

Baggrundsnotat vedrørende Endokrin behandling af Cancer Prostatae

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er et rådgivende udvalg, som udarbejder udkast til behandlingsvejledning og baggrundsnotat for anvendelse af medicin indenfor specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som herefter træffer beslutning om indholdet af den endelige behandlingsvejledning og baggrundsnotat.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	RADS Fagudvalg for Endokrin Behandling af Cancer Prostatae under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	20. juni 2013	Version: 2.1 Dok. nr.: 124638 Dato: 25.06.2013

Baggrundsnotatet er baseret på nationale og internationale kliniske retningslinjer.

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler inden for sygehussektoren; herunder at definere hvilke lægemidler i hvilke doser, der anses for ækvieffektive.

Formålet med dette baggrundsnotat er at sikre transparens i forhold til beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

2 Baggrund

2.1 Introduktion

Prostatacancer kan behandles på forskellig måde afhængig af sygdomsstadie, fysiologisk alder, comorbiditet og patient-præference.

En behandlingsmodalitet er endokrin behandling, der af Sundhedsstyrelsen er klassificeret som en basisfunktion og foregår på alle urologiske afdelinger i Danmark uanset sygehusets klassifikation (højt specialiseret, regionsfunktion eller hovedfunktion).

Endokrin behandling af prostatacancer har været anvendt i ca. 70 år og er således ikke en ny modalitet, men metoden/midlerne har skiftet undervejs. Primært anvendtes kirurgisk kastration som endokrin regulering, senere vandt østrogenbehandling frem, og aktuelt er en form for medicinsk androgen deprivering det foretrukne. De aktuelt mest anvendte GnRH analoge præparater har været anvendt i ca. 15 år. Der findes forskellige præparater med forskellig virkningstid, som kan anvendes alene eller i kombinationsbehandling med f.eks. antiandrogener. Om man anvender præparater med virkningsvarighed på 3, 6 eller 12 måneder er vurderet ud fra hvilke rammer og muligheder man har på det enkelte hospital. Som noget nyt er introduceret en GnRH-antagonist, men kun i 1 måneders depot.

Valg af endokrin behandling ved prostata cancer afhænger af tumorstadie, tumorens formodede aggressivitet, patientkategori, forventet restlevetid, forventet behandlingsgevinst sammenholdt med mulige bivirkninger til behandlingen og afhængig af patientpræference.

2.2 Patientgrundlag

Der diagnosticeres aktuelt ca. 4000 nye tilfælde af prostata cancer (PC) om året, hvilket svarer til 21% af alle kræfttilfælde og gør PC til den hyppigste cancersygdom hos mænd.

Incidenstigningen ligger på mellem 5 og 10 %, og prævalensen er mere end 25.000.

3 Endokrine behandlingsmetoder

De fremhævede lægemidler omhandles i baggrundsnotatet.

- Kirurgisk fjernelse af androgenproducerende kirtler (bilat orchiektomi)
- Hæmning af gonadotropinsekretionen
 - GnRH agonister
 - **L02AE02, leuprorelin lav dosis**
 - **L02AE02, leuprorelin mellem dosis**
 - **L02AE02, leuprorelin høj dosis**
 - **L02AE03, goserelin**
 - **L02AE04, triptorelin**
 - **L02AE05, histrelin**
 - GnRH antagonist
 - **L02BX02, degarelix**
- (Østrogener)
- Androgenreceptor – antagonist
- Steroide antiandrogener
- Non-steroide antiandrogener
 - **L02BB01, flutamid**
 - **L02BB03, bicalutamid**
- (Hæmning af 5- alfa reductase)
- Kombinationer
- (Hæmning af androgensyntesen)
- (CYP17 inhibitorer)

4 Metode

RADS Fagudvalg arbejder efter GRADE-metoden [1-4], som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

5 Behandlingskriterier

Der henvises til bilag 2.

Endokrin terapi indgår i alle stadier af prostatacanceren.

Målet er sænkning af se-testosteron til <50ng/dl.

Kirurgisk kastration bør foretrækkes, og medicinsk behandling bør derfor kun anvendes, når kirurgisk kastration ikke anses som en relevant mulighed.

Lokaliseret PC (T1 – T2, N0, M0):

Endokrin behandling er i almindelighed ikke indiceret.

Ved PSA-stigning efter kurativ intenderet behandling kan endokrin behandling være indiceret.

Lokalt avanceret PC (T3-T4, N0, M0):

Som supplement til strålebehandling som neoadjuverende og adjuverende endokrin terapi, hvor betydelig overlevelsesgevinst er påvist.
Som primær endokrin terapi.

Metastaserende PC:

Endokrin terapi kan udskyde tidspunktet for progression, er symptomlindrende med god effekt på knoglesmerter og har muligvis en overlevelsesgevinst.

Patienter med tværnsnitssyndrom som komplikation til metastaser i columna:

På baggrund af GnRH-antagonisten degarelix umiddelbart indsættende effekt, bør dette lægemiddel anvendes til ikke tidligere kastrerede **patienter med tværnsnitssyndrom**, hvor kirurgisk kastration ikke kan udføres på grund af manglende histologisk diagnose, patientønske eller praktiske forhold.

Det har tidligere været holdningen, at endokrin terapi er en pallierende behandling, som ikke forlænger patienternes liv. For prostatacancerpopulationen generelt er dette korrekt, men flere studier har vist, at for patienter med lokal avanceret, ikke metastaserende PC, kan endokrin terapi medføre en ikke ubetydelig overlevelsesgevinst sammenlignet med sen eller ingen endokrin behandling.

Androgendeprivation

Den endokrine behandling af prostatacancer enten medikamentelt eller kirurgisk baserer sig på, at prostata er en androgenafhængig kirtel med androgenreceptorer i både epitel og stroma. Androgenstimulation er en forudsætning for udvikling og vækst af prostata, samt for at cancer kan opstå i kirtlen, men er ikke en årsag til cancer. Det vigtigste androgen er testosteron fra testis, men der forekommer også androgenproduktion fra binyrerne dog i betydeligt mindre omfang. Testosteronproduktionen reguleres via hypothalamus – hypofyse – testis akse, hvilket bl.a. udnyttes i nogle af de endokrine behandlingsregimer.

Aktivering af androgenreceptorerne er afgørende for prostatas vækst i alle faser af sygdommen. Ved androgendeprivation forhindres aktivering af androgenreceptoren, og der sker elimination og/ eller blokade af androgener, hvorved der dels sker aktivering af apoptosen og dels sker en hæmning af DNA syntese og proliferation af prostatacellerne.

Effekten af kastrationsbehandling er markant men tidsbegrænset uanset hvilken modalitet som vælges.

Efter påbegyndt behandling af M1 patienter er den mediane tid til ny sygdomsprogression ca. 18 mdr., og overlevelse ved M1-sygdom er 2½-5 år. (Ref. 6-7 Prostatacancerbetækning 2005, rev. 2010).

Det niveau af se-testosteron, der svarer til kastrationsniveau er 50 ng/dl. Visse lægemidler har i enkelte studier vist sænkning helt ned til 20 ng/dl.

