

Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk prostatakræft

Prio



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

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

Om protokollen

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

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

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 25. april 2023

Dokumentnummer 165256

Versionsnummer 1.1

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. april 2023



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Baggrund	4
3.	Introduktion	4
3.1	Metastatisk kastrationssensitiv prostatakraft	4
3.2	Behandling af metastatisk prostatakraft	5
3.3	Lægemidlerne	7
4.	Medicinrådets kliniske spørgsmål	8
4.1	Kliniske spørgsmål	9
4.1.1	Klinisk spørgsmål 1.....	9
4.1.2	Klinisk spørgsmål 2.....	9
4.2	Valg af effektmål	10
4.2.1	Kritiske effektmål	11
4.2.2	Vigtige effektmål	11
4.3	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	12
4.3.1	Patientværdier og præferencer	12
5.	Øvrige forhold vedrørende behandlingen	13
5.1	Monitorering af effekt	13
5.2	Kriterier for opstart, skift og seponering	13
6.	Klinisk sammenligningsgrundlag	13
7.	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	13
7.1	Søgning efter kliniske retningslinjer.....	13
7.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier	14
7.3	Udvælgelse af litteratur	15
8.	Kvalitetsvurdering	16
9.	Databehandling og analyse.....	16
10.	Referencer	17
11.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	18
12.	Versionslog	19



1. Begreber og forkortelser

- ARTA:** *Androgen receptor-targeted agents*
- CSPC:** *Metastatisk kastrationssensitiv prostatakæft (castration-sensitive prostate cancer)*
- DaProCa:** *Dansk Urologisk Cancer Gruppe*
- GRADE:** *System til at vurdere evidens (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)*
- ITT:** *Intention-to-treat*
- mCRPC:** *Metastatisk kastrationsresistent prostatakæft (castration-resistant prostate cancer)*
- MeSH:** *Medical Subject Headings*
- NICE:** *The National Institute for Health and Care Excellence*
- PICO:** *Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)*
- PP:** *Per-protocol*
- RCT:** *Randomiseret kontrolleret studie (Randomised Controlled Trial)*
- SMD:** *Standardized Mean Difference*



2. Baggrund

Protokollen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen, fordi Medicinrådet den 28. september 2022 besluttede at udarbejde en samlet behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk prostatakræft.

Baggrunden for Medicinrådets beslutning er:

- at der er kommet flere relevante behandlinger til patienter med metastatisk kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC), som kan forbedre prognosen for sygdommen og evt. ligestilles med mulighed for at skabe priskonkurrence
- at en eventuel ibrugtagen af nye behandlinger inden for mCSPC kunne påvirke senere behandlingslinjer
- at terapiområdet udgør en væsentlig udgiftspost.

Sideløbende med nærværende behandlingsvejledning udarbejder Medicinrådet en behandlingsvejledning vedr. lægemidler til medicinsk kastration ved prostatakræft.

3. Introduktion

3.1 Metastatisk kastrationssensitiv prostatakræft

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

På diagnosetidspunktet inddeles patienternes sygdom i tre kategorier: lokaliseret, lokalavanceret og metastatisk prostatakræft. Omdrejningspunktet for denne protokol er metastatisk prostatakræft.

Metastatisk prostatakræft inddeles i kastrationssensitiv og kastrationsresistent sygdom. Kastrationssensitiv prostatakræft omfatter patienter, som endnu ikke har modtaget behandling, der sænker testosteronniveauet (androgen deprivationsterapi (ADT) eller kastrationsbehandling). Metastatisk kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC) kan være nydiagnosticeret, alternativt kan sygdommen være udviklet over tid, ofte efter forsøg på kurativ behandling af lokaliseret eller lokalavanceret sygdom (Figur 1).

Ud fra metastasebyrden inddeles mCSPC yderligere i høj- og lavvolumensygdom. Højvolumensygdom er defineret ved metastaser i de indre organer (viscera) og/eller tilstedeværelsen af 4 eller flere knoglemetastaser, hvoraf mindst 1 ligger uden for bækkenet/rygsøjlen. Øvrige patienter kategoriseres som havende lavvolumensygdom.

