

# Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for enzalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft

Handelsnavn	Xtandi
Generisk navn	Enzalutamid
Firma	Astellas Pharma a/s
ATC-kode	L0BB04
Virkningsmekanisme	Enzalutamid er et potent antiandrogen, som virker ved at hæmme signalering fra androgenreceptorer, hvorved aktiviteten af androgener blokeres. Enzalutamid gives i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT).
Administration/dosis	Enzalutamid er tilgængelig som 40 mg kapsler til oral brug. Enzalutamid administreres som en daglig dosis á 160 mg (fire kapsler). Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
Forventet EMA-indikation	Behandling af voksne mænd med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft i kombination med ADT.
Godkendelsesdato	30. oktober 2018
Offentliggørelsesdato	31. oktober 2018
Dokumentnummer	29190
Versionsnummer	1.0

*Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1*

## Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund .....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Enzalutamid.....	5
3	Kliniske spørgsmål .....	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	5
3.2	Valg af effektmål.....	5
	Kritiske effektmål.....	7
	Vigtige effektmål.....	7
	Mindre vigtige effektmål.....	9
4	Litteratursøgning .....	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Referencer.....	11
7	Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	13

## Forkortelser

ADT:	Androgen deprivationsterapi
AE:	Uønsket hændelse ( <i>adverse event</i> )
CI:	Konfidensinterval
CRPC:	Kastrationsresistent prostatakraft
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LHRH:	<i>Luteinising Hormone Releasing Hormone</i>
mCRPC:	Metastaserende kastrationsresistent prostatakraft
MFS:	Metastasefri overlevelse ( <i>metastasis free survival</i> )
nmCRPC:	Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft
OR:	<i>Odds Ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse ( <i>overall survival</i> )
PCWG2:	<i>Prostate Cancer Working Group 2</i>
PSA:	Prostata-specifikt antigen
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR:	Relativ Risiko
SRE:	Skeletrelateret hændelse ( <i>skeletal-related event</i> )
TUR-P	Transurethral resektion af prostata

## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af enzalutamid som mulig standardbehandling af patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (nmCRPC). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende enzalutamid modtaget den 19. juli 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af enzalutamid sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem enzalutamid og den specificerede komparator af både absolutte og relative værdier for den udspecifiede population i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

## 2 Baggrund

Prostatakræft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakræft manifesterer sig sjældent hos mænd under 50 år, men incidensen er herefter stærkt stigende [1]. Incidensen for perioden 2011-2015 er angivet til 4.519 tilfælde per år. Ved udgangen af 2017 var prævalensen af mænd med prostatakræft 38.210 [1]. Den relative overlevelse for patienter diagnosticeret med prostatakræft var i perioden 2013-2015 98 % efter 1 år og 88 % efter 5 år [2].

Patienter med prostatakræft, der endnu ikke har modtaget kastrationsbehandling (androgen deprivationsterapi (ADT)) eller responderer på behandling, kaldes kastrationsensitive. De fleste kastrationssensitive prostatakræfttilfælde vil over tid progrediere til kastrationsresistente. Kastrationsresistent prostatakræft (CRPC) defineres ved serum testosteron i kastrationsniveau ( $< 0,5$  ng/mL eller  $1,7$  nmol/L) og progression enten biokemisk eller radiologisk [3]. Fagudvalget estimerer, at ca. 1.500 udvikler CRPC årligt [4].

Ikke-metastaserende CRPC (nmCRPC) defineres som CRPC uden påviste fjernmetastaser. Sygdommen betegnes som højrisiko nmCRPC i de tilfælde, hvor PSA-fordoblingstid er på eller under 10 måneder, da dette er forbundet med en øget risiko for udvikling af metastaser [5]. I Danmark er der ikke tradition for at behandle patienter med lokalavanceret ikke kurabel prostatakræft uden fjernmetastaser med ADT - også selvom PSA er stigende. Disse patienter behandles i stedet med antiandrogenet bicalutamid [6,7]. Dette betyder, at populationen af højrisiko nmCRPC aktuelt er lille. Fagudvalget vurderer, at 100 patienter årligt vil være kandidater til behandling med enzalutamid.

Median metastasefri overlevelse blandt mænd med højrisiko nmCRPC er mellem 16-18 måneder [5]. Fagudvalget estimerer, at medianoverlevelsen for patienter med højrisiko nmCRPC er ca. 3 år, og det anslås at 5-års-overlevelsen er ca. 20 % [5].

### 2.1 Nuværende behandling

Patienter med nmCRPC får ADT, enten ved bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH)-analoger [3].