Effekten ved anvendelse af GnRH agonisterne til adjuverende og neoadjuverende behandling betragtes af fagudvalget som en klasseeffekt, som for de registreringer hvor det ikke er specificeret, er dækket ind under den mere generelle overordnede indikation.

Fagudvalget præciserer således, at ingen af de omfattede GnRH agonister alene kan fremhæves i forhold til andre, da det er fagudvalgets opfattelse, at de generelle registreringer også dækker adjuverende og neoadjuverende behandling.

6 Skiftekræterier (Velbehandlede patienter skal ikke skifte behandling)

- Manglende supression af se-testosteron til kastrationsniveau.
- Manglende tolerance overfor indholdsstoffer.

7 Seponeringskriterier

Behandlingen er ofte livslang, dog tidsbegrænsede behandlingsperioder ved adjuverende behandling i forbindelse med stråleterapi.

8 Sammenligning af lægemidler

For sammenligning henvises til bilag 1.

8.1. Systematisk review

Inklusion for at kunne indgå i fagudvalgets vurdering er:

- Se-testosteron sænkes til kastrationsniveau indenfor 4 uger ($< 50 \text{ ng/dl} = 1,7 \text{ nmol/l}^*$).
- Se-testosteron holdes på kastrationsniveau ved gentagne målinger i mindst 12 måneder.
- Vist ved RCT mod placebo eller aktiv comparator hvoraf mindst 75 patienter indgår i den aktive gruppe.
- Ovenstående testosteronsuppression bør kunne dokumenteres således at nederste 95% sikkerhedsgrænse for suppression skal være ca. 90%.

*Der er forskelle i testosteronanalysemetoder som er anvendt i de kliniske undersøgelser.

8.2 Værdier og præferencer vedr. lægemiddelalternativerne

I forbindelse med depotmedicinering kræves der anvendelse af medicinsk personale. Lægemidlernes rekonstituering og administration er forskellig, men overordnet set tillægger fagudvalget ikke dette større betydning, hvorfor det ikke bør influere på lægemiddelvalget.

Til anvendelse, hvori indgår forsendelse af lægemidlet til anvendelse hos egen læge, kan vælges lægemidler som kan opbevares udenfor køleskab.

8.3 Compliance/convenience

- Betydelig instruktion er nødvendig til sikring af, at patienterne forstår nødvendigheden i at indtage oral medikamentation.
- Da alle depotlægemidlerne indgives af sundhedspersonale anses compliance problematikken minimeret.

8.4 Patientsikkerhed

Risiko for fejlmedicinering:

- Depotformuleringer foretages i alle forhold af en medicinalperson med dosispakninger, hvorfor fejlmedicinering herved minimeres.
- Arbejdsmiljømæssigt kræver rekonstitution af medicinen for visse lægemidler betydelig forberedelse og korrekt udførelse.

Manglende overholdelse af instruktion kan medføre virkningsløs medicinering.

Patientens individuelle forhold kan influere på valget af medicin, f.eks. depotets varighed (3-6-12 måneder). For antiandrogenene i mellem kan der være bivirkningsmæssige forhold (bevarelse af libido, feminisering m.v.).

8.5 Direkte lægemiddelrelaterede omkostninger

I forbindelse med depotmedicinering kræves der anvendelse af medicinsk personale.

Placering af depotet kan være en kirurgisk procedure.

Vurderet ud fra en samlet vurdering, anses der ikke at være væsentlige omkostningsmæssige forskelle i forbindelse med indgift som bør behandles i dette afsnit.

8.6 Konklusion vedr. ækvieffektive lægemidler

Valg af endokrin behandling ved PC afhænger af tumorstadiet, tumorens formodede aggressivitet, patientkategori, forventet restlevetid, forventet behandlingsgevinst sammenholdt med mulige bivirkninger til behandlingen og afhængig af patientpræference. De fleste patienter, som ikke kan behandles radikalt ved f.eks. kirurgisk behandling kan tilbydes endokrin terapi. Dette afhænger dog af patientens samlede situation, herunder effekt set i forhold til bivirkninger. Se i øvrigt bilag 1 og 2.

8.7 Kaskade

Lægemidlernes indbyrdes placering er afhængig af resultaterne af det efterfølgende Amgros udbud, se bilag 2.

9 Efterlevelseshsmål

Alle patienter i målgruppen, jf. punkt 5, skal tilbydes endokrin behandling i henhold til behandlingsvejledningen.
Som 1. linje, 1. valg eller 1. linje, 2. valg skal indgå et depotlægemiddel som kan opbevares udenfor køleskab.

10 Revurderingskriterier

- Jævnfør kommissoriet foretages 2. vurdering, når der forekommer nye lægemidler eller ændrede indikationer som vurderes som så væsentlige, at de bør medtages i behandlingsvejledningen.
- Mindst hvert 3. år.

11 Kommunikation

Baggrundsnotat, behandlingsvejledning, afledt sammenligningsgrundlag og lægemiddelrekommandation efter Amgros udbud offentliggøres på Danske Regioners hjemmeside.

Alle publicerede dokumenter er gældende fra publikationsdato, eller for lægemiddelrekommandation fra det tidspunkt, hvor kontrakt efter Amgros udbud er gældende fra.

12. Referencer

De enkelte lægemidlers produktresumé, i øvrigt henvises til bilag 1.

Fagudvalgets sammensætning	<p>Ulla Geertsen, formand, ledende overlæge, udpeget af Dansk Medicinsk Selskab</p> <p>Torben Dørflinger, ledende overlæge, udpeget af Region Nordjylland</p> <p>Claus Dahl, ledende overlæge, udpeget af Region Sjælland</p> <p>Michael Borre, overlæge, professor, udpeget af Region Midtjylland</p> <p>Henrik Jakobsen, overlæge, udpeget af Region Hovedstaden</p> <p>Niels Svolgaard, overlæge, udpeget af Region Syddanmark</p> <p>Annette Nørkær Pedersen, farmaceut, udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Jens Peter Kampmann, dr. med., udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Peter Meidahl Petersen, overlæge, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Onkologi</p> <p>Peter Iversen, professor, overlæge dr. med, inviteret af formanden.</p>
-----------------------------------	--

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	Maj 2011	
2.0	Juni 2013	2. vurdering
2.1	Juni 2013	Præcisering af "opbevaring" for degarelix, bilag 1, s. 3

Endokrin behandling af cancer prostatae

Formål:

1. Sammenligne bivirkningsprofil for bicalutamid og flutamid.
2. Beskrive effektivitetsforholdet mellem de analoge LHRH-agonister og den nyligt godkendte LHRH-antagonist til endokrin behandling af cancer prostatae.

Sammenligning af bivirkningsprofil for bicalutamid og flutamid

Et dobbeltblindet, randomiseret studie (n=1813 pt) mellem bicalutamid og flutamid kombineret med LHRH-agonister viste, at bivirkningsprofilerne var sammenlignelige. Dog fandtes en højere incidens af diarré i flutamid-gruppen ($P < 0,001$), hvor 6% af patienterne stoppede behandlingen pga. diarré vs. 0,5% i bicalutamid-gruppen. Endvidere havde signifikant flere patienter i bicalutamid-gruppen hæmaturi ($P < 0,007$), men i langt de fleste tilfælde var hæmaturien ikke umiddelbart begrundet af den medicinske behandling, og ingen patienter stoppede behandlingen på baggrund af dette.