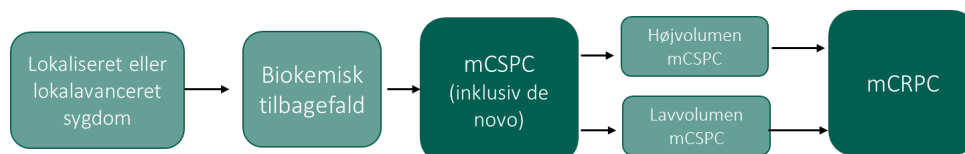
mCSPC udvikler sig over tid til metastatisk kastrationsresistent prostatakræft (mCRPC), defineret som sygdomsprogression trods serum-testosteron i kastratniveau ($< 1,7$



nmol/L) [4]. Hos en mindre gruppe af patienter forudgås mCRPC af non-metastatisk kastrationsresistent prostatakræft (nmCRPC).

Fagudvalget estimerer, at median progressionsfri overlevelse blandt patienter med mCSPC er henholdsvis ca. 24 måneder for højvolumen og ca. 30 måneder for lavvolumen. Fagudvalget estimerer, at medianoverlevelsen for patienter med højvolumen mHSPC er ca. 4 år og > 5 år for lavvolumenpatienter.

De overordnede indgange og patientforløb er illustreret i Figur 1.



Figur 1. Sygdomsforløb for patienter med metastatisk prostatakræft.

3.2 Behandling af metastatisk prostatakræft

Behandlingen af metastatisk prostatakræft er kompleks og afhænger af flere forhold såsom patientens komorbiditet, performancestatus og foregående behandling. Derudover er behandling af mCSPC afhængig af sygdomsvolumen. Behandling af metastatisk prostatakræft er i Danmark angivet i Dansk Urologisk Cancer Gruppens (DaProCa) kliniske retningslinjer [5].

De fleste patienter med metastatisk prostatakræft tilbydes i dag behandling med livslang androgen deprivationsterapi (ADT). ADT omfatter enten kirurgisk fjernelse af testiklerne (bilateral orkiektomi) eller medicinsk kastration [6]. Behandling med ADT afdækkes særsomt i 'Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. lægemidler til medicinsk kastration ved prostatakræft'.

Behandling af metastatisk sygdom gives med det formål at bremse sygdommens udvikling og opnå levetidsforlængelse samt at lindre eventuelle symptomer fra sygdommen. Ud over livslang ADT behandles metastatisk sygdom oftest med andre supplerende behandlingsmodaliteter, herunder strålebehandling, kemoterapi samt yderligere endokrin behandling, herunder ved brug af såkaldte *androgen receptor-targeted agents* (ARTA) [5]. Sidstnævnte omfatter lægemidler, som enten hæmmer produktionen af mandlige kønshormoner, eller som blokerer for effekten af disse hormoner i kræftcellerne.

Standardbehandling til patienter med metastatisk kastrationssensitiv prostatakræft

Den nuværende standardbehandling ved mCSPC afhænger som beskrevet af, om patienten har høj- eller lavvolumensygdom. Behandlingen gives, uafhængigt af om patienterne har nydiagnosticeret sygdom, eller deres metastatiske sygdom er udviklet efter eventuel lokalbehandling.

Jf. DaProCa's retningslinjer anbefales patienter med højvolumen mCSPC kombinationsbehandling med ADT, docetaxel (kemoterapi) og abirateron (ARTA) [5].



Patienter, der ikke vurderes at være egnede til behandling med docetaxel, anbefales i stedet kombinationsbehandling med ADT og ARTA.

Patienter med lavvolumen mCSPC anbefales ADT og lokal strålebehandling mod prostata. Strålebehandlingen gives over 4 uger med 60 Gy på 20 behandlinger eller tilsvarende [2].

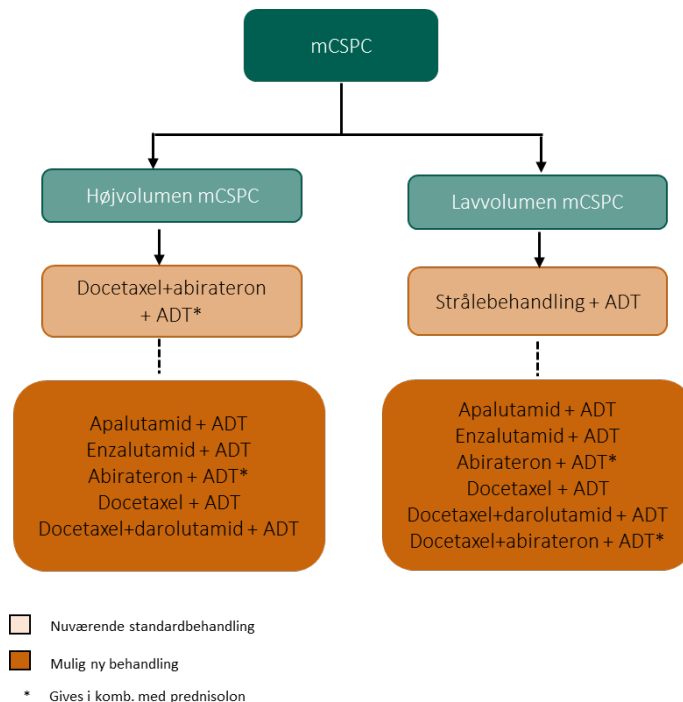
Standardbehandling til patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakraft

Nuværende standardbehandling ved mCRPC afhænger af den behandling, patienten tidligere har fået, da patienter med mCRPC som udgangspunkt ikke genbehandles med lægemidler, som patienten tidligere har været behandlet med. Behandling med ARTA opfattes i den forbindelse som ét lægemiddel. Hovedparten af patienterne med mCRPC vil følge et af de tre nedenstående regimer i 1. linje:

- Patienter, som ikke tidligere har modtaget behandling med ARTA, tilbydes behandling med ARTA eller docetaxel.
- Patienter, som tidligere har modtaget behandling med ARTA, tilbydes behandling med docetaxel.
- Patienter, som tidligere har modtaget behandling med ARTA og docetaxel, tilbydes behandling med cabazitaxel.

Mulig ny behandling af metastatisk prostatakraft

Som det fremgår af Figur 2, findes der flere relevante behandlingsregimer til patienter med mCSPC. En eventuel ligestilling af disse vil have konsekvenser for behandlingen af mCRPC. Fagudvalget ønsker derfor at afvente resultatet af vurderingen vedr. mCSPC, inden der tages stilling til, om der er lægemidler, som kan ligestilles for mCRPC. Resten af denne behandlingsvejledning vil derfor udelukkende fokusere på mCSPC.



Figur 2. Nuværende og mulig ny behandling af mCSPC.



3.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af Tabel 1. Foruden de nedenfor beskrevne lægemidler er strålebehandling til lavvolumen mCSPC standardbehandling.

De godkendte indikationer for de fleste af lægemidlerne omhandler voksne mænd med mCSPC. Dog omfatter den godkendte indikation for abirateron specifikt patienter med nydiagnosticeret *højrisiko* mCSPC [7]. Fagudvalget vurderer desuden, at behandling med abirateron også er relevant hos patienter med lavvolumen mCSPC [5]. Baggrunden herfor er en post-hoc-analyse fra STAMPEDE-studiet, hvor abirateron har vist sig at have positiv effekt på både progressionsfri overlevelse (PFS) og overlevelse (OS) hos patienter med mCSPC, uanset sygdomsvolumen [8].

Kombinationsbehandling med ADT, docetaxel og darolutamid til patienter med mCSPC afventer aktuelt markedsføringsgodkendelse i EMA. Markedsføringsgodkendelsen forventes at være på plads, inden behandlingsvejledningen for metastatisk prostatakræft er færdiggjort. For kombinationsbehandling med ADT, docetaxel og abirateron er der ikke ansøgt om markedsføringstilladelse i EMA. Da abirateron for nyligt er gået af patent, forventes dette heller ikke at ske. Kombinationsbehandling med ADT, docetaxel og abirateron betegnes således som off-label. Behandlingen er anbefalet af DaProCa, og Medicinrådet vurderer derfor, at den kan indgå i den aktuelle behandlingsvejledning. Baggrunden herfor er, at der foreligger publicerede data fra et stort randomiseret klinisk studie (PEACE-1), som gør, at data vedrørende effekt og sikkerhed er tilgængelige [9]. Derudover er behandlingen anbefalet i DaProCa's retningslinjer som nuværende standardbehandling [10].

Tabel 1. Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen for patienter med mCSPC.