Der findes på nuværende tidspunkt ikke nogen anden behandling til patienter med højrisiko nmCRPC, hvor eneste tegn på sygdomsprogression er stigende PSA-niveau uden radiologisk bevis for fjernmetastaser.

## 2.2 Enzalutamid

Enzalutamid er et potent antiandrogen, som virker ved at hæmme signalering fra androgenreceptorer, hvorved aktiviteten af androgener blokeres. Enzalutamid gives i kombination med ADT. ADT virker ved at reducere androgenproduktionen i testiklerne, men påvirker ikke androgenproduktionen i binyrerne eller i tumoren i prostata, hvorfor testosteron stadig kan detekteres i serum. Behandling med enzalutamid i kombination med ADT vil derfor resultere i, at effekten af tilstedeværende androgener reduceres.

Enzalutamid forventes godkendt af EMA som førstelinjebehandling i kombination med ADT til voksne patienter med højrisiko nmCRPC.

Der er tale om en indikationsudvidelse, idet enzalutamid allerede er godkendt til behandling af patienter med metastaserede CRPC (mCRPC), som er asymptomatiske eller har lette symptomer efter svigt af ADT, og hvor kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret. Enzalutamid er også indiceret til behandling af mCRPC-patienter, hvis sygdom er progredieret under eller efter taxanbaseret kemoterapibehandling [9].

Enzalutamid gives som 40 mg kapsler i en daglig dosis á 160 mg (fire kapsler). Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Enzalutamid gives i kombination med ADT [9].

## 3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvad er den kliniske merværdi af enzalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med standardbehandling til mænd med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (nmCRPC)?*

#### *Population*

Patienter med højrisiko (PSA-fordoblingstid på eller under 10 måneder) ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (nmCRPC) i PS 0-1.

#### *Intervention*

Enzalutamid i kombination med ADT, jf. afsnit 2.2.

#### *Komparator*

ADT.

#### *Effektmål*

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

### 3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. De fastsatte mindste kliniske relevante forskelle baserer sig på fagudvalget kliniske vurdering, hvis ikke andet er angivet.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

**Table 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Samlet overlevelse	Kritisk	Dødelighed	Median OS	En median forskel på 6 måneder
			Andel patienter i live efter 3 år	En forskel på 5 procentpoint
Bivirkninger / uønskede hændelser (AE'er)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med grad 5 bivirkninger	En forskel på 2 procentpoint
			Derudover en kort beskrivelse af disse events	
	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med grad 3-4 AE'er	En forskel på 5 procentpoint
Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne baseret på de kliniske studier med henblik på at vurdere hændelsernes alvorlighed, håndterbarhed og tyngde.			Narrativ vurdering	
Metastasefri overlevelse (MFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median MFS  Andel af patienter, der er metastasefri efter 3 år	En median forskel på 12 måneder  En forskel på 20 procentpoint
Skeletrelaterede hændelser (SRE'er)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der er fri for skeletrelaterede hændelser efter 3 år	En forskel på 5 procentpoint
Tid til kræftrelaterede procedurer	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median tid for udsættelse til kræftrelaterede procedurer	En median forskel på 6 måneder
Livskvalitet målt ved FACT-P	Vigtig	Livskvalitet	Andelen af patienter, som oplever en $\geq$ 10 points reduktion fra baseline ved 2, 6 og 12 måneder	En forskel på 10 procentpoint

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid med mindre anden grænse er indikeret.

## *Kritiske effektmål*

### **Samlet overlevelse (OS)**

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. OS defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til død uanset årsag. For OS anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: median OS og OS-rate. Disse to mål vil supplere hinanden.

Fagudvalget betragter OS som et kritisk effektmål, da kastrationsresistent prostatakræft er en dødelig sygdom. Fagudvalget estimerer, at medianoverlevelsen for den pågældende patientgruppe i den eksisterende behandling er 3 år, og det anslås at 5-års-overlevelsen er ca. 20 % [5]. Fagudvalget vurderer derfor, at en forskel på 6 måneder i median OS og en forskel på 5 procentpoint i andelen af patienter, der er i live efter 3 år, er klinisk relevant.

### **Bivirkninger grad 5**

Fagudvalget vurderer, at grad 5 bivirkninger er særligt kritisk, idet det omhandler mortalitet som følge af behandlingen. Fagudvalget finder det relevant at se en særskilt opgørelse for grad 5 bivirkninger, da behandling med enzalutamid er forbundet med en mulig øget risiko for hændelser, som kan resultere i død.

