

Medicinrådets
behandlingsvejledning
vedrørende lægemidler til
metastatisk kastrations-
sensitiv prostatakkræft

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet udarbejder blandt andet fælles regionale behandlingsvejledninger, som giver en sundhedsfaglig vurdering af de lægemidler, der er sammenlignet inden for et sygdomsområde. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- Rådet indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- Sekretariatet er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- Fagudvalgene består blandt andet af læger, farmaceuter og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.

Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde. Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. lige gode til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling
- hvilke kriterier der er for stop af behandling.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets behandlingsvejledning omfatter følgende dokumenter: Opsummering, evidensgennemgang, lægemiddelrekommandation og eventuelt en omkostningsanalyse.

I *Medicinrådets opsummering* præsenteres hovedresultatet af den senest opdaterede evidensgennemgang. Desuden indgår det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.



I *Medicinrådets evidensgennemgang* (dette dokument) er datagrundlaget og analyserne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i en protokol, der er godkendt af Rådet tidligere. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

For yderligere information se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 28. august 2024

Dokumentnummer 200412

Versionsnummer 1.1

© Medicinrådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 29. august 2024

Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	5
2.	Baggrund	6
3.	Introduktion	6
3.1	Metastatisk kastrationssensitiv prostatakkræft	6
3.2	Behandling af metastatisk prostatakkræft	7
3.3	Lægemidlerne	9
4.	Metoder	11
4.1	Kliniske spørgsmål.....	11
4.1.1	Klinisk spørgsmål 1.....	11
4.1.2	Klinisk spørgsmål 2.....	12
4.1.3	Effekt mål.....	12
4.2	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	13
4.2.1	Patientværdier og præferencer	13
4.3	Øvrige forhold vedrørende behandlingen	14
4.4	Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	14
4.4.1	Litteratursøgning.....	14
4.4.2	Udvælgelse af litteratur	14
4.5	Dataekstraktion.....	15
4.6	Kvalitetsvurdering af evidensen.....	15
4.7	Databehandling og analyse.....	15
5.	Resultater	16
5.1	Identificeret litteratur	16
5.2	Evidensens kvalitet	18
5.3	Resultater pr. effekt mål.....	19
5.3.1	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	33
5.3.2	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler	33
5.4	Klinisk sammenligningsgrundlag.....	34
6.	Øvrige forhold	34
6.1	Kriterier for opstart af behandling	34
6.2	Monitorering af effekt og toksicitet.....	35
6.3	Skift mellem præparater	35
6.4	Kriterier for seponering/dosisreduktion	35
7.	Referencer	36
8.	Sammensætning af fagudvalg.....	41

9. Versionslog	42
10. Bilag.....	43
Bilag 1: Søgestrengene	43
Bilag 2: Prismadiagrammer for litteratursøgning.....	60
Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede RCT	61
Bilag 4: Analyseresultater.....	64
Bilag 5: Vurdering af livskvalitet for klinisk spørgsmål 1 og 2	76
Bilag 6: Vurdering af uønskede hændelser for klinisk spørgsmål 1 og 2.....	80
Bilag 7: Risiko for bias.....	89
Bilag 8: CINeMA (vurdering af evidensens kvalitet).....	102

1. Begreber og forkortelser

ADT:	Androgen deprivationsterapi
ARPI:	<i>Androgen receptor pathway inhibitors</i>
ASCO:	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AUA:	<i>American Urological Association</i>
CDSR:	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>
CENTRAL:	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CINeMA:	<i>Confidence in Network Meta-Analysis</i>
DaProCa:	Dansk Urologisk Cancer Gruppe
EAU:	<i>European Association of Urology</i>
EMA:	<i>Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
HR:	Hazard ratio
InaHTA:	<i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
mCRPC:	Metastatisk kastrationsresistent prostatakæft (<i>castration-resistant prostate cancer</i>)
mCSPC:	Metastatisk kastrationssensitiv prostatakæft (<i>castration-sensitive prostate cancer</i>)
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
nmCSPC:	Non-metastatisk kastrationssensitiv prostatakæft (<i>castration-sensitive prostate cancer</i>)
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse
P-score:	Den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)

2. Baggrund

Behandlingsvejledningen 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 prostatakraft.

Baggrunden for Medicinrådets beslutning er:

- at der er kommet flere behandlinger til patienter med metastatisk kastrationssensitiv prostatakraft (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 kan påvirke senere behandlingslinjer.
- at terapiområdet udgør en væsentlig udgiftspost.

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

3. Introduktion

3.1 Metastatisk kastrationssensitiv prostatakraft

Prostatakraft 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 prostatakraft [3].

På diagnosetidspunktet inddeles patienternes sygdom i tre kategorier: lokaliseret, lokalavanceret og metastatisk prostatakraft. Omdrejningspunktet i denne behandlingsvejledning er metastatisk prostatakraft.

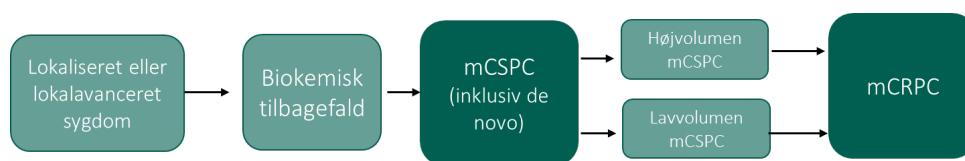
Metastatisk prostatakraft inddeles i kastrationssensitiv og kastrationsresistent sygdom. Kastrationssensitiv prostatakraft omfatter patienter, som endnu ikke har modtaget behandling, der sænker testosteronniveauet (androgen deprivationsterapi (ADT) eller kastrationsbehandling). Metastatisk kastrationssensitiv prostatakraft (mCSPC) kan være nydiagnosticeret, eller sygdommen kan 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 prostatakraft (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 prostatakraft (nmCRPC).

Fagudvalget estimerer, at median progressionsfri overlevelse (PFS) blandt patienter med mCSPC er henholdsvis ca. 24 måneder for højvolumen og ca. 30 måneder for lavvolumen. Fagudvalget estimerer, at den mediane overlevelse (OS) for patienter med højvolumen mCSPC 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 prostatakraft.

3.2 Behandling af metastatisk prostatakraft

Behandlingen af metastatisk prostatakraft 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 prostatakraft er i Danmark angivet i Dansk Urologisk Cancer Gruppens (DaProCa) kliniske retningslinjer [5].

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

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, som omfatter strålebehandling, kemoterapi samt yderligere endokrin behandling, herunder brug af såkaldte *new androgen receptor pathway inhibitors* (ARPIs) [5]. Sidstnævnte omfatter lægemidler, som enten hæmmer produktionen af mandlige kønshormoner eller blokerer for effekten af disse hormoner i kræftcellerne.

Standardbehandling til patienter med metastatisk kastrationssensitiv prostatakraft

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. DaProCas retningslinjer anbefales patienter med højvolumen mCSPC kombinationsbehandling med ADT, docetaxel (kemoterapi) og abirateron (ARPIs) [5]. Patienter, der ikke vurderes at være egnede til behandling med docetaxel, anbefales i stedet kombinationsbehandling med ADT og ARPIs.

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

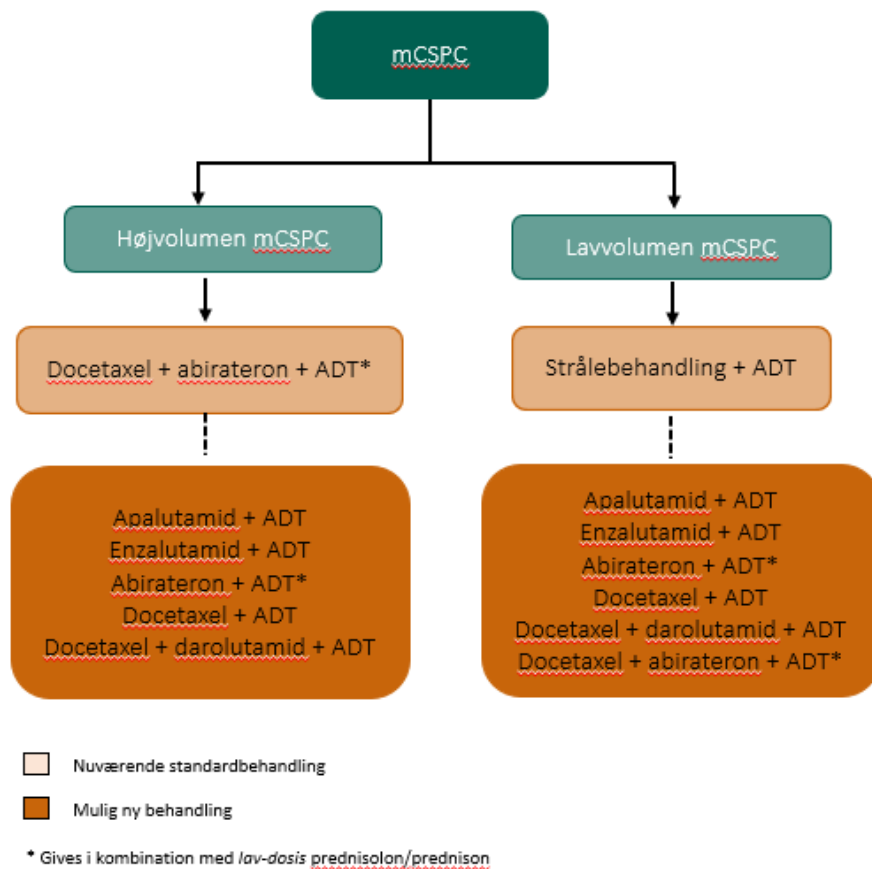
Standardbehandling til patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakraft

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 ARPIs opfattes i den forbindelse som ét lægemiddel. Hovedparten af patienterne med mCRPC vil følge et af de tre nedenstående scenarier i 1. linje:

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

Mulig ny behandling af metastatisk prostatakraft

Som det fremgår af Figur 2, findes der flere relevante behandlingsmuligheder 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. Medicinrådet anbefaler ikke sekventiel behandling med ARPIs.

3.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af Tabel 3.1. Foruden de nedenfor beskrevne lægemidler er strålebehandling ved 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]. Ved *højrisiko* mCSPC skal mindst to ud af de følgende tre kriterier være opfyldt: Gleason Score ≥ 8 ; ≥ 3 knoglemetastaser; visceral(e) metastase(r). Fagudvalget vurderer, at behandling med abirateron kan være relevant hos patienter med høj- og lavvolumen mCSPC [5]. Baggrunden herfor er en post-hoc-analyse fra STAMPEDE-studiet, hvor abirateron har vist sig at have positiv effekt på både PFS og OS hos patienter med mCSPC, uanset sygdomsvolumen [8].

For kombinationsbehandling med ADT, docetaxel og abirateron er der ikke ansøgt om markedsføringstilladelse hos EMA. Da abirateron for nylig er gået af patent, forventes dette heller ikke at ske. Kombinationsbehandling med ADT, docetaxel og abirateron betegnes således som off-label. Medicinrådet vurderer dog, at kombinations-

behandlingen kan indgå i den aktuelle behandlingsvejledning. Baggrunden er, at der foreligger data vedrørende effekt og sikkerhed fra et stort randomiseret klinisk studie (PEACE-1) [9]. Desuden er behandlingen anbefalet i DaProCas retningslinjer som standardbehandling [10].

