	<b>Implikationer</b> <i>(Såfremt ændringerne medfører nye bemærkninger og overvejelser, f.eks. i forhold til implementering anføres dette i retningslinjen)</i>
<b>Anbefalinger</b>	Behandling med 2 generations antiandrogener anbefales til patienter med MOCRPC og PSA doblingstid < 10 mdr.	

## 1. Anbefalinger (Quick guide)

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. **Patienter med ikke metastatisk CRPC (M0 CRPC) med PSA doblingstid < 10 mdr. bør tilbydes behandling med et andengenerations antiandrogen med henblik på at forlænge levetid (A)**
7. **2. generation endokrin behandling anbefales til patienter med progression af kastrations resistent metastatisk prostatacancer (mCRPC) (A)**
8. **2. generation endokrin behandling anbefales til patienter med progression af kastrations resistent metastatisk prostatacancer (mCRPC) efter kemoterapi (A)**

## 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 og patientens performancestatus. I det følgende anvendes 2. generation endokrin behandling som en samlet betegnelse for behandling med abirateron, apalutamid eller enzalutamid.

### 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 retningslinjer. Der henvises i øvrigt til EAU Prostate Cancer Guidelines 2019, afsnit 6.1.4.

### 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. **Patienter med ikke metastatisk CRPC (M0 CRPC) med PSA doblingstid < 10 mdr. bør tilbydes behandling med et andengenerations antiandrogen med henblik på at forlænge levetid (A)**
7. **2. generation endokrin behandling anbefales til patienter med progression af kastrations resistent metastatisk prostatacancer (mCRPC) (A)**
8. **2. generation endokrin behandling anbefales til patienter med progression af kastrations resistent metastatisk prostatacancer (mCRPC) 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 2019, 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)[1b]. Langtids opfølgning fra den skandinaviske SPCG-6 studiet påviste dog en gevinst i overall survival hos patienter med lokaliseret prostatacancer og PSA > 28 ng/ml, hvilket svarede til 25% percentilen i det pågældende studie (3)[1b]. Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser af umiddelbar kastrationsbaseret behandling sammenlignet med observation og sen behandling af patienter med klinisk lokaliseret prostatacancer. To store ikke-randomiserede observationelle studier (4,5)[2b] viste dog, at der er ingen eller meget lille gevinst hos patienter med høj-risiko lokaliseret sygdom ved tidlig kastrationsbaseret behandling. Med forbehold for de svagheder, der er forbundet med register-baserede undersøgelser, kan tidlig kastrationsbaseret behandling hos patienter med lokaliseret ikke metastatisk sygdom ikke anbefales som standard.

*Lokal avanceret ikke metastatisk prostatacancer*

Randomiserede studier har testet tidlig versus sen behandling med henholdsvis antiandrogener eller kastrationsbaseret behandling. (2,3,6,7)[1b]. Ved tidlig kastrationsbaseret behandling hos patienter med lokalavanceret ikke metastatisk prostatacancer fandt man, sammenlignet med behandling ved symptomatisk progression, -en signifikant længere metastasefri overlevelse og en reduktion i risiko for død af prostatacancer i et studie(6)[1b]. Studiet kan kritiseres på grund af ikke fuldstændig opfølgning og en del patienter, der siden døde af prostatacancer, blev ikke endokrint behandlede. Et randomiseret studie (7)[1b] fandt, at knap halvdelen af patienter randomiseret til sen behandling undgik endokrin manipulation uden forskel på den samlede overlevelse men med en tendens til ringere cancerspecifik overlevelse. EORTC30891 studiet (8)[1b] randomiserede alle kliniske stadier ( $T_0$ - $T_4$ )  $M_0$ , overvejende  $N_0$  til enten umiddelbar eller sen kastrationsbaseret behandling. De fandt en overlevelses gevinst ved umiddelbar behandling på bekostning af en større risiko for kardio-vaskulær morbiditet og mortalitet. Randomiserede undersøgelser af tidlig versus sen behandling med antiandrogener har hos patienter med klinisk lokalavanceret sygdom påvist længere cancerspecifik overlevelse, samt forlænget tid til progression ved tidlig behandling med antiandrogener uden behandlingen havde effekt på overall overlevelse (2,3)[1b]. 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 taler til fordel for denne behandling (9).