Diarré er generelt den hyppigste bivirkning ved flutamid i randomiserede studier, mens gynækomasti og brystsmerte var de hyppigste ved bicalutamid (38). Årsagen til den medikamentelt udløste diarré ved flutamid er ukendt.

Tabel 1 viser bivirkninger for de to produkter jf. produktresuméerne. De bivirkninger, som forekommer i begge grupper og med samme frekvens vises ikke. Diarré nævnes ikke i produktresuméet for bicalutamid, men på www.medicin.dk er den nævnt som en almindelig (1-10%) bivirkning.

Astra Zeneca, producent af Casodex (bicalutamid) er kontaktet mhp. opklaring af denne diskrepans, men har desværre endnu ikke svaret på spørgsmålet. Det ses, at en væsentlig del af de anførte bivirkninger er forudsigeligt relateret til den antiandrogene effekt af lægemidlerne.

Tabel 1. Bivirkninger for flutamid og bicalutamid jf. fra produktresuméer

	Meget almindelige (>10%)	Almindelige (1-10%)	Sjældne (0,01-1%)	Meget sjældne (<0,01%)
Flutamid	Galaktoré, Søvnløshed	Træthed, Opkastning.	Tromboemboli, Nedsat libido, Forhøjet urinstof (BUN), Forhøjet serum creatinin. Ødem, Lymfødem, Hæmolytisk anæmi, Makrocytær anæmi, Methæmoglobinæmi. Svimmelhed, Hovedpine, Sløret syn, Utilpashed, Mavesårslignende smerte, Halsbrand, Forstoppelse, Pruritus, Alopeci, Neuromuskulære symptomer, Herpes zoster, Hedestigninger, Hovedpine, Svaghed, Utilpashed, Tørst, Brystsmerte, Ødem, Lupus-lignende syndrom, Angst, Depression.	Interstitiel pneumonitis, Sulfhæmoglobinæmi, Neutropeni. Fotosensitivitet, Erythem, Sårddannelser, Bulløse udslæt, Toksisk epidermal nekrolyse, Ekkymose, <u>Mammaneoplasme hos mænd</u> , Kolestatisk icterus, Hepatisk encefalopati, Levernekrose, Kardiovaskulære komplikationer.
Bicalutamid	Temperaturstigning, Nedsat libido, Impotens, Erektile dysfunktion, Udslæt, Gynækomasti, Asteni	Diarré, Kraftsløshed, Kulderystelser, Smerter, Obstipation, Ødemer, Anæmi, Diabetes mellitus, Bækkensmerter, Svimmelhed, Hududslæt, Hudkløe, Øget svedtendens, Hypertrikose, Anoreksi, Depression, Svimmelhed, Somnolens, Hedestigninger, Abdominalsmerte, Dyspepsi, Flatulens, Kvalme Alopeci, Hirsutisme/fornyet hårvækst, Tør hud, Pruritus, Hæmaturi, Impotens, Brystsmerte, Ødem.	Hyperglykæmi, Depression. Alopeci, Interstitiel lungesygdom, Leversvigt.	Hjerteinsufficiens, Trombocytopeni.

Tabel 2. Sammenligning af GnRH analoger som anvendes i behandling af avanceret prostatacancer

	Goserelin	Histrelin	Leuprorelin (høj)	Leuprorelin (mellem)	Leuprorelin (lav)	Triptorelin	Degarelix
GnRh-analog	Agonist	Agonist	Agonist	Agonist	Agonist	Agonist	Antagonist
Handelsnavn(e)	Zoladex®	Vantas®	Eligard®	Procuren®	Leuprorelin "Sandoz"	Pamorelin®	Firmagon®
Indikation	Avanceret prostatacancer (a)	Avanceret Prostatacancer (b)	Avanceret Prostatacancer (c)	Avanceret Prostatacancer (d)	Avanceret Prostatacancer (e)	Avanceret Prostatacancer (f)	Avanceret Prostatacancer (g)
Litteratur	Produktresumé.dk	Produktresumé.dk	Produktresumé.dk	Produktresumé.dk	Produktresumé.dk	Produktresumé.dk	Produktresumé.dk & Frampton JE et al. 2009
Adm.form	Subkutan inj.	Subkutan, kir implantat	Subcutan inj.	Subcutan inj	Subkutan inj	Intramuskulær inj	Subkutan inj.
Adm.hypighed	3 mdr.	Årlig	1,3 eller 6 mdr.	1 og 3 mdr.	1 og 3 mdr.	1,3 eller 6 mdr.	Månedlig
Dosis	10,8 mg	50 mg	7,5 mg 22,5 mg, 45 mg	3.75 mg, 11,25 mg	5 mg	3,75-11,25-22,5 mg	240 mg initialt, derefter 80 mg
Opbevaring	Stuetemperatur	Køleskab	Køleskab	Stuetemperatur	Stuetemperatur	Stuetemperatur	Stuetemperatur
Rekonstituering	Implantat klar til injektion	Implantat til subkutan kirurgisk implantation	Opløses i gel, anvendes umiddelbart	Opløses i solvens, op til 24 timer i køleskab	Implantat klar til injektion	Opløses i solvens, anvendes umiddelbart	Ja, holder 2 timer efter blanding
Periode med forhøjet Te-konc.	3 dage (4 dage) (h)	7 dage	7 dage	7 dage	Ikke oplyst, dage	3 dage	Umiddelbar suppression
Tid til kastrat niveau (<0.5ng/ml)	Uger	Uger	Uger	Uger	Uger	Uger	>85% i kastratniveau dag 1
Andel ptt. som supprimeres til <50 ng/dl	96-98,8% efter 4 uger (1,2,3)	100% efter 4 uger 99% efter 1 år (11,12)	98% (3 mdr) og 97% (6 mdr) efter 4 uger 99% (6 mdr) efter 1 år (13,14,15,16,17)	3 mdr depot:: (18,19) 93% og 90% i kastrat-niveau efter 1 og 2 mdr (i)	96,6% efter 8 uger – Procenttal efter 4 uger ej oplyst (21)	97,5% efter 4 uger 98,3% efter 1 år (22,23,24)	96% efter 3 dage

Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, januar 2011
 Opdateret af RADS fagudvalget for endokrin behandling af Cancer Prostatae, maj 2013