Tabel 3.1. 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	Behandling af voksne mænd med mCSPC	Oralt (tabletter) én gang daglig i en anbefalet dosis på 240 mg Gives i kombination med ADT
L02BB04	Enzalutamid	Behandling af voksne mænd med mCSPC	Oralt (tabletter) én gang dagligt i en anbefalet dosis på 160 mg Gives i kombination med ADT
L01CD02	Docetaxel	Behandling af voksne mænd med mCSPC	Gives i.v. 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	Behandling af voksne mænd med mCSPC	Docetaxel gives i.v. 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) ^{1,2}	Behandling af voksne mænd med mCSPC	Docetaxel gives i.v. 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, hvor mindst to ud af de følgende tre kriterier skal være opfyldt: Gleason Score ≥ 8 ; viscerale metastaser; ≥ 3 knoglemetastaser. Patienter med lavvolumen mCSPC, der ikke samtidig har højrisiko mCSPC, er ikke omfattet af indikationen for abirateron (off-label).

² Tripelbehandling med abirateron er ikke godkendt af EMA til indikationen (off-label).

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

4. Metoder

Den systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet med udgangspunkt i metoderne beskrevet i Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde, version 1.1, og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 22. februar 2023.

Medicinrådet 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, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.

Med udgangspunkt i de kliniske spørgsmål, der blev fastsat i protokollen, og som fremgår af afsnit 4.1, har Medicinrådet foretaget en systematisk søgning efter og screening af litteratur. Den systematiske litteratursøgning er beskrevet i afsnit 4.4. Ekstraktion af data for de valgte effektmål er beskrevet i afsnit 4.5. Medicinrådet har desuden for hvert klinisk spørgsmål vurderet evidensens kvalitet (afsnit 4.6). Databehandling og analyser er beskrevet i afsnit 4.7. Resultaterne for hvert klinisk spørgsmål danner grundlag for den endelige kliniske rækkefølge af lægemidlerne.

4.1 Kliniske spørgsmål

4.1.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Patienter med højvolumen mCSPC.

Interventioner¹

Apalutamid, abirateron acetat (abirateron), enzalutamid, eocetaxel, docetaxel + abirateron, docetaxel + darolutamid.

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

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.

Komparator

Lægemidlerne eller lægemiddelkombinationerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.1.3.

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 acetat (abirateron), enzalutamid, docetaxel, docetaxel + abirateron, docetaxel + darolutamid, lokal strålebehandling.

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

Effektmål

Se afsnit 4.1.3.

4.1.3 Effektmål

De effektmål, som Medicinrådet definerede i protokollen, fremgår af Tabel 4.1.

Medicinrådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af disse effektmål. I protokollen er effektmålene beskrevet nærmere. For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

² Se fodnote 1

Tabel 4.1. 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 (ift. baseline) ved minimum 12 måneder	10 %-point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtigt	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	10 %-point
		Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser	

4.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Medicinerådet har i protokollen beskrevet andre overvejelser, som kan have betydning for den kliniske rækkefølge af lægemidler. I dette afsnit er det beskrevet, hvordan Medicinerådet har håndteret at belyse disse overvejelser.

4.2.1 Patientværdier og præferencer

Medicinerådet har ikke søgt efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer for lægemiddelbehandling inden for terapiområdet. Medicinerådet vurderede i protokollen, at evidensen for patientværdier og præferencer inden for dette behandlingsområde er sparsom. Medicinerådet inddrager i stedet viden fra patienter og klinikere i fagudvalget.

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

4.3 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Medicinrådet har i protokollen beskrevet øvrige forhold vedrørende behandlingen af metastatisk prostatakræft, som skal indgå i behandlingsvejledningen. Disse forhold har ikke påvirket den kliniske rækkefølge af lægemidler, men beskriver fagudvalgets vurdering af hensigtsmæssig klinisk praksis vedrørende monitorering af effekt samt kriterier for opstart, skift og seponering (afsnit 6). Medicinrådet har ikke foretaget en systematisk søgning separat for disse øvrige forhold. Fagudvalget inddrager i stedet klinisk viden og erfaringer i beskrivelsen af de øvrige forhold.

4.4 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

4.4.1 Litteratursøgning

Medicinrådet har søgt efter retningslinjer og udført systematiske litteratursøgninger efter systematiske litteraturgennemgange og primærartikler.

Retningslinjer

Der blev foretaget søgning efter kliniske retningslinjer den 8. marts 2023 på engelsk og nordiske sprog. Der blev søgt følgende steder: NICE, Guidelines International Network, InaHTA, det norske Helsedirektoratet, det svenske Statens Beredning för Medicinsk och Social Utvärdering, kliniske selskaber (EAU, AUA, DaProCa, ESMO, ASCO) og Pubmed.

Systematiske litteraturgennemgange

Tre databaser blev anvendt i forbindelse med den systematiske litteratursøgning efter systematiske litteraturgennemgange: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE og Embase. Søgningen blev første gang foretaget den 4. marts 2023 og opdateret den 27. april 2023. Søgestrengen fremgår af bilag 1.

Primærartikler

Tre databaser blev anvendt i forbindelse med den systematiske litteratursøgning efter primærartikler: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE og Embase. Søgningen blev foretaget den 16. marts 2023. Søgestrengen fremgår af bilag 1. Herudover blev primærartikler, som indgik i systematiske litteraturgennemgange, vurderet med henblik på inklusion i behandlingsvejledningen.

4.4.2 Udvalgelse af litteratur

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet ud fra følgende kriterier:

- Systematisk udførte meta-analyser
- Randomiserede kontrollerede studier (RCT)

- Relevant population
- Relevant intervention
- Mindst ét relevant effektmål

To personer screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstract niveau. Uenighed om inklusion til fuldtekstlæsning blev afklaret ved konsensus. Fuldtekstscreening blev udført uafhængigt af to personer. Tvivlsspørgsmål vedr. inklusion blev afklaret ved konsensus.

Lægemedelfirmaer med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark, blev inviteret til at indsende litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

4.5 Dataekstraktion

Data fra systematiske oversigtsartikler og primærartikler blev ekstraheret af én person og valideret uafhængigt af en anden person. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene beskrevet i afsnit 4.1.3.

4.6 Kvalitetsvurdering af evidensen

Risiko for bias for alle inkluderede studier er vurderet ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool 2.0 [11]. Vurderingerne er udarbejdet af to personer uafhængigt af hinanden, og efterfølgende er der lavet en endelig vurdering ved konsensus. Ved uoverensstemmelse blev yderligere en person konsulteret.

Medicinrådet har anvendt den metodiske fremgangsmåde beskrevet ved CINeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*) til at vurdere den samlede evidens kvalitet af netværksmetaanalyserne [12].

4.7 Databehandling og analyse

Tabel 4.1. Oversigt over analysemetoder for de enkelte effektmål

Effektmål	Analysemetode	Argumentation
OS PFS	Netværksmetaanalyse	Der er ikke direkte sammenlignende studier for alle parvise sammenligninger, men studierne kan forbindes i et netværk. Derfor er der udført en netværksmetaanalyse Alle analyser er foretaget med en random effects frekventistisk netværksmetaanalyse. Et af resultaterne herfra er P-scores, som kan fortolkes som den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler.

Effekt mål	Analysemetode	Argumentation
Livskvalitet	Kvalitativ sammenligning	Der er ikke direkte sammenlignende data. Studierne anvender forskellige instrumenter til at måle livskvalitet og kan ikke sammenlignes i en indirekte analyse. Derfor er lægemidlerne vurderet i en kvalitativ sammenligning i relation til livskvalitet.
Uønskede hændelser	Kvalitativ sammenligning og netværksmetaanalyse	Vurderingen er baseret på en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser oplyst i primærartiklerne samt resultater fra en eksisterende netværksmetaanalyse.

5. Resultater

I de følgende afsnit er den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede kliniske rækkefølge af lægemidler for hvert klinisk spørgsmål beskrevet. Den kliniske rækkefølge af lægemidler bygger på en samlet vægtning af fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser.

Da den identificerede litteratur er anvendt til at besvare begge de kliniske spørgsmål, gennemgås litteraturen samlet for klinisk spørgsmål 1 og 2.

5.1 Identificeret litteratur

For et overblik over den systematiske litteratursøgning, se PRISMA-diagrammer i bilag 2.

Systematiske litteraturgennemgange

Der blev identificeret i alt 405 systematiske litteraturgennemgange, som blev screenet på abstract- og titelniveau (søgning den 4. marts 2023 og opdateret søgning den 27. april). Heraf blev ni inkluderet til videre screening på fuldttekstniveau, da data herfra var mest fyldestgørende. Blandt disse blev fire systematiske litteraturgennemgange og netværksmetaanalyser (NMA) fundet velegnede til delvist at besvare de kliniske spørgsmål [13–16]. Screeningerne blev udført af to uafhængige personer. Detaljer vedr. de effektmål og studier, der indgår i de fire udvalgte NMAer, fremgår af Tabel 5.1. NMAerne af Menges et al., Wang et al. og Riaz et al. mangler resultater opdelt på lav -og højvolumen mCSPC fra ARASENS studiet vedr. darolutamid + docetaxel + ADT, mens NMAen af Hoeh et al. indeholder opdaterede data vedr. OS for hhv. højvolumen og lavvolumen sygdom for alle interventioner på nær strålebehandling. NMAerne af Menges et al. og Wang et al. har OS-resultater for strålebehandling, men Menges et al. har ikke oplysninger om PEACE-1 studiet vedr. triplebehandling med abirateron. Effektmålet livskvalitet er systematisk gennemgået i to af studierne. Endelig er effektmålene PFS og uønskede hændelser belyst i NMAerne af Menges et al., Riaz et al. og Wang et al. De eksisterende NMAer er således ikke komplette til besvarelse af de kliniske spørgsmål i behandlingsvejledningen vedr. OS og PFS og er derfor kun blevet

anvendt i analysen af effektmålene livskvalitet og uønskede hændelser. I tabellen nedenfor er det anført i detaljer, hvorledes de eksisterende NMA'er har fundet anvendelse.

Tabel 5.1. Oversigt over netværksanalyser

Oversigt over netværksmetaanalyser			
Forfatter, år	Effektmål	Interventioner (studier)	Anvendelse i behandlingsvejledningen
Menges et al., 2022 [13]	OS Livskvalitet PFS Uønskede hændelser	Docetaxel (GETUG-AFU15, CHAARTED, STAMPEDE-C) Abirateron (STAMPEDE-G, LATITUDE) Enzalutamid (ENZAMET, ARCHES) Apalutamid (TITAN) Darolutamid + docetaxel (ARASENS) – dog ikke resultater for OS og PFS opdelt på lav/højvolumen sygdom Strålebehandling (STAMPEDE-H, HORRAD)	Analyse af effektmålene livskvalitet og uønskede hændelser Tjek af, om alle relevante studier er inkluderet i litteratursøgningen
Riaz et al., 2022 [14]	OS Livskvalitet PFS Uønskede hændelser	Docetaxel (GETUG-AFU15, CHAARTED, STAMPEDE-C) Abirateron (STAMPEDE-G, LATITUDE) Enzalutamid (ENZAMET, ARCHES) Apalutamid (TITAN) Darolutamid + docetaxel (ARASENS) – dog ikke resultater for OS og PFS opdelt på lav/højvolumen sygdom abirateron + docetaxel (PEACE-1)	Tjek af, om alle relevante studier er inkluderet i litteratursøgningen
Wang et al., 2023 [15]	OS PFS Uønskede hændelser	Docetaxel (GETUG-AFU15, CHAARTED, STAMPEDE-C) Abirateron (STAMPEDE-G, LATITUDE) Enzalutamid (ENZAMET, ARCHES) Apalutamid (TITAN) Darolutamid + docetaxel (ARASENS) – dog ikke resultater for OS og PFS opdelt på lav/højvolumen sygdom Abirateron + docetaxel (PEACE-1) Strålebehandling (STAMPEDE-H, HORRAD)	Analyse af effektmålet uønskede hændelser Tjek af, om alle relevante studier er inkluderet i litteratursøgningen
Hoeh et al., 2023 [16]	OS	Docetaxel (GETUG-AFU15, CHAARTED, STAMPEDE-C) Abirateron (STAMPEDE-G, LATITUDE) Enzalutamid (ENZAMET, ARCHES) Apalutamid (TITAN) Darolutamid + docetaxel (ARASENS) Abirateron + docetaxel (PEACE-1)	Tjek af, om alle relevante studier er inkluderet i litteratursøgningen

Primærartikler

Der blev identificeret 800 primærartikler (søgning den 16. marts 2023), som blev screenet på abstract- og titelniveau. Heraf blev 59 artikler inkluderet til screening på fuldtekstniveau. Screeningerne blev udført af to uafhængige personer, og 36 artikler blev inkluderet på fuldtekstniveau. Der blev ekstraheret data fra 30 af disse artikler for et eller flere af effektmålene. Artiklerne dækker i alt 12 RCT, hvoraf tre af studierne omfatter STAMPEDE-studiet arm C, G og H.