ATC-kode	Lægemiddel: Generisk navn (Handelsnavn)	Indikation ved mCSPC	Administration og dosering
L02BX03	Abirateron acetat (kaldes abirateron)	Nydiagnosticeret højrisiko ¹ mCSPC	Oralt (tabletter) én gang dagligt i en anbefalet dosis på 1.000 mg Gives i kombination med lavdosis prednisolon og ADT
L02BB05	Apalutamid (Erleada)	Behandling af voksne med mCSPC	Oralt (tabletter) én gang daglig i en anbefalet dosis på 240 mg Gives i kombination med ADT
L02BB04	Enzalutamid (Xtandi)	Behandling af mCSPC	Oralt (tabletter) én gang dagligt i en anbefalet dosis på 160 mg Gives i kombination med ADT



ATC-kode	Lægemiddel: Generisk navn (Handelsnavn)	Indikation ved mCSPC	Administration og dosering
L01CD02	Docetaxel	Behandling af voksne med mCSPC	Gives IV i en dosis på 75 mg/m ² hver 3. uge i 6 serier Gives i kombination med ADT og evt. lavdosis prednisolon
L01CD02 L02BB06	Docetaxel + darolutamid (Nubeqa) (under vurdering i EMA)	Behandling af voksne med mCSPC	Docetaxel gives IV i en dosis på 75 mg/m ² hver 3. uge i 6 serier Darolutamid gives som tablet i en dosis på 600 mg to gange dagligt (1.200 mg/dag) Gives i kombination med ADT og evt. lavdosis prednisolon
L01CD02 L02BX03	Docetaxel + abirateron (off-label) ²	Behandling af voksne med mCSPC	Docetaxel gives IV i en dosis på 75 mg/m ² hver 3. uge i 6 serier Abirateron gives som tablet i daglig dosis på 1.000 mg Gives i kombination med ADT og lavdosis prednisolon

¹Fagudvalget vurderer, at hovedparten af patienterne med højvolumen mCSPC også vil have højrisiko mCSPC, defineret ud fra 2/3 følgende kriterier: Gleason Score 8 eller højere; viscerale metastaser; 3 eller flere knoglemetastaser. Patienter med lavvolumen mCSPC, der ikke samtidig har højrisiko mCSPC, er ikke omfattet af indikationen for abirateron (off-label).

²Docetaxel + abirateron + ADT er ikke godkendt af EMA til indikationen (off-label).

Medicinerådet gennemgår evidensen for alle interventioner i de kliniske spørgsmål og vil vurdere, hvordan behandlingerne som kombination skal håndteres i forhold til en lægemiddelrekommendation.

4. Medicinerådets kliniske spørgsmål

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

De kliniske spørgsmål for behandlingsvejledningen vil kun omhandle behandlingsmodaliteter til mCSPC, da fagudvalget som nævnt ønsker at afvente resultatet af vurderingen vedr. mCSPC, inden der tages stilling til, om der er lægemidler, som kan ligestilles for mCRPC.



4.1 Kliniske spørgsmål

4.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidlerne til behandling af højvolumen mCSPC?

Population

Patienter med højvolumen mCSPC.

Interventioner¹

Apalutamid

Abirateron

Enzalutamid

Docetaxel

Docetaxel + abirateron

Docetaxel + darolutamid.

Alle behandlinger gives i kombination med ADT. Abirateron gives i kombination med lavdosis prednisolon.

Komparator

Lægemidlerne eller lægemiddelkombinationerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.2.

4.1.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidlerne til behandling af lavvolumen mCSPC?

Population

Patienter med lavvolumen mCSPC.

Interventioner²

Apalutamid

Abirateron

Enzalutamid

Docetaxel

Docetaxel + abirateron

Docetaxel + darolutamid

Lokal strålebehandling.

¹ Medicinrådet gennemgår evidensen for alle interventioner i de kliniske spørgsmål og vil vurdere, hvordan behandlingerne som kombination skal håndteres i forhold til en lægemiddelrekommandation.

² Se fodnote 1.



Alle behandlinger gives i kombination med ADT. Abirateron gives i kombination med lavdosis prednisolon.

Effektmål

Se afsnit 4.2.

4.2 Valg af effektmål

Medicinerådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 2.

Tabel 2. Effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Højvolumen	
		Median OS	4 mdr.
		OS-rate ved 36 mdr.	5 %-point
		Lavvolumen	
		Median OS	4 mdr.
		OS-rate ved 48 mdr.	5 %-point
Livskvalitet	Kritisk	Andel med forbedret FACT-P score (≥ 10 points reduktion fra baseline) ved minimum 12 måneder	10 %-point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Højvolumen	
		Median PFS	8 mdr.
		PFS-rate ved 24 mdr.	10 %-point
		Lavvolumen	
		Median PFS	8 mdr.
		PFS-rate ved 36 mdr.	10 %-point
Uønskede hændelser (grad 3-4)	Vigtigt	Andel, som oplever grad 3-4 uønskede hændelser Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser	10 %-point

For alle effektmål anvender Medicinerådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller



i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I behandlingsvejledningen inddrager Medicinrådet MKRF, hvor der ses signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler, for at belyse størrelsesordenen af effekten, og hvorvidt denne er klinisk relevant.