Fagudvalget ønsker en opgørelse over andelen af patienter, der får grad 5 bivirkninger samt en kort beskrivelse af disse og en angivelse af, hvornår i behandlingsforløbet bivirkningen er opstået. Fagudvalget vil kun acceptere en lav forekomst af grad 5 bivirkninger i denne patientpopulation, da de i udgangspunktet er asymptomatiske, metastasefri og har lang forventet overlevelse. Den mindste klinisk relevante forskel er derfor sat til 2 procentpoint.

## *Vigtige effektmål*

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

Uønskede hændelser har betydning for den enkelte patients livskvalitet og efterlevelse.

Fagudvalget ønsker en sammenligning af andelen af patienter, der får grad 3-4 uønskede hændelser (AE'er). Da der typisk er tale om asymptomatiske patienter, betragter fagudvalget selv få tilfælde af grad 3-4 AE'er som alvorlige. Fagudvalget vil derfor kun acceptere en lille forskel i forekomsten af grad 3-4 AE'er, og den mindste klinisk relevante forskel er sat til 5 procentpoint.

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne for enzalutamid med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne. Ansøger bedes derfor bidrage med en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for lægemidlet baseret på produktresuméet. Ved kardiovaskulære hændelser ønsker fagudvalget desuden en opgørelse af type (hjerteinfarkt, cerebralt infarkt, cerebral hæmoragi, atrieflimren, hypertension eller venøs emboli).

### **Metastasefri overlevelse (MFS)**

Metastasefri overlevelse (MFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression. MFS defineres som tiden fra randomisering til radiologisk progression eller død uanset årsag. Radiologisk progression er defineret ved forekomst af en eller flere knoglemetastaser bestemt ved knogleskanning [10] eller forekomst af bløddelsmetastaser bestemt ved CT- eller MR-skanning i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) [11]. I en retrospektiv analyse af data fra mænd med tilbagevendende sygdom efter

kastration blev MFS vurderet som værende en uafhængig prædikator for OS og et relevant foreløbigt endepunkt i kliniske forsøg [12].

Fagudvalget betragter MFS som et vigtigt effektmål, da det belyser perioden under sygdomsforløbet, hvor sygdommen er i ro. Udvikling af metastaserende sygdom er forbundet med kræftrelaterede komplikationer og øget risiko for død. Median MFS blandt mænd med højrisiko nmCRPC er 16-18 måneder [5]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for median MFS er 12 måneder. Herudover vurderer fagudvalget, at en absolut forskel på 20 procentpoint i MFS-rate ved 3 år sammenlignet med komparator er klinisk relevant.

### **Skeletrelaterede hændelser (SRE'er)**

En skeletrelateret hændelse (SRE) er en selvstændig alvorlig begivenhed, som kan være relateret til knoglemetastaser. SRE'er defineres som patologiske frakturer, tværsnitssyndrom, malign hypercalcæmi, behov for pallierende strålebehandling eller ortopædkirurgisk intervention. Effekt på udviklingen af SRE'er kan angives som en reduktion i antallet af patienter med SRE'er på et givet tidspunkt eller tiden fra randomisering til første SRE.

En stor del af de patienter, som dør af CRPC, vil have knoglemetastaser, hvilket kan resultere i at patienten får SRE'er. Fagudvalget vurderer, at SRE'er er et vigtigt effektmål, da det er særligt invaliderende for patienten, påvirker livskvalitet betydeligt og er behandlings- eller indlæggelseskrævende. Fagudvalget ønsker derfor en opgørelse over andelen af patienter, der er fri for SRE'er efter 3 år og finder, at en forskel på 5 procentpoint er klinisk relevant.

### **Tid til kræftrelaterede procedurer**

Kræftrelaterede procedurer defineres som pallierende indgreb imod tilstande forårsaget af lokoregional progression af sygdommen (transurethral resektion af prostata (TUR-P), nefrostomi/JJ kateter, stomi, palliativ strålebehandling etc). Tid til kræftrelaterede procedurer defineres som tiden fra randomisering til første kræftrelaterede procedurer.

Fagudvalget vurderer, at dette effektmål er vigtigt, idet det beskriver lokalvækst af prostata og er et udtryk for klinisk betydende sygdomsprogression, som har direkte indflydelse på patientens livskvalitet. Fagudvalget ønsker en opgørelse over median tid til kræftrelaterede procedurer og finder, at en median forskel på 6 måneder mellem intervention og komparator er klinisk relevant.