Tre lægemiddelvirksomheder (Astellas, Bayer og Janssen) indsendte litteratur, som i alt omfattede 18 referencer (bilag 2), herunder upublicerede data (data-on-file) fra to virksomheder. Upublicerede data fra én virksomhed (Astellas) blev anvendt i netværksmetaanalysen, mens de øvrige data indsendt fra virksomheder indgik i allerede publicerede studier eller var irrelevante for besvarelsen af de kliniske spørgsmål. Anvendelsen af upublicerede data følger principperne i Medicinrådets [kriteriepapir](#) for upublicerede data.

En oversigt over studie- og populationskarakteristika for de inkluderede RCT kan findes i bilag 3. Antallet af deltagere i de enkelte studier varierede fra 385 i det mindste studie til 2.061 i det største studie. Den laveste medianalder var 63 år og den højeste 70 år. Alle studier rapporterede resultater vedr. OS, mens ni studier også indeholdt data for PFS. Et studie (HORRAD) indeholdt ikke resultater opdelt på lavvolumen og højvolumen sygdom og bidrager kun med resultater for effektmålet livskvalitet. Der var otte open-label studier og fire dobbeltblindede studier, heraf tre med mulighed for cross-over (open-label opfølgning).

Kliniske retningslinjer

Retningslinjerne fra EAU, ASCO og DaProCa blev fundet relevante og er inddraget i det omfang de supplerer den øvrige identificerede litteratur.

5.2 Evidensens kvalitet

Risiko for bias for de enkelte studier er vurderet vha. Cochrane Risk of bias tool 2.0 [11]. Resultaterne er vist i bilag 7.

Medicinrådet har anvendt CINeMA til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen for netværksmetaanalyserne (bilag 8). I CINeMA vurderes seks domæner, som kan påvirke tiltroen til resultaterne fra netværksmetaanalyser [12]. Neden for sammenfattes vurderingen for effektmålet OS.

1) *Within-study bias* (risiko for bias i de enkelte studier): Kvaliteten af de kliniske studier var generelt høj med enten lav eller moderat risiko for bias (se bilag 7). I de sammenligninger i netværksmetaanalysen, hvor der indgik et eller flere studier med moderat risiko for bias, og hvor disse studier vægtede højt, er risikoen for bias vurderet som moderat (*some concerns*). For de øvrige sammenligninger vurderes risikoen for bias som lav (*no concerns*).

2) *Reporting bias* (risiko for, at de inkluderede studier ikke repræsenterer den samlede mængde af indsamlede data på området): Der er udarbejdet en omfattende

litteratursøgning, og resultaterne herfra er suppleret med bidrag fra lægemiddelvirksomhederne. Der var data for effektmålet OS for alle interventionerne. Et studie vedr. lokal strålebehandling (HORRAD) havde ikke resultater opdelt på højvolumen og lavvolumen sygdom, og data fra dette studie indgik derfor ikke. Dette vurderes kun at have mindre betydning, hvorfor der overordnet set ikke er tegn på *reporting bias*.

3) *Indirectness* (indirekte evidens, fx på grund af forskelle mellem studierne og dansk klinisk praksis eller ved indirekte analyser): Der er ikke forskelle mellem studierne og dansk klinisk praksis eller en dansk population. Derfor vurderes det, at der ikke er tegn på *indirectness*.

4) *Imprecision* (unøjagtighed af estimatet, der kan føre til forskellige konklusioner. Her kigges på, om konfidensintervallet indeholder estimater både til fordel for intervention og komparator, estimater, der er til fordel for enten intervention eller komparator, og om estimatet for den mindste klinisk relevante forskel er indeholdt): For nogle sammenligninger var estimatet unøjagtigt, hvilket indebærer, at konfidensintervallet indeholder estimater, som kan føre til forskellige konklusioner. Dette var tilfældet for flere interventioner. Hvis der samtidig var tegn på *heterogeneity*, eller hvis unøjagtigheden af estimatet var meget stor, blev tiltroen til evidensen nedgraderet ét niveau.

5) *Heterogeneity* (uoverensstemmelse mellem konfidensinterval og prædiktionsinterval, dvs. om konfidensinterval og prædiktionsinterval giver samme konklusion i forhold til mindste kliniske relevante forskel): Dette domæne hænger til dels sammen med *imprecision* og var derfor problematisk for nogle af de samme studier. Det blev imidlertid vurderet, at der ikke var grund til at nedgradere tiltroen til evidensen yderligere. I de tilfælde, hvor der var *heterogeneity* men ikke *imprecision* blev tiltroen til evidensen ikke nedgraderet.

6) *Incoherence* (uoverensstemmelse mellem direkte og indirekte evidens): Der er ikke nogen af sammenligningerne i netværksanalyserne, hvor der både indgår direkte og indirekte evidens, og derfor kan dette domæne ikke vurderes. Der var samlet set ingen problemer med *incoherence*.

Usikkerhederne ved netværksmetaanalyserne er taget i betragtning i overvejelserne vedrørende den kliniske rækkefølge af lægemidlerne. Evidensen vurderes samlet set at være af moderat kvalitet.

Den fuldstændige vurdering og begrundelserne kan ses i bilag 8.

5.3 Resultater pr. effektmål

Neden for følger en gennemgang af resultaterne for de kritiske og vigtige effektmål samt Medicinrådets vurdering heraf. For effektmålene OS og PFS vil resultaterne for hhv. højvolumen (klinisk spørgsmål 1) og lavvolumen (klinisk spørgsmål 2) mCSPC blive gennemgået hver for sig, mens resultaterne for effektmålene livskvalitet og uønskede

hændelser gennemgås samlet for klinisk spørgsmål 1 og 2, da det ikke har været muligt at indsamle separate data.

Resultater af den fulde netværksanalyse samt absolutte forskelle i median OS/PFS, OS-rater og PFS-rater mellem lægemidlerne fremgår af bilag 4.

Usikkerheder

Der er en række usikkerheder forbundet med de enkelte primærstudier og med netværksanalyserne, som kan have betydning for vurderingen af den samlede effekt:

- I ENZAMET studiet (enzalutamid) var komparator et non-steroidal antiandrogen (NSAA) + ADT. I netværksmetaanalyserne har vi sidestillet NSAA + ADT med ADT.
- I LATITUDE studiet (abirateron) omfatter studiepopulationen kun patienter med højrisiko mCSPC. Populationen overlapper betydeligt med gruppen af højvolumen patienter.
- I studierne ENZAMET (enzalutamid), ARCHES (enzalutamid) og STAMPEDE H (lokal strålebehandling) blev hele eller dele af studiepopulationen tilbudt tillæg af docetaxel til den øvrige behandling.
- I studierne ARCHES (enzalutamid), LATITUDE (abirateron) og TITAN (apalutamid) havde kontrolgruppen mulighed for cross-over til interventionsbehandling efter første interim analyse.
- Forskelle på studiepopulationer ift. antal deltagere, aldersfordeling og fordeling af prognostiske faktorer samt efterfølgende mCRPC-behandlinger.
- Forskelle i studiedesign ift. blinding og geografi.
- Netværksanalyserne var baseret på antagelser om ensartethed, konsistens, transitivitet og proportionalitet i og imellem studierne.

Samlet overlevelse (OS) (kritisk)

Højvolumen mCSPC

Den relative og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med ADT er vist i Tabel 5.2. Den relative risiko for død er estimeret som en hazard ratio (HR), hvor de enkelte interventioner er sammenlignet med ADT. Lægemidlerne er rangeret efter deres P-score. Endelig er den absolutte forskel mellem de enkelte interventioner og ADT for median OS og OS-raten ved 36 måneder vist. For median OS vurderes en forskel på 4 måneder eller mere at være klinisk relevant, mens en forskel i OS-raten ved 36 måneder på 5 % eller mere ($\geq 0,05$) vurderes som klinisk relevant.

Tabel 5.2. Netværksmetaanalyse vedr. samlet overlevelse (OS), højvolumen mCSPC

Den relative risiko for død estimeret som en hazard ratio (HR) for de enkelte lægemidler sammenlignet med ADT. P-scoren måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Den absolutte forskel for median OS og OS-raten ved 36 mdr. sammenlignet med ADT er beregnet ud fra HR i netværksmetaanalysen.

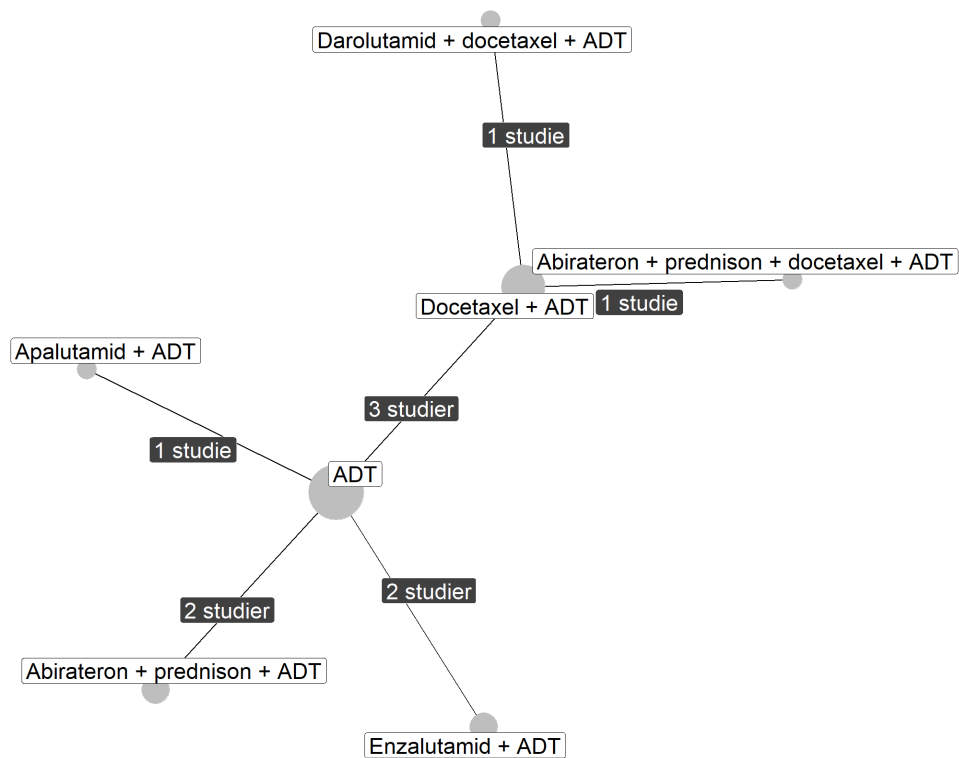
Intervention	HR vs. ADT	P-score	Absolut forskel vs. ADT for median OS (mdr.)	Absolut forskel vs. ADT for OS-rate v. 36 mdr.
Darolutamid + Docetaxel + ADT	0,50 (0,37; 0,67) (*)	0,89	35,1 (17,3-59,8)	0,21 (0,13-0,28)
Abirateron ¹ + Docetaxel + ADT	0,52 (0,37; 0,75) (*)	0,83	32,4 (11,7-59,8)	0,20 (0,10-0,28)
Abirateron ¹ + ADT	0,61 (0,51; 0,74) (*)	0,64	22,4 (12,3-33,7)	0,16 (0,10-0,21)
Enzalutamid + ADT	0,69 (0,57; 0,84) (*)	0,42	15,8 (6,7-26,5)	0,12 (0,06-0,18)
Apalutamid + ADT	0,70 (0,53; 0,92) (*)	0,40	15,0 (3,1-31,1)	0,12 (0,03-0,20)
Docetaxel + ADT	0,73 (0,61; 0,87) (*)	0,31	13,0 (5,2-22,4)	0,11 (0,05-0,16)

(*) Angiver, at estimatet er statistisk signifikant

¹ Abirateron gives i kombination med lavdosis prednisolon.