*Lymfeknude positiv ikke metastatisk prostatacancer*

Tidlig endokrin behandling sammenlignet med endokrin behandling ved radiologisk eller klinisk progression er vist at udsætte tid til progression og forlænge såvel overall som cancerspecifik overlevelse. Antiandrogener giver, sammenlignet med kastrations-baseret behandling, kortere overlevelse samt kortere tid til progression, men kan anvendes som et alternativ hos velinformede patienter. Positive lymfeknuder, enten påvist ved billeddiagnostik eller i forbindelse med kirurgi, forekommer specielt hos patienter med høj-risiko karakteristika (10). Messing fandt at endokrin behandling (orkiectomi eller medicinsk kastration) umiddelbart sammenlignet med endokrin behandling ved radiologisk eller klinisk progression udsætter tid til progression samt forlænger såvel overall som cancerspecifik overlevelse (11). EORTC30846 studiet (12)[1b] 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 EORTC30846. Da faktorer som antal positive lymfeknuder, præ-operative PSA (13)[2c] og PSA kinetik (8)[1b] 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)[1b]. 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. To metaanalyser har ikke kunnet påvise klinisk betydende forskelle til fordel for kombinationsbehandlingen, hvorfor dette ikke anbefales som standard (15,16)[1a]. Antiandrogener giver sammenlignet med kastrationsbaseret behandling kortere overlevelse samt kortere tid til progression (17)[1a], men kan hos den velinformede patient - specielt yngre

patienter med ønske om bevaret seksuel funktion - anvendes som et alternativ. Hos patienter med lav metastasebyrde, er observation til symptomatisk progression 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)[1b] og STAMPEDE (20)[1b] har undersøgt standard kastrationsbaseret terapi overfor standard og abirateron. Studierne inkluderede godt 3000 patienter med nydiagnosticeret metastatisk prostatacancer. I en kombineret analyse (21) fandt man signifikant effekt på samlet overlevelse, HR 0,62. og samtidig effekt på andre end-points som progressionsfri overlevelse, tid til klinisk/radiografisk progression mm.

Senere studier har undersøgt to stort set identiske præparater, henholdsvis enzalutamid (ARCHES) og apalutamid (TITAN) i den samme patientpopulation (22,23)[1b]. Disse studier har begge vist, at kombinationen af LHRH og enten enzalutamid eller apalutamid giver en signifikant effekt ved kombinationsbehandlingen sammenlignet med LHRH alene. I begge studier fandtes dertil signifikante forbedringer på parametre som tid til biokemisk/klinisk progression/yderligere behandling.

Ovennævnte studierne er ikke umiddelbart sammenlignelige, men en netværksmetaanalyse antyder, at der vil være en overlevelses gevinst ved abirateron sammenlignet med kemoterapi (24)[1a].

Samlet set, inklusiv en økonomisk vurdering, er primær behandling af patienter med nydiagnosticeret metastatisk hormonsensitiv prostatacancer indtil videre en kombination af LHRH og kemoterapi hos patienter, der kan tåle denne behandling (25)[1a]. Dette vil formentligt ændre sig da prisen for den supplerende endokrine behandling må forventes at falde med flere konkurrerende behandlingstilbud.

#### *Progression af kastrationsresistent ikke metastatisk prostatacancer (m0CRPC)*

Anvendelse af 2. generations antiandrogener enten enzalutamid, PROSPER studiet (26)[1b] eller apalutamid SPARTAN studiet (27)[1b] hos patienter med m0CRPCer undersøgt i to stort set identiske 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 metastasefri overlevelse, HR 0,28-0,29, og samtidig effekt på andre end-points og samlet tydede resultaterne på, at der vil være en overlevelsesgevinst (28). Studierne er med længere observationstid modnet for overall survival og for såvel enzalutamid som apalutamid er der nu påvist signifikant længere overlevelse i den aktivt behandlede arm, median 56 versus 67 mdr. (HR 0,73) og 60 versus 74 mdr. (HR 0,78) (29,30). Dertil er et analogt studie med darolutamid, et andet biokemisk meget forskelligt anden generations antiandrogen, publiceret, der fandtes lignende længere tid til metastatisk sygdom og samtidig en reduktion i risiko for død, HR 0,71 (31).

#### *Progression af kastrations resistent metastatisk prostatacancer (mCRPC)*

Effekten af henholdsvis enzalutamid, PREVAIL (32)[1b] og abirateron, COU-AA-302 (33)[1b] hos patienter med metastaser og progression efter primær kastrationsbehandling er undersøgt i de to ovennævnte randomiserede studier. Prevail studiet demonstrerede en signifikant længere samlet overlevelse, HR 0,71 og tid til radiografisk progression HR 0,19 i den aktive arm. Desuden fandt man forlænget tid til anden behandling, samt til 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 påvises 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 (34)[1b]. 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 (35)[1b], der randomiserede den samme patientkategori til hhv. enzalutamid eller placebo, en signifikant forlænget overlevelse til fordel for den aktive arm (18,4 mod 13,6 mdr. HR 0,63), 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 kunne udvikle sig på en måde, der gør, at den fortsat vil kunne progredierte trods kastration (kastrationsresistent sygdom eller CRPC). Nye behandlingsprincipper muliggør yderligere endokrin behandling trods udvikling af CRPC.