(Tabel 2, fortsat)	Goserelin	Histrelin	Leuprorelin (høj)	Leuprorelin (mellem)	Leuprorelin (lav)	Triptorelin	Degarelix
Andel patienter som vedligeholder suppression fra 4 uger til ét år (95% sikkerheds-grænser)	98,7% (93-100) (1,2) Fulgt 48 uger 2.0 nmol=0.59 ng/ml anvendt som kastrationsniveau (1)	99% (96,7-100) (11,12)	3 mdr. depot 100% (97-100) efter 24 uger 6 mdr. depot 99% (93-99,9) (13,14,15,16,17)	Er ikke oplyst. Ved alle månedlige kontroller fra 1 til 9 mdr. er andelen af patienter i kastrat niveau på det givne tidspunkt angivet. (18)	For 3 mdr. depot: Efter 12 uger 96.6% (80.4-99.8) Efter 24 uger 93,3% (68,1-99,8) (21) Ikke data >24 uger	1 mdr. depot 94,2% (90,6-97,9) 3 mdr. depot 94,4% (90,9-97,9) 6 mdr. depot 94,1% (89,9-98,4) (22,23,24) * Vedligeholdelse af kastrationsniveau målt fra mdr 2-9	97,2 % (93,5-98,8) Median testosteron 0,082 ng/ml fra dag 28-364
Sammenlignet med kirurgisk kastration i randomiserede studier	Ja (4,5) Vs. Leuprorelin (6)	Nej	Nej	Nej	Nej (21) Sammenlignet med leuprorelin (Trenantone 10,72 mg)	Nej (25,26) Triptorelin vs leuprorelin høj dosis – et stort, et lille studie	Nej (28) Sammenlignet med leuprorelin 7.5 mg månedligt
Randomiserede studier i neo-og/eller adjuvant regi	Ja (7,8,9,10)	Nej	Nej	Ja (20) Leuprorelin alene vs leuprorelin + strålebehandling for T3	Nej – ikke i dosis som anvendt i Procren	(Ja) (27) 62% fik triptorelin 30% fik goserelin	Nej
Bivirkninger	Reaktion på inj.stedet, knoglesmerter, rygmarvs-kompression, nedsat glukosetoleranse,, paræstesier, hududslæt, gynækomasti, tab af knogletæthed, udsving i BT	Lokal reaktion på implantatstedet, depression, insomni, svimmelhed, hovedpine, obstipation, leverfunktionsforstyrrelser, artralgi, vægtøgning, forhøjet BS, motionsinduceret dyspnø	Rødmen, vægtændringer, hovedpine, muskelsvaghed, hypotension, hududslæt, nedsat glukosetoleranse, reduceret knogletæthed	Rødmen, vægtændringer, hovedpine, muskelsvaghed, hypotension, hududslæt, nedsat glukosetoleranse, reduceret knogletæthed	Rødmen, vægtændringer, hovedpine, muskelsvaghed, hypotension, hududslæt, nedsat glukosetoleranse, reduceret knogletæthed	Reaktion på inj.stedet, knoglesmerter, obstipation, leverfunktionsforstyrrelser, artralgi, myalgi, opblussen af svulster, hovedpine, benkrampe, insomni, dyspnø, udslæt, øjensmerter, dysuri, urinretention	Reaktion på indstiksstedet (40%), vægtøgning (10%), forhøjet ALAT
Indgår i behandlingsvejledning	Ja	Ja	Ja	Nej (i), til nye patienter. Velbehandlede patienter kan fortsætte	Nej (k)	Ja	Ja

Registrerede urologiske indikationer i henhold til produktresumé

a) **Zoladex** 10.8 mg (3 mdr. depot) indikationer:

Behandling af prostatacancer ved følgende omstændigheder:

- Til behandling af metastatisk prostatacancer, hvor Zoladex har vist sammenlignelig overlevelse med kirurgisk kastrering
- Til behandling af lokalt fremskreden prostatacancer som alternativ til kirurgisk kastrering, hvor Zoladex har vist sammenlignelig overlevelse med et anti-androgent stof
- Som adjuverende behandling til strålebehandling hos patienter med højrisiko lokaliseret prostatacancer eller lokalt fremskreden prostatacancer, hvor Zoladex har vist forbedret sygdomsfri overlevelse og forbedret samlet overlevelse
- Til neoadjuverende behandling inden strålebehandling til patienter med højrisiko lokaliseret prostatacancer eller lokalt fremskreden prostatacancer, hvor Zoladex har vist forbedret sygdomsfri overlevelse
- Som adjuverende behandling af radikal prostatektomi til patienter med lokalt fremskreden prostatacancer med høj risiko for sygdomsprogression, hvor Zoladex har vist forbedret sygdomsfri overlevelse

b) **Vantas** 50 mg (12 mdr. depot) indikationer:

- Palliativ behandling af avanceret prostatacancer

c) **Eligard** 22, 5 mg (3 mdr. depot) og 45 mg (6 mdr. depot) indikationer:

- Fremskreden hormonfølsom prostatacancer

d) **Procren** 11,25 mg (3 mdr. depot) indikationer:

- Cancer prostatae
- Metastatisk prostatacancer
- Lokalt avanceret prostatacancer, som et alternativ til kirurgisk kastration
- Som **neoadjuverende eller** adjuverende behandling til strålebehandling til patienter med høj risiko for lokal eller lokalt avanceret prostatacancer
- Som **neoadjuverende eller** adjuverende behandling til radikal prostatektomi hos patienter med lokalt avanceret prostatacancer med høj risiko for progression

e) **Leuprorelin "Sandoz"** 5 mg (3 mdr. depot) indikationer:

- Behandling af patienter med fremskredent hormonafhængigt prostatakarcinom.

f) **Pamorelin** 11,25 mg (3 mdr.) og 22,5 mg (6 mdr.) indikationer:

- Til behandling af lokal fremskreden eller metastatisk hormonfølsom cancer prostatae
- Pamorelin er indiceret som behandling sammen med og efter strålebehandling ved lokal fremskreden, hormonfølsom cancer prostatae

g) **Firmagon** 240 mg (induktion) og 80 mg (1 mdr.) indikationer:

- Er indiceret til behandling af voksne mandlige patienter med fremskreden hormon-afhængig prostatakræft.

Kommentarer vedrørende tabel 2

h) Drugs 1991: Goserelin, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical use in sex hormone-related conditions

i) Producenten af Procren, AbbVie, markedsfører USA's og verdens mest anvendte GnRH agonist, lupron. Lupron findes i både 1 mdr. og 3 mdr. depot, men dosis af leuprorelin i disse depotpræparater er præcist dobbelt så stor som i Procren, nemlig 7,5 mg i 1 mdr. depotet og 22,5 mg i 3 mdr. depotet. En lavere dosering af leuprorelin anvendes ikke i USA. Det har aldrig været muligt at få en god forklaring på denne markante transatlantiske diskrepans i dosering af et effektivt stof i to præparater til samme indikation og fra samme producent (29). Den lavere dosering har givet årsag til bekymring om hvorvidt testosteronsuppressionen med Procren var tilstrækkelig effektiv. Bekymringen er blevet mere udtalt parallelt med øget forståelse af optimal testosteronsuppressions vigtighed for patienternes forløb og prognose og en intensiveret diskussion om, hvad der repræsenterer det optimale kastrationsniveau af serumtestosteron (30,31,32,33,34,35). Der eksisterer ikke randomiserede studier, der overbevisende demonstrerer en ligeværdig effekt af Procren sammenlignet med kirurgisk kastration eller andre agonister på kliniske effektmål. I stedet har man i markedsføring af Procren i et vist omfang anvendt indhøstede resultater fra store kliniske studier med lupron (altså med dobbelt dosis af leuprorelin). Publicerede sammenlignende, men ikke randomiserede, data fra Danmark (36) og Norge (37) antyder, at testosteron supprimeres signifikant mindre effektivt af Procren 11,25 mg end med goserelin 10.8 mg. Data om testosteron i det refererede europæiske studie af Wechsel et al. (18) er umiddelbart svære at sammenligne med data for andre agonister, da procentdelen af patienter der forbliver i kastrationsniveau igennem et år ikke er oplyst, men granskning af rå data fra studiet fremlagt af producenten indikerer en suboptimal suppression.