Ser man på den relative risiko for død for de enkelte lægemidler sammenlignet med ADT fremgår det, at effekten af alle lægemidlerne er statistisk signifikant bedre end ADT. De to tripelbehandlinger har de højeste P-scores, og docetaxel + ADT den laveste. For alle interventioner er de absolutte forskelle mellem lægemidlet + ADT vs. ADT klinisk betydningsfulde for både median OS (≥ 4 mdr.) og OS-raten ved 36 måneder ($\geq 0,05$). Dog ligger værdien i den nedre del af konfidensintervallet for de absolutte forskelle mellem apalutamid + ADT vs. ADT under den mindste klinisk relevante forskel.

Netværksgraphen fra netværksmetaanalysen for OS for højvolumen mCSPC, hvori der indgik 10 studier, er vist nedenfor (figur. 5.1).



Figur 5.1. Netværksgraf fra netværksmetaanalysen for OS, højvolumen mCSPC

Ifølge de indbyrdes sammenligninger (bilag 4) viser resultaterne en statistisk signifikant og klinisk relevant forskel mellem tripelbehandlingerne darolutamid + docetaxel + ADT og abirateron³ + docetaxel + ADT vs. docetaxel + ADT i relation til median OS. Der var ikke statistisk signifikant forskel på lægemidlerne darolutamid + docetaxel + ADT, abirateron + docetaxel + ADT, abirateron + ADT, enzalutamid + ADT og apalutamid + ADT til højvolumen mCSPC ift. samlet overlevelse.

Lavvolumen mCSPC

Den relative og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med ADT er vist i Tabel 5.3. Den relative risiko for død er estimeret som en hazard ratio (HR), hvor de enkelte interventioner er sammenlignet med ADT. Lægemidlerne er rangeret efter deres P-score. Desuden vises den absolutte forskel mellem de enkelte interventioner og ADT for median OS og OS-raten ved 48 måneder. For median OS vurderes en forskel på 4 måneder eller mere at være klinisk relevant, mens en forskel i OS-raten ved 48 måneder på 5 % eller mere ($\geq 0,05$) vurderes som klinisk relevant.

³ Abirateron gives i kombination med lavdosis prednison. Når abirateron nævnes i teksten, vil denne kombination være underforstået.

Tabel 5.3. Netværksmetaanalyse vedr. samlet overlevelse (OS), lavvolumen mCSPC

Den relative risiko for død estimeret som en hazard ratio (HR) for de enkelte lægemidler sammenlignet med ADT. P-scoren måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Den absolutte forskel for median OS og OS-raten ved 48 mdr. sammenlignet med ADT er beregnet ud fra HR i netværksmetaanalysen.

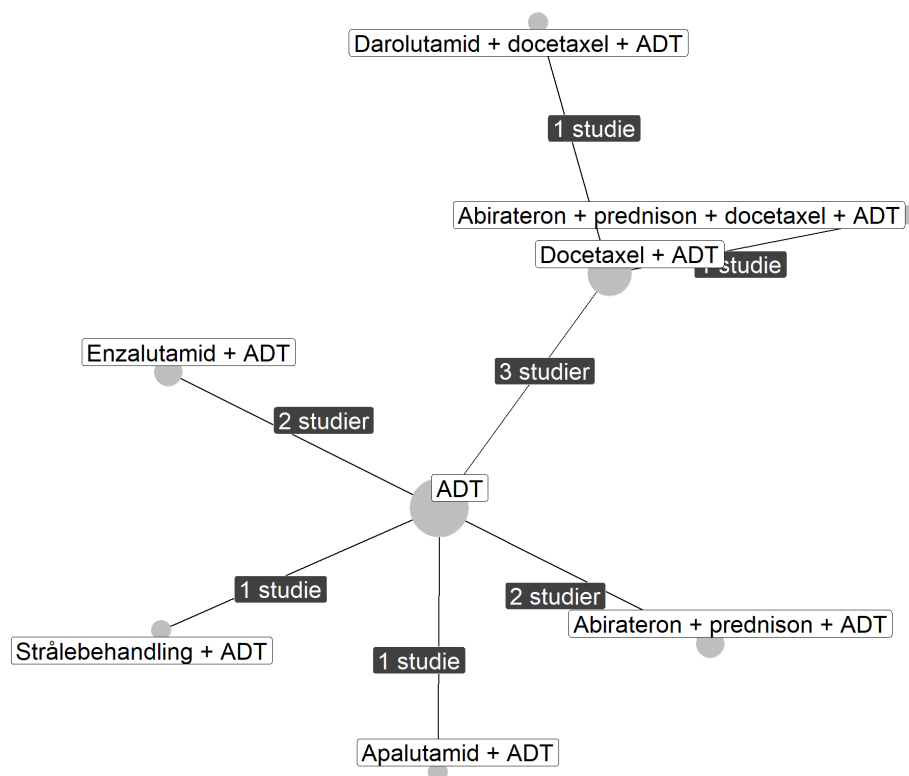
Intervention	HR vs. ADT	P-score	Absolut forskel vs. ADT for median OS (mdr.)	Absolut forskel vs. ADT for OS-rate v. 48 mdr.
Apalutamid + ADT	0,52 (0,35; 0,78) (*)	0,82	77,0 (23,5-154,9)	0,15 (0,06-0,21)
Enzalutamid + ADT	0,55 (0,42; 0,71) (*)	0,80	68,2 (34,1-115,2)	0,14 (0,09-0,18)
Darolutamid + docetaxel + ADT	0,62 (0,36; 1,07)	0,63	51,1 (-5,5-148,3)	0,12 (-0,02-0,21)
Lokal strålebehandling + ADT	0,64 (0,52; 0,79) (*)	0,59	46,9 (22,2-77,0)	0,11 (0,06-0,15)
Abirateron ¹ + ADT	0,68 (0,50; 0,91) (*)	0,52	39,3 (8,3-83,4)	0,10 (0,03-0,16)
Abirateron ¹ + docetaxel + ADT	0,75 (0,43; 1,31)	0,41	27,8 (-19,7-110,6)	0,07 (-0,08-0,18)
Docetaxel + ADT	0,91 (0,73; 1,13)	0,17	8,3 (-9,6-30,9)	0,03 (-0,04-0,08)

(*) Angiver, at estimatet er statistisk signifikant.

¹ Abirateron gives i kombination med lavdosis prednisolon.

Af de relative estimater ses en statistisk signifikant forskel i effekten af lægemidlerne apalutamid + ADT, enzalutamid + ADT, abirateron + ADT samt strålebehandling + ADT sammenlignet med ADT, mens de to tripelbehandlinger samt docetaxel + ADT ikke er signifikant forskellige fra behandling med ADT. Apalutamid + ADT og enzalutamid + ADT har de højeste P-scores og docetaxel + ADT den laveste. De absolutte forskelle mellem lægemidlerne apalutamid + ADT og enzalutamid + ADT vs. ADT og mellem strålebehandling + ADT vs. ADT er statistisk signifikante og klinisk betydende for både median OS (≥ 4 måneder) og OS-raten ved 48 mdr. ($\geq 0,05$). Desuden er der en statistisk signifikant og klinisk betydende absolut forskel for median OS mellem abirateron + ADT sammenlignet med ADT.

Netværksgraf fra netværksmetaanalysen for OS for højvolumen mCSPC er vist i figur. 5.2. I denne analyse indgik data fra 11 studier.



Figur 5.2. Netværksgraf fra netværksmetaanalysen for OS, lavvolumen mCSPC

Ifølge de indbyrdes sammenligninger viser resultaterne for lavvolumen mCSPC (bilag 4), at der er en statistisk signifikant og klinisk relevant forskel mellem hhv. apalutamid + ADT, enzalutamid + ADT og strålebehandling + ADT sammenlignet med docetaxel + ADT i relation til median OS og delvist OS-raterne ved 48 mdr. Der var ikke statistisk signifikant forskel på darolutamid + docetaxel + ADT, abirateron + docetaxel + ADT, abirateron + ADT, apalutamid + ADT, enzalutamid + ADT og strålebehandling + ADT ift. samlet overlevelse.

Vurdering af samlet overlevelse

Højvolumen mCSPC: På baggrund af resultaterne fra netværksmetaanalysen for OS vurderes tripelbehandlingerne med hhv. darolutamid + docetaxel + ADT og abirateron + docetaxel + ADT at være ligeværdige til behandling af højvolumen mCSPC. På baggrund af den beregnede P-score og markante forskelle i absolutte forskelle i median OS og OS-rate ved 36 mdr. vurderes effekten af tripelbehandlingerne at være bedre end lægemidlerne abirateron + ADT, enzalutamid + ADT og apalutamid + ADT.

Lavvolumen mCSPC: Ud fra resultaterne af netværksmetaanalysen for OS vurderes lægemidlerne abirateron + ADT, enzalutamid + ADT og apalutamid + ADT samt strålebehandling + ADT at være ligeværdige til behandling af lavvolumen mCSPC. Resultaterne for tripelbehandlingerne er behæftet med stor statistisk usikkerhed og

lægemidlerne darolutamid + docetaxel + ADT og abirateron + docetaxel + ADT vurderes derfor ikke at kunne ligestilles med de øvrige.

Livskvalitet (kritisk)

I vurderingen tages udgangspunkt i den systematiske litteraturgennemgang af Menges et al. [13], der har samlet data vedr. livskvalitet fra otte RCT. Studierne vedrørte docetaxel (GETUG-AFU 15, CHAARTED), abirateron (LATITUDE, STAMPEDE), enzalutamid (ENZAMET, ARCHES), apalutamid (TITAN) og strålebehandling (HORRAD) og havde alle behandling med ADT som komparator. Den systematiske litteraturgennemgang omfatter alle interventioner på nær de to triplebehandlinger og dækker de RCT, der har undersøgt livskvalitet. Der blev anvendt forskellige måleinstrumenter til at undersøge livskvalitet, herunder EORTC QLQ-C30, FACT-P, FACIT-F, EORTC QLQ-PC25, EQ-5D-5L, EQ VAS, BPI-SF pain, BFI fatigue og BFI. I det følgende opsummeres resultaterne for de enkelte interventioner baseret på resultaterne fra måleinstrumenterne FACT-P og EORTC QLQ-C30 Global (se bilag 5).

Docetaxel

GETUG-15 [17] vurderede livskvalitet ud fra EORTC QLQ-C30 Global. Efter 12 måneder fandt man, at livskvaliteten var på samme niveau for patienter behandlet med docetaxel + ADT versus ADT. I CHAARTED [18] undersøgte man livskvalitet ud fra FACT-P. Patienter behandlet med docetaxel + ADT rapporterede her en bedre livskvalitet end patienter behandlet med ADT, og ændringen over tid var statistisk signifikant (2,85 ved 12 måneder, $p = 0,04$). Ændringen var dog mindre end den klinisk betydende forskel angivet i studiet. CHAARTED havde også resultater for livskvalitet opdelt på høj- og lavvolumen sygdom med samme tendenser (ingen klinisk relevant forskel).