#### Bemærkninger og overvejelser

Standard endokrinbehandling kan varetages på alle urologiske og onkologiske afdelinger. Anvendelse af 2. generation endokrin behandling bør foregå på urologiske eller onkologiske afdelinger med speciel interesse for denne behandling og med registrering i DAPROCA databasen og i kliniske studier.

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. Bl.a. økonomi og placering af præparater behandles løbende i Medicinrådet.



## 4. Referencer

- (1) EAU. Prostate Cancer Guidelines. 2018; Available at: [http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6\\_1](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) Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP et al. Arches: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *JCO* 2019;37:2974-86
- (23) Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al. Apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer. *NEJM* 2019;38:13-24
- (24) 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.

- (25) 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-naïve prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Ann Oncol* 2018 May 1;29(5):1249-1257.
- (26) 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.
- (27) 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.
- (28) Bhindi B, Karnes RJ. Novel Nonsteroidal Antiandrogens and Overall Survival in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018 Oct;74(4):534-535.
- (29) Sternberg C, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *NEJM* 2020;382:2197-206
- (30) Small EJ, Saad F, Chowdury S et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer *Ann Oncol* 2019;30:1813-20. d
- (31) Fizazi K, Shore N, Tammela TL. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM* 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671
- (32) 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.
- (33) Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve 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.
- (34) 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.
- (35) 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 2020, 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](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

Retningslinierne er udarbejdet uden involvering af 3. part.

### Høring og godkendelse

Retningslinierne gennemgås, diskuteres og godkendes i DaProCa inden publikation

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af indeværende anbefalinger vurderes at udløse betydelige merudgifter.

### 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. Professor, overlæge, Ph.d. Klaus Brasso, Urologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Urolog. Afdelingslæge Marie Thue Pank, Urologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
- Klinisk onkolog. Overlæge, klinisk lektor, Ph.d. Lise Bentzen, Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.

- Urolog. Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., Ph.d., Michael Borre, Urinvejskirurgi, Aarhus Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge Anne Juel Christensen, Onkologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital, Næstved Sygehus.
- Patolog. Afdelingslæge Johanna Elversang. Patologiafdelingen, Rigshospitalet.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Steinbjørn Hansen, Onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Patolog. Afdelingslæge Frederik Harving. Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital
- Urolog. Overlæge Henrik Jakobsen, Afdeling for Urinvejs sygdomme, Herlev Hospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Henriette Lindberg, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital.
- Radiolog. Overlæge Vibeke Løgager, Afdeling for Røntgen og Scanning, Herlev Hospital.
- Epidemiolog. Epidemiolog (faglig leder), professor, dr.med. Henrik Møller, Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).
- Patolog. Overlæge Astrid Petersen. Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Peter Meidahl Petersen, Onkologisk afdeling, Rigshospitalet.
- Urolog. Overlæge, Ph.d. Mads Hvid Aaberg Poulsen, Urologisk afdeling, Odense Universitetshospital.
- Klinisk onkolog. Overlæge, Ph.d. Jimmi Søndergaard. Onkologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital.
- Urolog. Ledende overlæge Hans-Erik Wittendorff, Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde.
- Klinisk fysiolog og nuklearmediciner. Overlæge, Ph.d., klinisk lektor Helle D Zacho, Nuklearmedicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital.

Interessekonflikter: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2020. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er vores opfattelse, at aktiviteterne er bredt ud over alle potentielle interessenter og derfor ikke samlet set kan opfattes som en interessekonflikt. For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: [laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger](https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger)

## 6. Monitorering

### Standarder og indikatorer

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 2020, afsnit 1 ([EAU guidelines Introduktion](#)), 6.1 ([EAU guidelines Metode](#)) og 6.3 ([EAU guidelines Behandling](#)).

EAUs søgning er at finde via: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/2020-EAU-EAUNM-ESTRO-ESUR-SIOG-Prostate-Cancerr-Guidelines-Search-Strategy.pdf>. Det er denne søgning, der primært danner grundlag for ovenstående søgning. Søgningerne er foretaget i Medline, EMBASE og Cochrane Libraries og er foretaget i perioden 1. marts 2019 til 18. april 2019.

## 8. 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](http://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](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/>

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