Lupron markedsføres ikke i Danmark. En anden agonist, Eligard, er også et leuprorelinpræparat, der indeholder samme dosering som Lupron (7.5 mg, 22,5 mg og 45 mg for 1,3, og 6 mdr. depot).

k) Til trods for at leuprorelin Sandoz repræsenterer en ny formulering som implantat, der kan resultere i en ændret og bedre farmakokinetik, giver den lave dosis af Leuprorelin på kun 5 mg i et 3 måneders depot anledning til skepsis om hvorvidt testosteronsuppressionen er sufficient. De foreliggende data har ikke den fornødne statistiske styrke til at dokumenterer dette, hvilket reflekteres i vide 95% sikkerhedsgrænser på procentdelen af patienter, der supprimeres til kastrationsniveau. Der synes at være behov for yderligere og stærkere dokumentation.

Indikationer, suppression af serum testosteron og sammenligning af effekt

Relevante lægemidler

LHRH-agonister: goserelin, histrelin, leuprorelin (leuprolide), triptorelin

LHRH-antagonister: degarelix

Tabel 2 viser karakteristika for disse stoffer.

Metode

Notatet er baseret på søgning i PubMed efter studier med ovenstående lægemidler. Der blev primært søgt efter komparative, randomiserede, kontrollerede studier, men da der kun fandtes få head-to-head-studier blev søgningen udvidet til at medtage non-komparative studier. Derudover blev der søgt efter metaanalyser og systematiske reviews.

Baggrund

Valg af endokrin behandling af cancer prostatae afhænger af tumorstadiet, tumorens formodede aggressivitet (målt bl.a. med Gleason-score), patientkategori, inklusiv vurdering af restlevetid og forventet behandlingsgevinst set i forhold til de omfattende bivirkninger ved behandlingen (29;39).

Endokrin behandling indgår i alle stadier af prostatacancer:

Lokaliseret prostatacancer (T1-2, N0, M0):

Endokrin behandling kan være indiceret ved stigning i PSA efter intenderet kurativ behandling.

Lokal avanceret prostatacancer (T3-4, N0, M0):

Overlevelsesevinst ved ekstern strålebehandling med neoadjuverende og adjuverende endokrin behandling er velundersøgt og international standard (40).

Metastaseret prostatacancer:

Kastrationsbaseret endokrin behandling, enten kirurgisk eller farmakologisk, har overbevisende effekt på bl.a. knoglesmerter, men der foreligger ikke randomiserede studier. Erfaring og observationsstudier tyder dog på en livsforlængende effekt (29).

Kastration som effektmål

Testosteronsuppression forsinket klinisk progression og virker symptomlindrende ved avanceret prostatacancer (T3, T4, N1 og/eller M1). Testosteronsuppression opnås ved kirurgisk kastration (bilateral orkiektomi) eller farmakologisk kastration (LHRH-agonist eller LHRH-antagonister). Alternativt, eller i kombination, kan blokade af androgenreceptorerne med antiandrogener anvendes. I en metaanalyse fra 2000 fandt man, at overlevelsen efter farmakologisk kastration svarede til overlevelsen efter orkiektomi for patienter med avanceret prostatacancer(42). Kastrationsniveau af serum-testosteron, der svarer til kirurgisk kastration, angives traditionelt som 50 ng/dl (0.5 ng/ml eller 1.73 nmol/l) og opnåelse af kastrationsniveau er ifølge CHMP et acceptabelt surrogat-endepunkt for behandlingseffekt (43).

Indirekte sammenligning af LHRH-agonisterne

I Seidenfeld et al's metaanalyse fra 2000, der **kun omfatter den tids præparater som var tilgængelige i USA** sammenlignedes LHRH-agonisterne leuprorelin i **høj dosis**, buserelin og goserelin ved en indirekte sammenligning, som viste at stofferne var ligeværdige med hensyn til totaloverlevelse (42). Efterfølgende er der publiceret 2 komparative studier, som har vist non-inferioritet mellem leuprorelin i høj dosering (7,5 mg/mdr.) og triptorelin (3,75 mg/mdr.) hhv leuprorelin i **høj dosering (7.5 mg/måned) og LHRH-antagonisten degarelix (240/80 mg&/mdr.)(44;45).**

RCT, publiceret efter 2000, sammenligner goserelin med strålebehandling (10;11). Effekten af goserelin på overlevelse er sammenlignelig med studierne, som blev inkluderet i Seidenfeld et al's metaanalyse (42).

Klinisk forskel mellem LHRH-agonister og LHRH-antagonister - "flare"

Behandling med LHRH-agonister medfører i modsætning til LHRH-antagonisterne en kortvarig stimulation af LH- og testosteronsekretionen kaldet "flare". Incidensen af flare ved LHRH-agonist-monoterapi varierer fra 4% til 33% (48).

Den øgede testosteronsekretion kan stimulere tumorvækst og være symptomgivende i form af bl.a. knoglesmerter, blæreobstruktion og kompression af medulla spinalis. Der er ligeledes rejst mistanke om øget hyppighed af kardiovaskulær død (48). For patienter med metastaserende prostatacancer er der beskrevet knoglesmerter hos 10% ved LHRH-monoterapi, mens blæreobstruktion og medulla-kompression udelukkende er beskrevet i kliniske serier (49).

Flare kan begrænses ved at supplere LHRH-agonistbehandlingen med et antiandrogen eksempelvis en uge før og indtil en måned efter LHRH-agonistbehandlingen er initieret. Flarebeskyttende behandling anbefales til patienter med metastaserende prostatacancer (29).

Det fremhæves, at endokrin behandling med en LHRH-antagonist ikke resulterer i en øget testosteronsekretion, og at der derfor ikke er behov for supplerende antiandrogen behandling (51;52).

Konklusion

De analoge LHRH-agonister goserelin, triptorelin, histrelin og leuprorelin I HØJ DOSIS synes ligeværdige til kastration målt på både testosteronniveau og effekt på overlevelse. Den primære forskel på præparaterne er administrationsformen, hvilket har betydning for varighed af kastrationen. Af tilgængelige LHRH-agonister på markedet adskiller histrelin (Vantas®) sig fra de øvrige ved at være et implantat, med en kastrations-varighed på 1 år i modsætning til injektionspræparater med behandlingsvarighed på 1-6 måneder.