Abirateron

Ét studie vedr. abirateron baserede resultaterne for livskvalitet på FACT-P (LATITUDE, [19]). Resultaterne viste, at tillæg af abirateron til ADT medførte en statistisk signifikant forbedring i livskvalitet. Forskellen var dog ikke klinisk relevant.

Docetaxel vs. Abirateron

I en sammenligning af docetaxel + ADT med abirateron + ADT (STAMPEDE, [20]) baseret på EORTC-QLQ-C30 Global var livskvaliteten signifikant bedre blandt patienter behandlet med abirateron + ADT med en forskel på 5,7 (3,0-8,5) til fordel for abirateron efter 1 år, som dog ikke var klinisk relevant.

Enzalutamid

Livskvalitet i relation til behandling med enzalutamid blev vurderet i to studier (ENZAMET, ARCHES, [21,22]), der anvendte hhv. EORTC QLQ-C30 Global og FACT-P. Begge studier viste, at der ikke var væsentlig forskel på den samlede score, når behandling med enzalutamid + ADT blev sammenlignet med ADT (ENZAMET: forskel på -1,2, $p = 0,10$ efter 156 uger; ARCHES: forskel på -1,47 (-5,12-2,18) efter 73 uger). ARCHES studiet vedr. enzalutamid + ADT vs. ADT undersøgte også livskvalitet i relation til højt volumens og lavt volumens sygdom og konkluderede, at der ikke var forskel på livskvalitet ved denne opdeling.

Apalutamid

I TITAN [23,24] vurderede man livskvalitet ud fra FACT-P. Resultaterne viste, at der ikke var nogen væsentlig forskel i livskvalitet fra baseline og over hele forløbet for apalutamid + ADT versus ADT.

Strålebehandling

HORRAD [25] undersøgte livskvalitet ift. strålebehandling + ADT versus ADT vha. EORTC QLQ-C30 Global. Efter 24 måneder var den samlede livskvalitetsscore højest for patienter, som havde modtaget strålebehandling, men forskellen var ikke statistisk signifikant (2,2 (95 % CI: -2,2-7,1)).

Tripelbehandlinger

Der er ikke oplysninger om livskvalitet i publikationerne vedr. abirateron + docetaxel + ADT (PEACE-1, [26]) eller darolutamid + docetaxel + ADT (ARASENS, [27]). Dog angiver et conferenceabstract [28], at de fleste patienter i ARASENS studiet havde en høj livskvalitetsscore ved baseline, og at den blev fastholdt over tid.

Vurdering af livskvalitet

Overordnet viser studierne, at tillæg af enzalutamid, apalutamid eller strålebehandling til ADT fastholdt livskvaliteten efter baseline. Der var en mulig forbedring i livskvaliteten ved tillæg af abirateron eller docetaxel til ADT, men forbedringen var ikke klinisk relevant. Endvidere var der en statistisk signifikant forskel i livskvaliteten for patienter behandlet med abirateron + ADT sammenlignet med docetaxel + ADT, men denne forskel var heller ikke klinisk relevant.

Manglende standardisering af målemetoder gør det vanskeligt at lave en samlet vurdering af livskvalitet både inden for hvert enkelt studie og på tværs af studier. Generelt var data vedr. livskvalitet af lav kvalitet med væsentlig heterogenitet i de anvendte måleinstrumenter. Således vurderes fem af studierne (GETUG-AFU15, CHAARTED, STAMPEDE, ENZAMET og HORRAD) at have høj risiko for bias og et af studierne (ARCHES) at have nogen risiko for bias i relation til livskvalitet i den systematiske oversigtsartikel af Menges et al. [13]. Denne vurdering begrundes med manglende data vedr. livskvalitet, manglende blinding ved måling af livskvalitet og selektiv afrapportering af data. Endelig var det ikke muligt at vurdere livskvalitet tilstrækkeligt for de to tripelbehandlinger.

Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtigt)

For PFS var der ikke data for tripelbehandlingen darolutamid + docetaxel + ADT, og derfor indgår denne behandling ikke i resultaterne.

Højvolumen mCSPC

Den relative og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med ADT er vist i Tabel 5.4. Den relative risiko for progressionsfri overlevelse er estimeret som en hazard ratio (HR), hvor de enkelte interventioner er sammenlignet med ADT.

Lægemidlerne er rangeret efter deres P-score. Endelig vises den absolutte forskel mellem de enkelte interventioner og ADT for median PFS og PFS-raten ved 24 måneder. For median PFS vurderes en forskel på 8 måneder eller mere at være klinisk relevant, mens en forskel i OS-raten ved 24 måneder på 10 % eller mere ($\geq 0,10$) vurderes som klinisk relevant.

Tabel 5.4. Netværksmetaanalyse vedr. progressionsfri overlevelse (PFS), højvolumen mCSPC

Den relative risiko for progressionsfri overlevelse estimeret som en hazard ratio (HR) for de enkelte lægemidler sammenlignet med ADT. P-scoren måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Den absolutte forskel for median PFS og PFS-raten ved 24 mdr. sammenlignet med ADT er beregnet ud fra HR i netværksmetaanalysen.

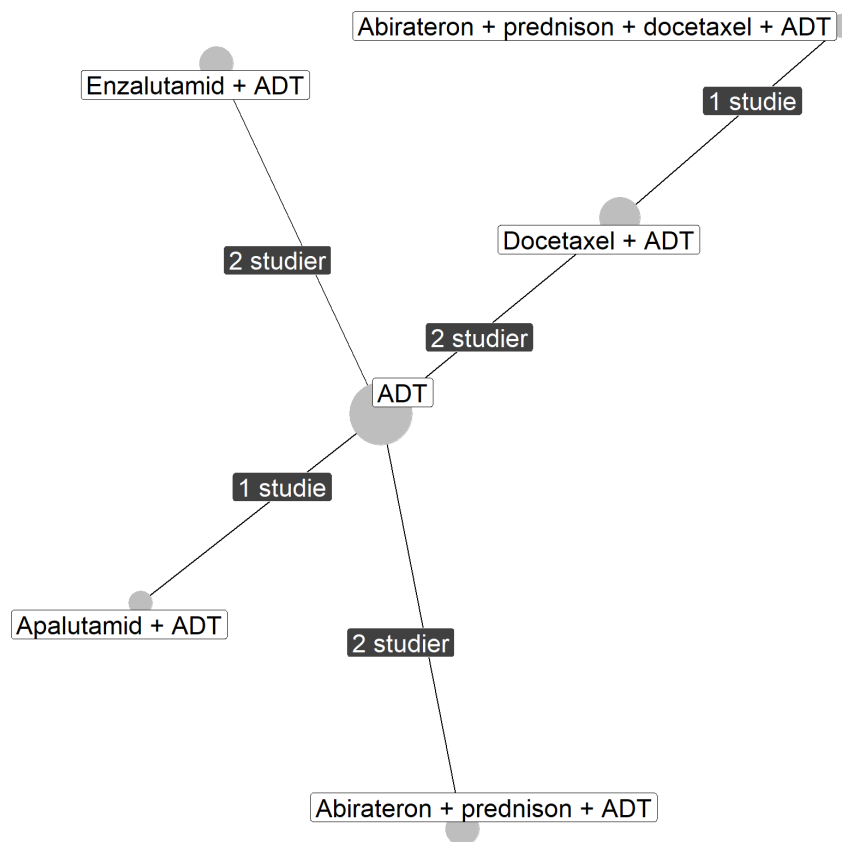
Intervention	HR vs. ADT	P-score	Absolut forskel vs. ADT for median PFS (mdr.)	Absolut forskel vs. ADT for PFS-rate v. 24 mdr.
Abirateron ¹ + docetaxel + ADT	0,31 (0,19; 0,50) (*)	0,97	32,7 (14,7-62,7)	0,39 (0,25-0,50)
Enzalutamid + ADT	0,44 (0,37; 0,53) (*)	0,72	18,7 (13,0-25,0)	0,29 (0,23-0,34)
Abirateron ¹ + ADT	0,46 (0,40; 0,53) (*)	0,65	17,3 (13,0-22,1)	0,27 (0,23-0,32)
Apalutamid + ADT	0,53 (0,41; 0,68) (*)	0,44	13,0 (6,9-21,2)	0,23 (0,14-0,31)
Docetaxel + ADT	0,66 (0,55; 0,79) (*)	0,22	7,6 (3,9-12,0)	0,15 (0,09-0,22)

(*) Angiver, at estimatet er statistisk signifikant.

¹ Abirateron gives i kombination med lavdosis prednisolon.

Alle lægemidlerne er statistisk signifikant bedre end ADT, når man ser på de relative estimater (HR). Tripelbehandlingen abirateron + docetaxel + ADT har den højeste P-score og docetaxel + ADT den laveste. De absolutte forskelle mellem hhv. abirateron + docetaxel + ADT, enzalutamid + ADT, abirateron + ADT og apalutamid + ADT vs. ADT er klinisk betydende for både median PFS (≥ 8 måneder) og PFS-raten ved 24 mdr. ($\geq 0,10$). Dog ligger værdien i den nedre del af konfidensintervallet for den absolutte forskel i median PFS mellem apalutamid + ADT vs. ADT under den mindste klinisk relevante forskel på 8 måneder. For docetaxel + ADT vs. ADT er den absolutte forskel for median PFS lavere end den klinisk relevante forskel. Den absolutte forskel for PFS-raten ved 24 mdr. er klinisk relevant (0,15).

Figur 5.3 viser netværksgraphen fra netværksmetaanalysen for PFS for højvolumen mCSPC, hvori der indgik otte studier.



Figur 5.3. Netværksgraf fra netværksmetaanalysen for PFS, højvolumen mCSPC

I den indbyrdes sammenligning mellem lægemidlerne (bilag 4) var der ikke forskel på abirateron + docetaxel + ADT, abirateron + ADT og enzalutamid + ADT til højvolumen mCSPC ift. PFS, mens der var en statistisk signifikant forskel i PFS for apalutamid + ADT sammenlignet med triplebehandlingen abirateron + docetaxel + ADT (HR = 1,72; 95 % CI: 1,01-2,94). Kigger man på resultaterne for median PFS og PFS-raten ved 24 mdr., var denne forskel dog ikke klinisk relevant.

Lavvolumen mCSPC

Den relative og absolutte forskel mellem de enkelte lægemidler sammenlignet med ADT er vist i Tabel 5.5. Den relative risiko for progressionsfri overlevelse er estimeret som en hazard ratio (HR), hvor de enkelte interventioner er sammenlignet med ADT. Lægemidlerne er rangeret efter deres P-score. Desuden er den absolutte forskel mellem de enkelte interventioner og ADT for median PFS og PFS-raten ved 36 måneder vist. For median PFS vurderes en forskel på 8 måneder eller mere at være klinisk relevant, mens en forskel i OS-raten ved 36 måneder på 10 % eller mere ($\geq 0,10$) vurderes som klinisk relevant.

Tabel 5.5. Netværksmetaanalyse vedr. progressionsfri overlevelse (PFS), lavvolumen mCSPC

Den relative risiko for progressionsfri overlevelse estimeret som en hazard ratio (HR) for de enkelte lægemidler sammenlignet med ADT. P-scoren måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler. Den absolutte forskel for median PFS og PFS-raten ved 36 mdr. sammenlignet med ADT er beregnet ud fra HR i netværksmetaanalysen.