### **Livskvalitet**

Fagudvalget betragter livskvalitet som et vigtigt effektmål, idet behandling med enzalutamid er livsforlængende og ikke kurativ. De fleste nmCRPC-patienter er asymptomatiske og har forholdsvis god livskvalitet. Fagudvalget mener derfor, at det er vigtigt at sikre, at patienternes livskvalitet ikke påvirkes i negativ retning ved behandling med enzalutamid. Fagudvalget forventer, at dette effektmål kan give en indikation af, om eventuelle bivirkninger ved produktet påvirker patienternes livskvalitet.

Fagudvalget ønsker livskvalitet målt ved FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate), som er et valideret spørgeskema, der bruges i vurdering af den helbredsrelaterede livskvalitet hos mænd med prostatakræft [13]. En ændring i score på mindst 6-10 point på en skala fra 0-156 indikerer en klinisk relevant forbedring eller forværring i livskvalitet. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som forskellen i andelen af patienter, som oplever  $\geq 10$  points reduktion fra baseline ved 2, 6 og 12 måneder baseret på Basch et al. 2013, som benytter en mere konservativ grænse [14]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoint.



Mindre vigtige effektmål

### Tid til næste behandling

Tid til næste behandling anvendes til vurdering af sygdomsprogression. Det defineres som tiden fra randomisering til igangsættelse af næste behandling. Fagudvalget betragter det som et mindre vigtigt effektmål, da det delvist afspejles i opgørelsen af MFS og tid til kræftrelaterede procedurer.

### Tid til PSA-progression

PSA-progression anvendes til vurdering af sygdomsprogression. Det defineres i henhold til *Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2)*. Fagudvalget vurderer, at PSA-progression er et mindre vigtigt effektmål, da det delvist afspejles i opgørelsen af MFS.

## 4 Litteratursøgning

### Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European Public Assessment Reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

### Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel	Blokkene til venstre og højre kombineres med AND	Indikation
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Enzalutamid</b></li> </ul> <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Prostatakræft</b></li> <li><b>Androgen deprivationsterapi (ADT)</b></li> </ul> <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afreporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Studier ekskluderes på baggrund af den PICO-beskrivelse, der er angivet under det kliniske spørgsmål. Studierne skal rapportere mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål. Hvis der findes randomiserede kontrollerede studier, som kan besvare de kliniske spørgsmål, inkluderes data fra disse. Hvis der ikke findes randomiserede kontrollerede studier, kan data fra ukontrollerede kliniske studier inddrages. Data kan også ekstraheres fra EMAs EPAR, selvom denne ikke identificeres i litteratursøgningen.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

## 5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra den forhåndsdefinerede PICO-beskrivelse, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelige for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikke-alvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemethode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 6 Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark - Cancerregisteret. 2016;51.
2. Sundhedsdatastyrelsen. Kræftoverlevelse i Danmark 2001-2015. 2017.
3. DUCG - Dansk Urologisk Cancer Gruppe DaProCa (Prostatacancer). Kliniske retningslinjer 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://ducg.dk/daproca-prostatacancer/>
4. RADS. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2015;
5. Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2017;120(5):E80–6.
6. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, et al. Bicalutamide Monotherapy Versus Flutamide Plus Goserelin in Prostate Cancer Patients: Results of an Italian Prostate Cancer Project Study. 1999;
7. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary A V, Anderson JB, Poppel HVAN, Tammela TLJ, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol.* 2000;164(November):1579–82.
8. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: A systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011;65(11):1180–92.
9. EMA - European Medicines Agency. Bilag i produktresumé 1 - Xtandi. 2017;1–39.
10. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1402–18.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47.
12. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, Yang T, Shaikat F, Partin AW, et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2881–6.

13. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta K. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Adult Urol.* 1997;4295(97).
14. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: Patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1193–9.

## 7 Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Inge Mejlholm, formand Overlæge	LVS
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Simon Buus Afdelingslæge, ph.d.	Region Midtjylland
Michael Borre Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., ph.d.	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Ulla Geertsen Ledende overlæge	Region Syddanmark
Hans-Erik Wittendorff Overlæge	Region Sjælland
Redas Trepiakas Overlæge	Region Sjælland
Rasmus Bisbjerg Overlæge	Region Hovedstaden
Annette Nørkær Pedersen Afdelingsleder, farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Stefan Tiessen Overlæge	Dansk Urologisk Selskab
Ahmed H. Zedan Ph.d.-studerende	Inviteret af formanden
Ole Jensen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Leif Otterstrøm Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
 Dampfærgevej 27-29, 3.  
 2100 København Ø  
 + 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

*Sekretariatets arbejdsgruppe:*

Ditte Marie Brix (projekt- og metodeansvarlig)

Anne Sofie Gram (projektdeltager)

Ilse Linde (koordinator)

Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)