For leuprorelin i mellem og lav dosering findes utilstrækkelig dokumentation for stabil testosteronsuppression til ≤ 50 ng/dl vedligeholdt igennem 12 måneders behandling (nedre 95% sikkerhedsgrænse for andelen af patienter, der er stabilt supprimeret bør være over 90%).

Se i øvrigt kommentarerne (i) og (k) til tabel 2.

Der er ikke påvist væsentlige forskelle i bivirkningsprofil, som primært er relaterede til nedsat koncentration af cirkulerende androgener.

Degarelix er eneste LHRH-antagonist på markedet (Firmagon®). Det er veldokumenteret at stoffet ikke forårsager øget testosteronsekretion i opstartsfasen. Om dette har klinisk betydning for progressionsfri og/eller overalt overlevelse er uklart. Der er ikke påvist positiv effekt på overlevelse sammenlignet med LHRH-agonister(45). Bivirkningerne er ligesom for LHRH-agonisterne kastrationsrelaterede, men derudover havde væsentlig flere (40% vs. 1%) lokal reaktion på indstiksstedet. Degarelix skal gives som månedlige injektioner.

Referencer

1. Fernandez del Moral P, Dijkman GA, Debruyne FMJ et al. Three-month depot of goserelin acetate: clinical efficacy and endocrine profile. *Urology* 1996; 48: 894-900
2. Sarosdy MF, Schellhammer PF, Soloway MS et al. Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8 mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999; 83: 801-806.
3. Dijkman GA, Debruyne FMJ, Fernandez del Moral P et al. A randomised trial comparing the safety and efficacy of the Zoladex 10.8 mg depot, administered every 12 weeks, to that of the Zoladex 3.6 mg depot, administered every 4 weeks, in patients with advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1995; 27: 43-46.
4. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchidectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1991; 67: 502-8
5. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS et al. Goserelin versus orchectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomised trial. *Urology* 1995; 46: 220-226
6. Schellhammer P, Sharifi R, Block N et al. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide. Each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate cancer. Casodex combination Study Group. *Urology* 1995; 45: 745-52
7. Bolla M, Collette L, Blank L et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103-9
8. Bolla M et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10 year result of an EORTC randomised study. *Lancet Oncology* 2010; 11: 1066-73

9. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in carcinomas of the prostate – long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1285-90
10. Messing EM, Manola J, Yao J et al. Immediate versus deferred androgen deprivation in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 472-79
11. Schlegel PN & Histrelin Study Group. Efficacy and safety of histrelin subdermal implant in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2006; 175: 1353-58
12. Shore N, Cookson MS, Gittelman MC. Long-term efficacy and tolerability of once-yearly histrelin acetate subcutaneous implant in patients with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2011; 109: 226-32
13. Berges R, Bello U. effect of a new leuprorelin formulation on testosterone levels in patients with advanced prostate cancer. *Current Medical Research and Opinions* 2006; 22: 649-655
14. Crawford ED, Sartor O, Chu F, et al. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2006; 175: 533-6
15. Perez-Marreno R, Tyler RC. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert Opinion Pharmacother* 2004; 5: 447-57
16. Chu FM, Jayson M, Dineen MK, et al. A clinical study of 22.5 mg LA-2550: a new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer *J Urol* 2002; 168: 1199-1203
17. Tunn UW. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. *BMC Urology* 2011; 11: 15
18. Wechsel HW, Zerbib M, Pagano F, Copcoat MJ. Randomized open labelled comparative study of the efficacy, safety and tolerability of leuprorelin acetate 1M and 3M depot in patients with advanced Prostatic cancer. *Eur Urol* 1996; 30(suppl 1):7-14
19. Dieter Jocham. Leuprorelin three-month depot in the treatment of advanced and metastatic prostate cancer: Long-term follow-up results. *Urol Int* 1998; 60(suppl 2):18-24
20. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Milin V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012; 62: 213-9
21. Lenhard G, Thyroff-Friesinger U, Schapperer E. Leuprolin 3-month implant in prostate cancer. *Journal of Postgraduate Medical Academy* 2012;2: 1-9
22. Ploussard G, Mongiat-Artus P. Triptorelin in the management of prostate cancer. *Future Oncology* 2013; 9: 93-102
23. Lundström EA, Rencken RK, van Wyk JH, et al. Triptorelin 6-month formulation in the management of patients with locally advanced and metastatic prostate cancer: an openlabel, non-comparative, multicentre, Phase III study. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 757-765
24. Teillac P, Heyns CF, Kaisary AV, Bouchot O, Blumberg J. Pharmacodynamic equivalence of a decapeptyl 3-month SR formulation with the 28-day SR formulation in patients with advanced prostate cancer. *Horm Res* 2004; 62: 252-58
25. Heyns CF, Simonin MP, groscurin P, Schall R Porchet HC. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003; 92: 226-31
26. Kuhn JM, Abourachid H, Brucher P et al. A randomized comparison of the clinical and hormonal effects of two GnRH agonists in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 1997; 32: 397-403

27. Bolla M, de Reijke TM, van Tienhoven G et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2516-27* *(62% received triptorelin and 30% goserelin)
28. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND et al. The efficacy and safety of Degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group Phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102: 1531-38
29. Dansk Urologisk Cancer Gruppe. Prostatacancer – Retningslinier.
www.ducg.dk/prostata/retningslinier/
30. Morote J, Orsola A, Planas J et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007; 178: 1290-95
31. Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer; is there a best castration? *Urology* 2003; 62: 207-13
32. Djavan B, Eastham J, Gomella L, et al. Testosterone in prostate cancer: the Bethesda consensus. *BJU Int* 2011; 110: 344-52
33. Morote J, Esquena S, Abascal JM et al. Failure to maintain a suppressed level of serum testosterone during long-acting depot luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int* 2006; 77: 135-38
34. Perachino M, Cavelli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int* 2010; 105: 648-51
35. Pickles T, Hamm J, Morris WJ, Schreiber WE, Tyldesley S. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int* 2012 ; 110: E500-7
36. Sveistrup J, Iversen P, Brasso K, Engelholm SA, Petersen PM. Testosterone suppression prior to definitive radiotherapy for prostate cancer: Leuprorelin 11,25 mg compared to goserelin 10,8 mg. Foredrag, Dansk Urologisk Selskabs forårsmøde, april 2013.
37. Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2006; 49: 54-58
38. Sarosdy MF. Which is the optimal antiandrogen for use in combined androgen blockade of advanced prostate cancer? The transition from a first- to second-generation antiandrogen. *Anticancer Drugs* 1999 Oct;10(9):791-6
39. For NICE by The National Collaborating Centre for Cancer. Prostate cancer: diagnosis and treatment. Full guideline. 2008
40. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *The Lancet* 2002 Jul 13;360(9327):103-8.
41. Widmark A, Klepp Or, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *The Lancet* 2009 Jan 24;373(9660):301-8.
42. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000 Apr 4;132(7):566-77.
43. EMA. Vantas-Article 29 referral. Annex I, II, III. 6-9-2007. Ref Type: Generic