4.2.1 Kritiske effektmål

Samlet overlevelse

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

Fagudvalget estimerer, at den mediane OS for patienter med højvolumen mCSPC er ca. 4 år med de nuværende behandlingsmuligheder. 2-års OS-raten er ca. 70 %.

For patienter med lavvolumen mCSPC estimerer fagudvalget, at den mediane OS er > 5 år med de eksisterende behandlinger, og 3-års OS-raten er ca. 80 %.

På den baggrund vurderer fagudvalget, at en forskel i median OS på 4 måneder for højvolumen og lavvolumen mCSPC er klinisk relevant. Derudover vurderer fagudvalget, at en forskel på 5 %-point i andelen af patienter, der er i live efter 36 mdr. for højvolumen mCSPC og 48 mdr. for lavvolumen mCSPC, er klinisk relevant.

Livskvalitet

Fagudvalget betragter livskvalitet som et kritisk effektmål, idet behandlingen for metastatisk prostatakræft er livsforlængende og ikke-kurativ.

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. En høj samlet score på en skala fra 0 til 156 point indikerer høj livskvalitet. Effektmålet ønskes opgjort som forskellen i andelen af patienter, der oplever ≥ 10 points reduktion fra baseline baseret på Basch et al. 2013 [11]. Data for livskvalitet bør være opgjort ved baseline og minimum 12 måneder efter. Den mindste klinisk relevante forskel er sat til 10 %-point for både høj- og lavvolumen mCSPC. Data med længst mulig opfølgningstid vil blive anvendt. Hvis der ikke foreligger data på FACT-P, vil fagudvalget i stedet se på andre data for livskvalitet. Fagudvalget vil i det tilfælde vurdere data for livskvalitet narrativt.

4.2.2 Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse

PFS anvendes som mål for sygdomsbyrde og sygdomskontrol i vurderingen af behandlingsmodaliteterne til mCSPC. Fagudvalget vurderer, at det er et mål i sig selv at forsinke progressionen, idet det forlænger perioden, før patienterne bliver kastrationsresistente og muligvis får symptomer fra sygdommen. Fagudvalget vurderer derfor, at PFS er et vigtigt effektmål, hvor median PFS er det mest relevante effektmål, men hvor PFS-raten ved 12 mdr. også undersøges.



Fagudvalget vurderer, at patienter med højvolumen mCSPC har en median PFS omkring 24 måneder og en PFS-rate på omkring 60 % ved 1 år ved nuværende standardbehandling. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i PFS-rate på 10 %-point ved 24 mdr. og en forskel i median PFS på 8 måneder mellem intervention og komparator er klinisk relevant for gruppen af patienter med højvolumen mCSPC.

For patienter med lavvolumen mCSPC er median PFS ca. 30 måneder og PFS-raten ca. 65 %. På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at en forskel i median på 8 måneder og 10 %-point i forhold til PFS-raten efter 36 mdr. er klinisk relevant.

Uønskede hændelser (AE'er) grad 3-4

Uønskede hændelser har betydning for patientens livskvalitet og efterlevelse af behandling. Fagudvalget anser derfor uønskede hændelser grad 3-4 som et vigtigt effektmål.

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

Fagudvalget ønsker derudover en deskriptiv gennemgang af hændelsestyperne for behandlingerne med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne.

4.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

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

4.3.1 Patientværdier og præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer for behandling i behandlingsvejledningens kliniske rangering og i fastsættelsen af procentsatsen for efterlevelse.

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



5. Øvrige forhold vedrørende behandlingen

5.1 Monitorering af effekt

Medicinerådet vil i behandlingsvejledningen kortfattet beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

Medicinerådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

5.2 Kriterier for opstart, skift og seponering

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

Medicinerådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

6. Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinerådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, som evt. bliver ligestillet i behandlingsvejledningen. Det kliniske sammenligningsgrundlag kan danne udgangspunkt for en eventuel omkostningsanalyse.

7. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Medicinerådet vil søge efter litteratur i henhold til *Metodehåndbog for Medicinerådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinerådets hjemmeside under siden Metoder. Det er de(t) kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICO), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

7.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Medicinerådet vil foretage en systematisk søgning efter retningslinjer. Litteratursøgningen vil være en iterativ proces, hvor Medicinerådet først afsøger området efter eksisterende



retningslinjer, dernæst systematiske reviews (som regel metaanalyser af randomiserede, kontrollerede studier (RCTs)) og efterfølgende primærlitteratur.

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

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

Hvis Medicinerådet finder en eller flere kliniske retningslinjer, som ud fra Medicinerådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 8), indeholder de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, vil Medicinerådet benytte denne/disse. Søgningen efter relevante kliniske retningslinjer er afgrænset til inklusion af litteratur fem år tilbage.

7.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

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

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

Medicinerådet inkluderer stoffernes generiske navne apalutamid (Erleada), abirateron, enzalutamid (Xtandi), docetaxel, docetaxel + abirateron, docetaxel + darolutamid (NUBEQA).

Hvor der er relevante indekseringstermer (fx Medical Subject Headings, MeSH), inkluderer Medicinerådet disse i søgningen, ligesom Medicinerådet tager højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

Hvis Medicinerådet finder en eller flere metaanalyser, som ud fra Medicinerådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 8), indeholder brugbare, opdaterede effektestimater eller de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, benytter Medicinerådet denne/disse.

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og



eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data, jf. Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data³. Medicinrådet kan overveje at inddrage disse data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og data kan styrke evidensgrundlaget markant.

7.3 Udvalgelse af litteratur

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

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

- Systematisk udførte metaanalyser
- Randomiserede kontrollerede studier.

Medicinrådet vil ekskludere følgende publikationstyper ved litteraturgennemgangen:

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

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

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

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

³ For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



8. Kvalitetsvurdering

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

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

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

9. Databehandling og analyse

To personer vil ekstrahere data uafhængigt af hinanden. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinerådet udarbejde en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan Medicinerådet syntetisere data indirekte (eventuelt i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), vil data blive syntetiseret narrativt. Databehandling og analyse i Medicinerådets behandlingsvejledninger er beskrevet mere detaljeret på Medicinerådets hjemmeside under [Metoder](#).



10. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark - Cancerregisteret 2019. [internet]. 2021 [citeret 17. januar 2023]. Tilgængelig fra: https://sundhedsdatastyrelsen.dk/-/media/sds/filer/find-tal-og-analyser/sygdomme-og-behandlinger/kraeft/kraeft_nye_tilfaelde_aarsrapporter/kraefttilfaelde-2019.pdf
2. DaProCa Dansk Prostata Cancer Database. Årsrapport 2021 [internet]. [citeret 17. januar 2023]. Tilgængelig fra: www.rkkp.dk
3. NORCAN. The association of Nordic Cancer Registries. Danmark Prostatacancer. [internet]. 2022 [citeret 17. januar 2023]. Tilgængelig fra: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/92/dk/countries/208/prostata-240-danmark-208.pdf>
4. RADS. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2015;
5. Dansk Prostata Cancer Database (DaProCa). Kliniske retningslinjer for behandling af nydiagnosticeret metastatisk hormonsensitiv prostatacancer. 2022;
6. DUCG - Dansk Urologisk Cancer Gruppe DaProCa (Prostatacancer). Kliniske retningslinjer 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://ducg.dk/daproca-prostatacancer/>
7. EMA - European MEDicines Agency. Zytiga - Bilag 1 produktresumé. 2022.
8. Hoyle AP, Ali A, James ND, Cook A, Parker CC, de Bono JS, et al. Abiraterone in “High-” and “Low-risk” Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;76(6):719–28.
9. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *The Lancet*. 2022;399(10336):1695–707.
10. Dansk Prostata Cancer Gruppe (DAPROCA). DAPROCA Årsberetning 2020. 2021.
11. 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.



11. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Formand	Indstillet af
Per Kongsted <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
<i>Udpegning i gang</i>	Region Nordjylland
Jimmi Søndergaard <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Simon Buus <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Mads Hvid Aaberg Poulsen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Katharina Perell <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Rasmus Bisbjerg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Stine Trolle Poulsen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Grzegorz Lukasz Fojecki <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Urologisk Selskab
Leif Otterstrøm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Ole Jensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



12. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.1	25. april 2023	Tekstændring i Tabel 1, tabelnote 1 og 2 samt i afsnit 4.1, fodnote 1.
1.0	22. februar 2023	Godkendt af Medicinrådet.