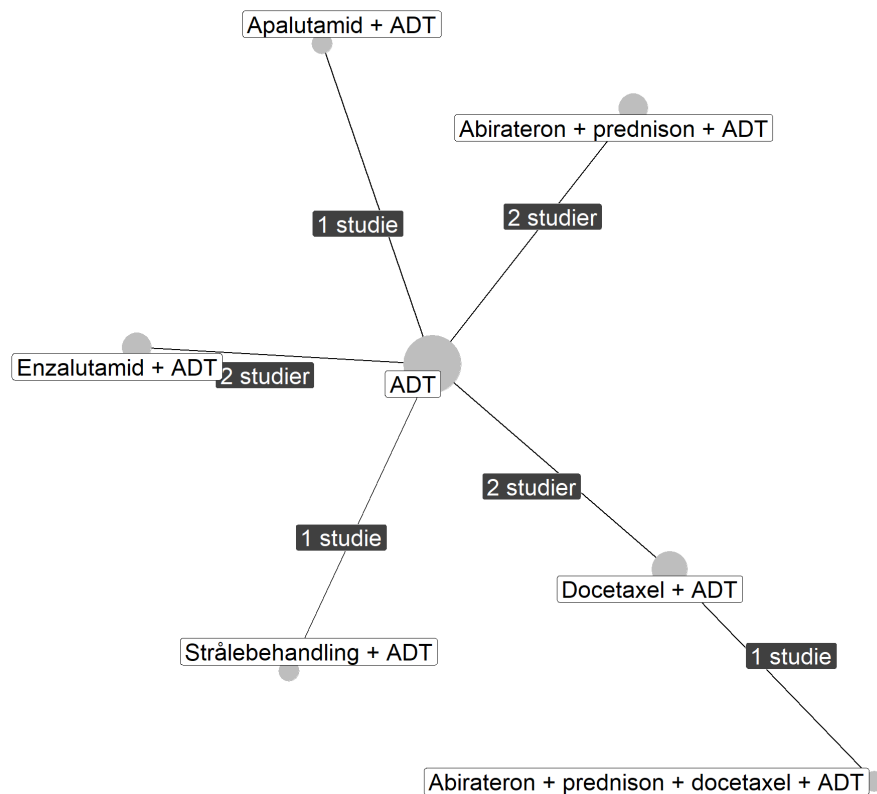
Intervention	HR vs. ADT	P-score	Absolut forskel vs. ADT for median PFS (mdr.)	Absolut forskel vs. ADT for PFS-rate v. 36 mdr.
Enzalutamid + ADT	0,29 (0,21; 0,39) (*)	0,93	54,8 (35,0-84,3)	0,39 (0,31-0,45)
Apalutamid + ADT	0,36 (0,22; 0,60) (*)	0,78	39,8 (14,9-79,4)	0,34 (0,18-0,44)
Abirateron ¹ + docetaxel + ADT	0,41 (0,19; 0,87) (*)	0,69	32,2 (3,4-95,5)	0,30 (0,05-0,47)
Abirateron ¹ + ADT	0,48 (0,36; 0,65) (*)	0,58	24,3 (12,1-39,8)	0,25 (0,16-0,34)
Docetaxel + ADT	0,70 (0,54; 0,92) (*)	0,30	9,6 (2,0-19,1)	0,13 (0,03-0,22)
Strålebehandling + ADT	0,78 (0,59; 1,03)	0,22	6,3 (-0,7-15,6)	0,09 (-0,01-0,19)

(*) Angiver, at estimatet er statistisk signifikant.

¹ Abirateron gives i kombination med lavdosis prednisolon.

Der ses en statistisk signifikant relativ forskel mellem alle lægemidler men ikke strålebehandling sammenlignet med ADT. P-scoren er højest for enzalutamid + ADT og lavest for strålebehandling + ADT. Der er en klinisk relevant absolut forskel i både median PFS (≥ 8 mdr.) og PFS-raten ved 36 mdr. ($\geq 0,10$) for lægemidlerne enzalutamid + ADT, apalutamid + ADT og abirateron + ADT sammenlignet med ADT. Det samme gælder for interventionerne abirateron + docetaxel + ADT og docetaxel + ADT, men her er den nedre del af konfidensintervallet lavere end den klinisk relevante forskel. Særligt er resultaterne for abirateron + docetaxel + ADT behæftet med usikkerhed, idet konfidensintervallerne er meget brede.

Netværksgrafen fra netværksmetaanalysen for PFS for lavvolumen mCSPC er vist i figur 5.4. I denne analyse indgik der ni studier.



Figur 5.4. Netværksgraf fra netværksmetaanalysen for PFS, lavvolumen mCSPC

Ved den indbyrdes sammenligning mellem alle behandlinger i det fulde netværk (bilag 4) fremstår enzalutamid + ADT og apalutamid + ADT bedre end de øvrige behandlinger i relation til PFS. Ser man på median PFS og PFS-raten ved 36 mdr., er der klinisk betydende absolut forskel mellem enzalutamid + ADT og hhv. strålebehandling + ADT (median PFS: 48,9 (22,56-90,94); PFS-rate: 0,30 (0,19-0,38)) og docetaxel + ADT (median PFS: 46,05 (19,61-86,52); PFS-rate: 0,26 (0,15-0,34)).

Vurdering af progressionsfri overlevelse

Højvolumen mCSPC: På baggrund af resultaterne fra netværksmetaanalysen for PFS vurderes abirateron + docetaxel + ADT at være den bedste behandling af højvolumen mCSPC. På baggrund af den beregnede P-score og markante forskelle i absolutte forskelle i median PFS og PFS-rate ved 24 mdr. vurderes effekten af tripelbehandlingen at være bedre end lægemidlerne abirateron + ADT, enzalutamid + ADT og apalutamid + ADT.

Lavvolumen mCSPC: Baseret på resultaterne af netværksanalysen vurderes enzalutamid + ADT, apalutamid + ADT og abirateron + ADT at være ligeværdige behandlinger af lavvolumen mCSPC. Tripelbehandlingen abirateron + docetaxel + ADT ligger på samme niveau, men der er større statistisk usikkerhed forbundet med effekten, og Medicinrådet vurderer derfor, at den ikke kan ligestilles med de øvrige behandlinger.

Uønskede hændelser (grad 3-4) (vigtigt)

Andel patienter med grad 3-4 hændelse

Resultaterne for uønskede hændelser er sammenfattet i Bilag 6. Data er af svingende kvalitet og med forskellig detaljeringsgrad. De fleste studier oplyser andelen af patienter i interventions- og komparatorgruppen med grad 3-4 hændelser (GETUG-AFU15, STAMPEDE arm C og G, LATITUDE, ENZAMET, TITAN, PEACE-1, ARASENS), mens enkelte studier oplyser andelen af ≥ 3 grad uønskede hændelser (ARCHES, STAMPEDE H). For patienter, der udelukkende blev behandlet med ADT, ligger den rapporterede andel af patienter med uønskede hændelser mellem 18 % og 47 %, mens andelen med uønskede hændelser behandlet med strålebehandling, apalutamid, abirateron eller docetaxel i tillæg til ADT svinger fra 24 % til 92 %. Generelt medfører tillæg af anden behandling til ADT en stigning i antallet af uønskede hændelser. For tripelbehandling med abirateron eller darolutamid er andelen af patienter med uønskede hændelser rapporteret til hhv. 61 % og 66 %, mens omfanget af uønskede hændelser for komparator gruppen (docetaxel + ADT) var hhv. 51 % i PEACE-1 studiet og 64 % i ARASENS studiet. Forekomsten af uønskede hændelser relateret til tripelbehandling var dog højest i den første del af behandlingsforløbet (6 mdr.), hvor der blev givet docetaxel.

Hyppigste uønskede hændelser

De hyppigste grad 3-4 eller 3-5 uønskede hændelser på tværs af studierne i både interventionsgruppen og komparatorgruppen omfatter neutropeni, febril neutropeni, hypertension og fatigue. Nedenfor følger en detaljeret gennemgang af frekvensen af de hyppigste bivirkninger. Medmindre andet er angivet, nævnes kun frekvensen i interventionsgruppen, da denne generelt var højest.

Neutropeni forekom hyppigst blandt patienter, der blev behandlet med docetaxel + ADT (32 % i GETUG-AFU15 studiet, [17]) og darolutamid + docetaxel + ADT (34 % i både interventions- og komparatorgruppen i ARASENS studiet, [27]), mens andelen med febril neutropeni var højest for patienter behandlet med docetaxel + ADT (15 % i STAMPEDE C studiet, [29]). I PEACE-1-studiet [26] vedr. tripelbehandling med abirateron anvendtes systematisk G-CSF for at modvirke neutropeni, hvilket kan betyde, at hyppigheden af neutropeni er underestimeret i dette studie.

Hypertension var mest udtalt blandt patienter behandlet med abirateron + ADT (21 % i LATITUDE studiet, [30]) eller abirateron + docetaxel + ADT (22 % i PEACE-1 studiet, [26]). I STAMPEDE studiet, der sammenligner abirateron + ADT med docetaxel + ADT, var der en forekomst af kardiovaskulære lidelser på hhv. 10 % og 4 % [31].

Fatigue blev observeret blandt patienter, der blev behandlet med hhv. docetaxel + ADT (7 % i GETUG-AFU15 studiet, [17]) og enzalutamid + ADT (6 % i ENZAMET studiet, [32]). Endelig optrådte hypokaliæmi blandt 12 % af patienterne behandlet med abirateron + ADT (LATITUDE studiet, [30]), mens leverpåvirkning (forhøjede aminotransferaser) sås hos 6 % af de patienter, der blev behandlet med abirateron + docetaxel + ADT (PEACE-1 studiet, [26]).

Opsummeret synes risikoen for hypertension samt hypokaliæmi og leverpåvirkning at være mest udtalt for behandling med abirateron + ADT med og uden docetaxel.

En systematisk oversigtsartikel af Wang et al. [15] har sammenfattet resultaterne for uønskede hændelser i en netværksanalyse af ni RCT (STAMPEDE arm C, G og H, LATITUDE, ENZAMET, ARCHES, TITAN, PEACE-1, ARASENS) omfattende syv interventioner (apalutamid, enzalutamid, abirateron, docetaxel, abirateron + docetaxel, darolutamid + docetaxel og strålebehandling), der sammenlignes med ADT. Oversigtsartiklen inkluderer alle relevante interventioner og RCT vedr. uønskede hændelser. Netværksmetaanalysen viser, at risikoen for grad 3-5 uønskede hændelser er relativt høj især for tripelbehandlingerne og docetaxel + ADT sammenlignet med ADT, mens risikoen er lavest for strålebehandling + ADT og apalutamid + ADT sammenlignet med ADT (se Tabel 5.6). Evidensen vedr. uønskede hændelser er dog behæftet med usikkerhed. Således beskriver forfatterne i deres CiNEMA vurdering, at der for ADT samt fem af interventionerne (docetaxel, enzalutamid, abirateron, abirateron + docetaxel, strålebehandling) er nogen usikkerhed i de data, der ligger til grund for resultaterne i relation til uønskede hændelser. Usikkerheden kan tilskrives risiko for bias i de enkelte studier, unøjagtige data, heterogenitet og uoverensstemmelse mellem direkte og indirekte evidens.

Tabel 5.6 Risiko for uønskede hændelser grad 3-5 estimeret som en odds ratio (OR) for forskellige behandlingstyper sammenlignet med ADT blandt patienter med mCSPC. Modifieret fra Wang et al. [15].

Intervention	OR (95 % CI)
Strålebehandling + ADT	1,03 (0,58 – 1,83)
Apalutamid + ADT	1,40 (0,77 – 2,52)
Enzalutamid + ADT	1,80 (1,19 – 2,73)
Abirateron ¹ + ADT	1,92 (1,29 – 2,93)
Docetaxel + ADT	2,28 (1,28 – 4,05)
Darolutamid + docetaxel + ADT	2,58 (1,13 – 5,91)
Abirateron ¹ + docetaxel + ADT	3,58 (1,55 – 8,17)

¹ Abirateron gives i kombination med lavdosis prednisolon.