44. Heyns CF, Simonin MP, Groscurin P, Schall R, Porchet HC. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003 Aug;92(3):226-31.
45. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008 Dec;102(11):1531-8.
46. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *The Lancet* 2002 Jul 13;360(9327):103-8.
47. Kotake T, Usami M, Akaza H, Koiso K, Homma Y, Kawabe K, et al. Goserelin acetate with or without antiandrogen or estrogen in the treatment of patients with advanced prostate cancer: a multicenter, randomized, controlled trial in Japan. Zoladex Study Group. *Jpn J Clin Oncol* 1999 Nov;29(11):562-70.
48. Mahler C. Is disease flare a problem? *Cancer* 1993 Dec 15;72(12 Suppl):3799-802.
49. Bublely GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001 Aug;58(2, Supplement 1): 5-9.
50. Oh WK, Landrum MB, Lamont EB, McNeil BJ, Keating NL. Does Oral Antiandrogen Use Before Leuteinizing Hormone-releasing Hormone Therapy in Patients With Metastatic Prostate Cancer Prevent Clinical Consequences of a Testosterone Flare? *Urology* 2010 Mar;75(3):642-7.
51. van Poppel H, Nilsson S. Testosterone Surge: Rationale for Gonadotropin-Releasing Hormone Blockers? *Urology* 2008 Jun;71(6):1001-6.
52. Persson BE, Kold OT, Jensen JK. Degarelix: a new approach for the treatment of prostate cancer. *Neuroendocrinology* 2009;90(3):235-44.

Primær Endokrin Behandling						
Sygdoms- stadie			Endokrin terapi alene	Bemærkninger	Antiandrogen	Depot kastration
T	N	M				
T1-2	0	0	Ikke indiceret	Ingen dokumenteret effekt på tid til progression eller på overlevelse. Derimod øget toksicitet.		
T3-4	X/0	0	Endokrin behandling kan tilbydes i form af kastration eller non-steroidt anti-androgen	Forlænger overlevelse	bicalutamid 150 mg x 1 dgl	GnRH agonist / GnRH antagonist
Any	1	0	Endokrin behandling kan tilbydes i form af kastration eller non-steroidt antiandrogen. Ved påvisning af mikro-metastaser i få regionære lymfeknuder i forbindelse med radikal prosta-tektomi, bør det indgå i overvejelserne at observere patienten med henblik på PSA-recidiv, førend endokrin behandling opstartes.	Forlænger progressionsfri overlevelse og generel overlevelse.	bicalutamid 150 mg x 1 dgl	GnRH agonist / GnRH antagonist
Any	Any	1	Hos asymptomatiske patienter: Kastration.	Med sigte på at udsætte tiden til progression og dermed hindre/ udsætte tidspunktet for alvorlige metastase- relaterede manifestationer.	Anti-flarebehandling: bicalutamid 50 mg x 1 flutamid 250 mg x 3	GnRH agonist / GnRH antagonist
			Hos symptomatiske patienter: Umiddelbar kastration.	Pallierende, reducerer risikoen for alvorlige komplikationer i form af spinal kompression, knoglesammenfald, ureter obstruktion og ekstraskelletale metastaser. Cave flare ved GnRH-agonist beh.	Anti-flarebehandling: bicalutamid 50 mg x 1 flutamid 250 mg x 3	
			Ved truende/ manifest tværslits-læsion: Umiddelbar kastration	Reducerer morbiditeten ved spinalkompression.		GnRH antagonist

Endokrin behandling i forbindelse med strålebehandling

Sygdoms- stadiet			Endokrin terapi i kombination med ekstern strålebehandling	Bemærkninger	Antiandrogen	Depot kastration
T	N	M				
T1- T2c	0	0	Ikke indiceret ved D'Amico lav -risikogruppe*)			
			Der har indtil videre ikke været enighed om endokrin terapi ved D'Amico intermedier -risikogruppe*) Ved D'Amico høj -risikogruppe*) (cT2c og/eller Gleason > 7 og/eller PSA > 20) anbefales ca. 3 års neoadjuverende + konkomittant + adjuverende endokrin behandling	Der er nylig evidens for moderat gunstig effekt af endokrin behandling i denne gruppe. National concensus afventes. Signifikant overlevelsesgevinst ved kombinationsbeh. vs. ekstern strålebehandling alene. Der findes ingen <i>head to head</i> sammenligning mellem kastrations- behandling og anti-androgen behandling. Der er mest evidens for GnRH-agonister, men overlevelses- gevinsten ved anti-androgen behandling i kombination med ekstern strålebehandling synes at være af samme størrelsesorden, som ved kastrationsbehandling. Fagudvalget er enige om, at alle GnRH-agonisters virkningsmekanisme er ens. Effekten ved anvendelse af GnRH-agonister som adjuverende behandling ved stråleterapi, anses således også at være ens, selvom det ikke er evidensmæssigt dokumenteret for alle GnRH-agonister, og selvom kun Zoladex, goserelin og Pamorelin, triptorelin af relevante GnRH agonister har modtaget registrering til denne sub-indikation i henhold til produktresumeeet.	bicalutamid 150 mg x 1 dgl	GnRH agonist / GnRH antagonist
≥T3	0	0	Disse patienter tilhører D'Amico høj-risikogruppen *) (og anbefales ca. 3 års neoadjuverende + konkomittant + adjuverende endokrin behandling			

Endokrin behandling ved recidiv efter kurativ behandling

Primær behandling	Endokrin terapi ved recidiv efter kurativ behandling	Bemærkninger	Antiandrogen	Depot kastration
Radikal prostatektomi Dissemineret sygdom	Ved mistanke om dissemineret sygdom uden påviselige knoglemetastaser kan endokrin behandling i form af anti-androgen opstartes.	Forlænger progressions-fri overlevelse. Ved Gleason score > 7 og PSADT < 12 mdr., synes der at være gevinst i form af længere progressionsfri overlevelse ved opstart af endokrin behandling inden PSA når værdier på 5-10.	bicalutamid 150 mg x 1	
	Ved knoglemetastaser anbefales umiddelbar kastrationsbehandling.	Jf. primær behandling af M+ sygdom	Anti-flare beh: bicalutamid 50 mg x 1 flutamid 250 mg x 3 Ingen antiflare ved behandling med degarelix	GnRH agonist / GnRH antagonist
Radikal prostatektomi Lokalt recidiv	Endokrin behandling i forbindelse med salvage strålebehandling anbefales indtil videre ikke rutinemæssigt.	Et stort randomiseret studie (RTOG9601) har dog vist bedre biokemisk recidivfri og metastasefri overlevelse ved samtidig 24 mdrs. non-steroid anti-androgen behandling.		
Strålebehandling Dissemineret sygdom	Ved mistanke om dissemineret sygdom uden påviselige knoglemetastaser efter intenderet kurativ strålebehandling, kan endokrin behandling i form af anti-androgen opstartes.	Forlænger progressionsfri overlevelse. Det er vanskeligt at give præcise retningslinjer for opstartstidspunkt men kort PSADT taler for tidlig opstart af endokrin behandling.	bicalutamid 150 mg x 1	
	Ved knoglemetastaser anbefales umiddelbar kastrationsbehandling.	Jfr. primær behandling af M+ sygdom.	Anti-flarebeh: bicalutamid 50 mg x 1 Ffutamid 250 mg x 3 Ingen antiflare ved behandling med degarelix	GnRH agonist / GnRH antagonist

Ligeværdige medicinske kastrationsbehandlinger.

Depotvarighed beror på et individuelt skøn, og aftales individuelt med den enkelte patient.

Endokrin kastration med 3 måneders GnRH agonist depotbehandling		
ATC	Generisk substans	Dosis
L02AE03	goserelin	10,8 mg
L02AE04	triptorelin	11,25 mg
L02AE02	leuprorelin, høj dosis	22,5 mg

Endokrin kastration med 6 måneders GnRH agonist depotbehandling		
ATC	Generisk substans	Dosis
L02AE04	triptorelin	22,5 mg
L02AE02	leuprorelin, høj dosis	45 mg

Endokrin kastration med 12 måneders GnRH agonist depotbehandling		
ATC	Generisk substans	Dosis
H01CA03	histrelin	50 mg

Endokrin kastration, specielt ved truende eller manifesteret tværsnitlæsion, med 1 måneders GnRH antagonist depotbehandling		
ATC	Generisk substans	Dosis
L02BX02	degarelix initial dosis	120 mg x 2
	degarelix til fortsat månedlig behandling	80 mg

Antiandrogen behandling

Daglig antiandrogen monoterapi som alternativ til kastrationsbehandling med GnRH agonist eller GnRH antagonist (Ved progression eller knoglemetastaser tilbydes patienten kirurgisk eller medicinsk kastration).			
ATC	Generisk substans	Dosis	Til
L02BB03	bicalutamid	150 mg	Patienter med begrænset tumorbyrde (M0 og M1) og hvor bevarelse af seksualfunktionen er væsentlig.

Daglig antiandrogen behandling som antiflairebehandling ved behandling med GnRH agonist			
ATC	Generisk substans	Dosis	Specielt til
L02BB03	bicalutamid	50 mg x 1	Patienter som har intolerans overfor Flutamid, bl.a. diarré
L02BB01	flutamid	250 mg x 3	Patienter som har intolerans overfor Bicalutamid, bl.a. gynækomasti og bryst smerter

Estimeret fordeling af endokrin behandling af prostatacancer (ca. 10.500 behandlingsår)					
Antiandrogen	GnRH agonist, 3 mdr. depot	GnRH agonist, 6 mdr. depot	GnRH agonist, 12 mdr. depot	GnRH antagonist, 1 mdr. depot	Antiflairebehandling med antiandrogen i kombination med GnRH agonist
Ca. 25 %	< 45 %	> 25 %	< 5 %	< 5 %	< 10 %

Medicinske kastrationsbehandlinger som kan fortsætte hos patienter i veletableret behandling

(anbefales ikke til nye eller skiftepatienter)

ATC	Generisk substans	Navn	Behandlingslængde	Dosis
L02AE02	leuprorelin, mellem dosis	Procren	3 mdr.	11,25 mg
L02AE02	leuprorelin, mellem dosis	Procren	6 mdr.	30 mg
L02AE02	leuprorelin, lav dosis	Leuprorelin "Sandoz"	3 mdr.	5 mg

Endokrin behandling som anvendes til indikationer der ligger uden for behandlingsvejledningen

Endokrin kastration med 1 måneds GnRH agonist depotbehandling		
ATC	Generisk substans	Dosis
L02AE02	leuprorelin, lav dosis	3,6 mg
L02AE02	leuprorelin, mellem dosis	3,75 mg
L02AE02	leuprorelin, høj dosis	7,5 mg
L02AE03	goserelin	3,6 mg
L02AE04	triptorelin	3,75 mg

Særlige forhold

Endokrin behandling anbefales ikke forud for radikal prostatektomi eller diagnostisk lymfeknude-staging.

Ved opstart af kastrationsbehandling med GnRH agonist ved metastatisk sygdom, bør samtidig non-steroidt anti-androgen gives i 2-4 uger, opstartet senest på dagen, hvor første dosis GnRH agonist gives.

Referencer: Fontana D et al. Three-month formulation of goserelin acetate (Zoladex 10.8 mg depot) in advanced prostate cancer: results from an Italian open multicenter trial. *Urol Int* 2003; 70: 316-320. Sartor O et al. An eight month clinical study of LA-2575 30.0 mg: a new 4-month, subcutaneous delivery system for leuprolide acetate in the treatment of prostate cancer. *Urology* 2003; 62: 319-323. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant?. *Urology* 2001;2 Suppl 1 :5-9.

Hos svært symptomatiske patienter med dissemineret sygdom, ex. truende eller manifest tværsnitssyndrom eller truende obstruktion af øvre urinveje, er behandling med GnRH agonist kontraindiceret. Behandling med **GnRH antagonist eller kirurgisk kastration anbefales** med henblik på rapid reduktion af se-testosteron.

*) D'Amico risikogrupper	Klinisk (cT)-stadium	Gleason score	PSA
Lav-risiko	< T2b	<7	<10
Intermedier-risiko	T2b	7	10 – 20
Høj-risiko	> T2b	>7	>20

Bemærkning: Ved lav-risiko cancer, skal alle tre kriterier være opfyldt, ved intermedier- og højrisiko-cancer skal blot et kriterium være opfyldt for at patienter placeres i den pågældende kategori.

Diskussion og konklusion:

- **Prioritering af anti-androgener til brug for behandlingsvejledningen for antiandrogener**
Med baggrund i anbefalingerne i den reviderede udgave af Prostatacancerbetænkningen (DaProCa /Dansk Urologisk Selskab) anbefales Bicalutamid som monoterapi idet stoffet er velundersøgt.

Flutamid kan således udelukkende anvendes i anti-flare behandling.

Der kan endvidere være individuelle patientmæssige eller bivirkningsmæssige præferencer som prioriterer et lægemiddel frem for et andet.

- **Prioritering af GnRH-agonister og GnRH-antagonister til brug for behandlingsvejledningen**

Fagudvalget for endokrin behandling af Cancer Prostatæ har valgt at basere sin anbefaling af disse lægemidler på evnen til at sænke se-testosteron koncentrationen under 50 ng/dl (kastrationsniveau) svarende til European Association of Urology's og Dansk Urologisk Selskabs anbefalinger. Dette kan dokumenteres ved publiceret dokumentation eller underliggende studierapport. Ud fra denne forudsætning vurderes lægemidlerne effektmæssigt som værende ligeværdige.

Der kan være individuelle patientmæssige eller bivirkningsmæssige præferencer, som prioriterer et lægemiddel frem for et andet.

Endvidere lægges der for GnRH-antagonister vægt på hurtigheden af indtræffelse af kastrationsniveauet som relevant for patienter med truende eller manifest tværsnitssyndrom.

Referencer, herunder til relevant lovgivning

Nationale retningslinjer for behandling af prostatacancer (Prostatacancer Betænkningen af 2005 med revision 2010 – 2011, afsnit om endokrin behandling, Peter Iversen).

Internationale guidelines er udarbejdet af EAU (European Association of Urology) i 2010.