Vurdering af uønskede hændelser

Generelt er der overensstemmelse mellem studierne om, at tripelbehandling er forbundet med størst risiko for grad 3-5 uønskede hændelser og at behandling med docetaxel + ADT også er forbundet med en øget risiko for uønskede hændelser grad 3-5. Resultaterne bygger dog på et sparsomt datamateriale, der er behæftet med en del usikkerhed, og de skal derfor fortolkes med forbehold.

5.3.1 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Valget af behandling beror på en individuel vurdering og foretages af patient og kliniker i fællesskab. De forskellige behandlingsmuligheder har forskellige fordele og ulemper, og derfor bør flere faktorer overvejes i forbindelse med behandlingsvalg. Faktorer som udbredelse af primærtumor, antal og placering af metastaser, performancestatus, alder, komorbiditet og patientpræferencer er afgørende for valget af behandling. Ud fra et patientperspektiv kan det være af betydning, at behandlingsforløbet opleves som sammenhængende og gennemskueligt, og det er vigtigt, at der informeres tydeligt om fordele og ulemper ved den enkelte behandling. Efterlevelsesprocenten i den kliniske rækkefølge af lægemidler (se afsnit 5.3.2) giver mulighed for, at der kan tages individuelle hensyn til patientpræferencer.

5.3.2 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er omsat til en samlet klinisk rækkefølge af lægemidler for de to kliniske spørgsmål.

Klinisk spørgsmål 1: Højvolumen mCSPC

Medicinerådet vurderer, at de to tripelbehandlinger, abirateron + docetaxel + ADT og darolutamid + docetaxel + ADT, kan ligestilles til behandling af højvolumen mCSPC og placeres i kategorien 'Anvend'. I denne vurdering er der lagt størst vægt på resultaterne for det kritiske effektmål OS, hvor særligt de to tripelbehandlinger viste gode resultater. Der var begrænsede resultater vedr. livskvalitet for tripelbehandlinger, men ud fra de tilgængelige oplysninger vurderes livskvaliteten at blive fastholdt eller muligvis forbedret ved brug af begge behandlinger. Begge tripelbehandlinger medførte en relativt stor risiko for uønskede hændelser grad 3-5, hvilket skal tages med i overvejelserne ved valget af disse behandlinger. Ligestillingen for lægemidlerne placeret i kategorien 'Anvend' gælder 60 % af patienterne, da ikke alle patienter kan forventes at tåle den kemoterapi (docetaxel), der indgår i tripelbehandlingen. For disse patienter kan behandling med ARPIs (abirateron, enzalutid eller apalutamid) i kombination med ADT overvejes, da Medicinerådet vurderer, at disse lægemidler kan ligestilles mht. effekt og bivirkninger. En lille andel af patienter med højvolumen mCSPC vil alene kunne tilbydes ADT, herunder patienter med kort forventet restlevetid, utilstrækkelig performancestatus, betydelig komorbiditet, kontraindikationer eller hensyntagen til patientpræferencer. Derfor er denne behandling placeret i 'Anvend ikke rutinemæssigt'. Medicinerådet vurderer, at docetaxel angivet under "anvend ikke" ikke kan ligestilles med de øvrige interventioner på grund af en øget risiko for grad 3-5 uønskede hændelser. Ud fra en samlet klinisk betragtning af behandlingsmulighederne på området vurderes docetaxel ikke længere at være relevant i dansk klinisk praksis udover som en del af tripelbehandlingen.

Klinisk spørgsmål 2: Lavvolumen mCSPC

Ud fra en klinisk betragtning vurderer Medicinrådet, at lægemidlerne abirateron + ADT, enzalutamid + ADT og apalutamid + ADT samt lokal strålebehandling + ADT kan ligestilles til behandling af lavvolumen mCSPC. I denne vurdering er der lagt størst vægt på resultaterne for OS.

Medicinrådet vurderer, at patienter med lavvolumen sygdom primært kan tilbydes lokal strålebehandling + ADT. Omfanget af uønskede hændelser ved denne behandling er få, og derfor vil denne behandling være førstevalg. Hos nogle patienter med lavvolumen mCSPC vil systemisk behandling med ARPIs (i kombination med ADT) være indiceret. Her bør 90 % tilbydes behandling med en af de tre ligestillede ARPIs. En lille andel af patienterne tåler ikke disse behandlinger (se ovenfor). Denne patientgruppe tilbydes behandling med ADT alene. For tripelbehandlingerne var der stor statistisk usikkerhed forbundet med effekten for både OS og PFS, og behandlingerne var forbundet med en relativt høj risiko for grad 3-5 uønskede hændelser. Derfor er tripelbehandlingerne samt docetaxel + ADT placeret i kategorien 'Anvend ikke' til patienter med lavvolumen mCSPC.

Den samlede kliniske rækkefølge af lægemidlerne fremgår af Medicinrådets *Opsummering af evidensgennemgangen* (version 1.0).

5.4 Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler, der er klinisk ligestillede som mulige førstevalgspræparater, har Medicinrådet vurderet, hvilke doser og behandlingsvarigheder det er relevant at sammenligne. Vurderingen er sammenfattet i det kliniske sammenligningsgrundlag, som fremgår af Medicinrådets *Opsummering af evidensgennemgangen* (version 1.0).

6. Øvrige forhold

6.1 Kriterier for opstart af behandling

Lægemidlerne har indikation til behandling af voksne mænd med mCSPC i kombination med ADT. Lægemidlerne gives uafhængigt af, om patienterne har nydiagnosticeret sygdom, eller deres metastatiske sygdom er udviklet efter eventuel lokalbehandling [33–37].

Lokal *strålebehandling* har indikation til behandling af lavvolumen mCSPC i kombination med ADT [38].

Pga. risiko for levertoksicitet bør aminotransferaser måles før opstart af behandling. Desuden bør der generelt udvises forsigtighed ved behandling af patienter med svært nedsat lever- og nyrefunktion.

Patienter med dysreguleret diabetes bør tilbydes et alternativ til *abirateron* med eller uden docetaxel, da denne behandling gives i kombination med lav-dosis prednisolon, der ikke bør anvendes ved dysreguleret diabetes.

6.2 Monitorering af effekt og toksicitet

Behandlingseffekten vurderes løbende ud fra patientens PSA-værdier og symptomer. Billeddiagnostik foretages initialt hver 3. til 6. måned, og intervallerne forlænges ved længerevarende sygdomskontrol. For *abirateron* er der øget fokus på levertoksicitet, hypokaliæmi samt hypertension, især ved indledning af behandlingen [33].

Ved ADT-behandling bør alle patienterne ved behandlingsstart og herefter regelmæssigt screenes for diabetes med kontrol af HbA1c og blodlipidniveau. Mænd med nedsat glukosetolerance og/eller diabetes bør henvises til en endokrin konsultation. En kardiologisk konsultation inden kastration bør overvejes hos mænd med anamnestic svær hjerte-karsygdom. Patienterne bør tilbydes behandling med kalk og D-vitamin tilskud, og serum D-vitamin og calciumniveauet bør rutinemæssigt kontrolleres under behandling med kastration. Opmærksomhed bør rettes mod patienter i behandling med ADT og ARPIs, hvor risikoen for fraktur er øget, især hos mænd i den ældste aldersgruppe [39]. Der anbefales rutinemæssig opfølgning med DEXA-scanning samt brug af osteoprotektive farmaka ved fund af osteoporose (denosumab/bisfosfonat) [40].

6.3 Skift mellem præparater

Medicinerådets anbefalinger forudsætter, at ARPIs ikke anvendes sekventielt, hvorfor der ikke rutinemæssigt bør skiftes mellem ARPIs ved manglende effekt. Hvis en patient oplever uacceptable bivirkninger, men har effekt af behandlingen af et ARPI, så kan skift til et andet ARPI dog overvejes. Her bør rækkefølgen i rekommandationen følges.

I tilfælde af ændrede priser og nyt rekommanderet førstevalg kan igangværende behandling som udgangspunkt fortsætte. Dog opfordres den behandlende læge til at overveje et skift, hvis skiftet vurderes at være uden risiko for patienten og samtidig er forbundet med væsentlige besparelser.

6.4 Kriterier for seponering/dosisreduktion

Seponering af lægemidler sker enten ved progression af sygdommen, ved uacceptable bivirkninger eller hvis patienten ønsker at stoppe behandlingen. Dosisreduktion kan anvendes for alle lægemidlerne.

7. 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. NORDCAN. 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. Higgins JPT SJPMERSJAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 6.3. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., red. 2022.
12. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Giovane C Del, Egger M, et al. Cinema: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(4).

13. Menges D, Yebyo HG, Sivec-Muniz S, Haile SR, Barbier MC, Tomonaga Y, et al. Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(6):605–16.
14. Riaz I Bin, Naqvi SAA, He H, Asghar N, Siddiqi R, Liu H, et al. First-line Systemic Treatment Options for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. *JAMA Oncol* [internet]. 2023; Tilgængelig fra: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2802132>
15. Wang L, Li C, Zhao Z, Li X, Tang C, Guan Z, et al. Comparison of doublet and triplet therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. Bd. 13, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2023.
16. Hoeh B, Garcia CC, Wenzel M, Tian Z, Tilki D, Steuber T, et al. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Updated Network Meta-analysis Stratified by Disease Volume. *Eur Urol Focus*. 2023;
17. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, Open-label, Phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):149–58.
18. Morgans AK, Chen Y-H, Sweeney CJ, Jarrard DF, Plimack ER, Gartrell BA, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy: Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. *J Clin Oncol* [internet]. 2018;36:1088–95. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017>.
19. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):194–206.
20. Rush HL, Murphy L, Morgans AK, Clarke NW, Cook AD, Attard G, et al. Quality of Life in Men With Prostate Cancer Randomly Allocated to Receive Docetaxel or Abiraterone in the STAMPEDE Trial. *J Clin Oncol* [internet]. 2021;16. Tilgængelig fra: <https://doi>.
21. Stockler MR, Martin AJ, Davis ID, Dhillon HM, Begbie SD, Chi KN, et al. Health-Related Quality of Life in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: ENZAMET (ANZUP 1304), an International, Randomized Phase III Trial Led by ANZUP. *J Clin Oncol* [internet]. 2022;40:837–46. Tilgængelig fra: <https://doi>.
22. Stenzl A, Dunshee C, De Giorgi U, Alekseev B, Iguchi T, Szmulewitz RZ, et al. Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis

- of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. *Eur Urol*. 2020;78(4):603–14.
23. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1518–30.
 24. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Byung ;, Chung H, Pereira De AJ, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study [internet]. *Bd. 39, J Clin Oncol*. 2021. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10>.
 25. Boevé L, Hulshof MCCM, Verhagen PCMS, Twisk JWR, Witjes WPJ, de Vries P, et al. Patient-reported Quality of Life in Patients with Primary Metastatic Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation Therapy with and Without Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in a Prospective Randomised Clinical Trial; Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol*. 2021;79(2):188–97.
 26. 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.
 27. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(12):1132–42.
 28. Fizazi K, Smith M, Hussain M, Saad F, Sternberg C, Crawford E, et al. 1360MO Quality of life and patient-relevant endpoints with darolutamide in the phase III ARASENS study. *Annals of Oncology*. 2022;33:S1161–2.
 29. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10024):1163–77.
 30. Fizazi K, Tran NP, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):686–700.
 31. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(4):338–51.

32. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(2):121–31.
33. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé Abirateron. 2022;
34. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé Apalutamid. 2022;
35. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé Enzalutamid. 2022;
36. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé Darolutamid [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_en.pdf
37. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé Docetaxel. 2021;
38. DaProCa. Kurativ strålebehandling for prostatacancer. Version 2.0. 2023;
39. DaProCa. Kliniske retningslinjer. Behandling af hormonsensitiv prostatacancer. Version 3.0. 2022 [citeret 17. januar 2023]; Tilgængelig fra: <https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/daproca/behandling-af-hormonsensitiv-prostatacancer/>
40. EAU. Prostate Cancer Guidelines. 2023;
41. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*. 2016;70(2):256–62.
42. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(8):737–46.
43. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol* [internet]. 2018;36:1080–7. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017>.
44. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- And high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: Long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Annals of Oncology*. 2019;30(12):1992–2003.
45. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(4):352–60.

46. 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(Figure presented.). *Eur Urol.* 2019;76(6):719–28.
47. Davis ID, Martin AJ, Zielinski RR, Thomson A, Tan TH, Sandhu S, et al. Updated overall survival outcomes in ENZAMET (ANZUP 1304), an international, cooperative group trial of enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *Journal of Clinical Oncology* [internet]. 2022;40(17_suppl):LBA5004–LBA5004. Tilgængelig fra: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA5004
48. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Daniel ;, Petrylak P, Holzbeierlein J, Arnauld Villers ;, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* [internet]. 2019;37:2974–86. Tilgængelig fra: <https://doi>.
49. Armstrong A, Iguchi T, Azad A, Szmulewitz R, Holzbeierlein J, Villers A, et al. Armstrong et al_ARCHES_Data_on_file_Poster_2022. Data on file. 2022;
50. Azad AA, Armstrong AJ, Alcaraz A, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Efficacy of enzalutamide in subgroups of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, disease volume, and risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(2):274–82.
51. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *Bd. 202, Journal of Urology.* Lippincott Williams and Wilkins; 2019. s. 661.
52. Hussain M, Tombal B, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, David Crawford E, et al. Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. *J Clin Oncol* [internet]. 2023;0. Tilgængelig fra: <https://doi>.
53. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. *Eur Urol.* 2019;75(3):410–8.
54. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 2018;392(10162):2353–66.
55. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Ali A, Amos CL, et al. Radiotherapy to the prostate for men with metastatic prostate cancer in the UK and Switzerland: Long-term results from the STAMPEDE randomised controlled trial. *PLoS Med.* 2022;19(6).

8. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedr. kræft i blærehalskirtlen

Formand	Indstillet af
Per Kongsted <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Grazvydas Tuckus <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Jimmi Søndergaard (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Nina Boje Kibsgaard Jensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Mike Allan Mortensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
<i>Ingen repræsentant</i>	Region Sjælland
Katharina Perell <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Rasmus Bisbjerg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Stine Trolle <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<i>Udpegning i gang</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

9. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	28. august 2024	Fejl i lægemiddelnavn rettet og mindre detalje vedr. uønskede hændelser for tripelbehandlinger tilføjet.
1.0	25. oktober 2023	Godkendt af Medicinrådet

10. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Søgning af systematiske litteraturgennemgange

Embase og Ovid MEDLINE

Søgning den 4. marts 2023

ID	Søgetermer	Hits
1	*Prostatic Neoplasms/	130600
2	(prostat* adj3 (cancer* or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)).ti,ab.	423283
3	1 or 2	439153
4	(metastas?s or metastatic).ti,ab,hw.	1705916
5	(apalutamide or erleada*).ti,ab,nm.	1222
6	Abiraterone Acetate/ or (abiraterone or zytiga).ti,ab.	10460
7	(enzalutamide or xtandi*).ti,ab,nm.	8886
8	Docetaxel/ or docetaxel.ti,ab.	92714
9	exp Radiotherapy/ or (radiotherapy or radio therapy or radiation).ti,ab.	1636644
10	or/5-8	102781
11	or/5-9	1718719
12	3 and 4 and 11	35895
13	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti.	3207573
14	exp Animals/ not Humans/	16744555
15	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt.	6527328
16	case report.ti.	672098
17	or/13-16	23474902
18	12 not 17	25783
19	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	672209

ID	Søgetermer	Hits
20	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	209047
21	systematic review.pt.	222384
22	Meta-Analysis.pt.	176893
23	Network Meta-Analysis/	12076
24	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	163806
25	(search* adj3 (pubmed or medline) adj4 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	128161
26	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	35680
27	or/19-26	880260
28	18 and 27	864
29	28 use medall	370
30	*prostate cancer/	257284
31	exp prostate carcinoma/	35258
32	castratiion sensitive prostate cancer/	0
33	(prostat* adj3 (cancer* or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)).ti,ab.	423283
34	or/30-33	454459
35	(metastas?s or metastatic).ti,ab,hw.	1705916
36	34 and 35	114077
37	metastatic castration sensitive prostate cancer/	636
38	36 or 37	114101
39	apalutamide/ or (apalutamide or erleada*).ti,ab.	1835
40	(abiraterone or zytiga).ti,ab,hw.	12883
41	enzalutamide/ or (enzalutamide or xtandi*).ti,ab.	12314
42	docetaxel/ or docetaxel.ti,ab.	92714

ID	Søgetermer	Hits
43	exp *radiotherapy/ or (radiotherapy or radio therapy or radiation).ti,ab.	1424192
44	or/39-43	1515475
45	38 and 44	34576
46	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti.	3520249
47	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	12289358
48	(books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt,st.	10365133
49	practice guideline/ or case report/ or case report.ti.	3754689
50	or/46-49	25378784
51	45 not 50	20726
52	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	672209
53	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	209047
54	systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/	853903
55	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	163806
56	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	130464
57	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	35680
58	or/52-57	1066531
59	51 and 58	965
60	59 use oemez	600
61	29 or 60	970
62	limit 61 to (english or danish or norwegian or swedish)	946
63	limit 62 to yr="2018-current"	598
64	remove duplicates from 63	382

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Wiley platform

ID	Søgetermer	Hits
#1	(prostat* NEAR/2 (cancer* or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)):ti,ab,kw	16353
#2	(metasta*):ti,ab,kw	50026
#3	mHSPC:ti,ab	174
#4	#1 and (#2 or #3)	5431
#5	(apalutamide or erleada*):ti,ab,kw	240
#6	(abiraterone or zytiga*):ti,ab,kw	1078
#7	(enzalutamide or xtandi*):ti,ab,kw	934
#8	(darolutamide or nubeqa*):ti,ab,kw	157
#9	docetaxel:ti,ab,kw	8085
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	9323
#11	#4 and #10	2204
#12	(radiation or (radio NEXT therapy) or radiotherapy):ti,ab,kw	54359
#13	(oligorecurrent or oligometasta*):ti,ab	570
#14	((low or lower) NEXT/3 (metastatic or disease or burden or volume or spread)):ti,ab	6406
#15	#12 and (#13 or #14)	720
#16	#4 and #15	189
#17	#11 or #16	2345
#18	#17 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Mar 2023, in Cochrane Reviews	2

Embase og Ovid MEDLINE
Opdateret søgning den 27. april 2023

ID	Søgetermer	Hits
1	*Prostatic Neoplasms/	131235
2	(prostat* adj3 (cancer* or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)).ti,ab.	427072
3	1 or 2	442972
4	(metastas?s or metastatic).ti,ab,hw.	1721237
5	(apalutamide or erleada*).ti,ab,nm.	1278
6	Abiraterone Acetate/ or (abiraterone or zytiga).ti,ab.	10658
7	(enzalutamide or xtandi*).ti,ab,nm.	9075
8	Docetaxel/ or docetaxel.ti,ab.	93688
9	exp Radiotherapy/ or (radiotherapy or radio therapy or radiation).ti,ab.	1649696
10	or/4-8	103932
11	or/4-9	1732720
12	3 and 4 and 11	36422
13	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti.	3220314
14	exp Animals/ not Humans/	16782252
15	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt.	6565476
16	case report.ti.	680391
17	or/13-16	23558643
18	12 not 17	26286
19	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	685375
20	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	213630
21	systematic review.pt.	226711

ID	Søgetermer	Hits
22	Meta-Analysis.pt.	179738
23	Network Meta-Analysis/	12491
24	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	166954
25	(search* adj3 (pubmed or medline) adj4 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	130916
26	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	35869
27	or/19-26	896598
28	18 and 27	890
29	28 use medall	374
30	*prostate cancer/	259249
31	exp prostate carcinoma/	35468
32	castration sensitive prostate cancer/	294
33	(prostat* adj3 (cancer* or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)).ti,ab.	427072
34	or/30-33	458407
35	(metastas?s or metastatic).ti,ab,hw.	1721237
36	34 and 35	115329
37	metastatic castration sensitive prostate cancer/	717
38	36 or 37	115353
39	apalutamide/ or (apalutamide or erleada*).ti,ab.	1914
40	(abiraterone or zytiga).ti,ab,hw.	13133
41	enzalutamide/ or (enzalutamide or xtandi*).ti,ab.	12593
42	docetaxel/ or docetaxel.ti,ab.	93688
43	exp *radiotherapy/ or (radiotherapy or radio therapy or radiation).ti,ab.	1435397
44	or/39-43	1527763

ID	Søgetermer	Hits
45	38 and 44	35094
46	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti.	3535191
47	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	12342872
48	(books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt,st.	10445406
49	practice guideline/ or case report/ or case report.ti.	3783283
50	or/46-49	25532418
51	45 not 50	20962
52	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	685375
53	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	213630
54	systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/	869213
55	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	166954
56	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	133243
57	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	35869
58	or/52-57	1085856
59	51 and 58	986
60	59 use oemezd	617
61	29 or 60	991
62	limit 61 to (english or danish or norwegian or swedish)	967
63	limit 62 to yr="2018-current"	619
64	remove duplicates from 63	394

ID	Søgetermer	Hits
65	("20230303" or "20230304" or "20230305" or "20230306" or "20230307" or "20230308" or "20230309" or 2023031* or 2023032* or 2023033* or 202304*).dt,dc.	671534
66	64 and 65	21

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Wiley platform
Opdateret søgning den 27. April 2023

ID	Søgetermer	Hits
#1	(prostat* NEAR/2 (cancer* or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)):ti,ab,kw	16441
#2	(metasta*):ti,ab,kw	50366
#3	mHSPC:ti,ab	176
#4	#1 and (#2 or #3)	5459
#5	(apalutamide or erleada*):ti,ab,kw	242
#6	(abiraterone or zytiga*):ti,ab,kw	1085
#7	(enzalutamide or xtandi*):ti,ab,kw	940
#8	(darolutamide or nubeqa*):ti,ab,kw	162
#9	docetaxel:ti,ab,kw	8105
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	9353
#11	#4 and #10	2215
#12	(radiation or (radio NEXT therapy) or radiotherapy):ti,ab,kw	54740
#13	(oligorecurrent or oligometasta*):ti,ab	579
#14	((low or lower) NEXT/3 (metastatic or disease or burden or volume or spread)):ti,ab	6446
#15	#12 and (#13 or #14)	728
#16	#4 and #15	192
#17	#11 or #16	2359

ID	Søgetermer	Hits
#18	#17 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and Mar 2023, in Cochrane Reviews	2
#19	#17 with Cochrane Library publication date Between Mar 2023 and Apr 2023, in Cochrane Reviews	0

Søgning af primærlitteratur

Embase og Ovid, MEDLINE
Søgning den 16. marts 2023

Primærlitteratur, uden strålebehandling

ID	Søgetermer	Hits
1	*Prostatic Neoplasms/	130696
2	(prostat* adj3 (cancer* or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)).ti,ab.	424526
3	1 or 2	440394
4	(metastas?s or metastatic or mHSPC).ti,ab,hw.	1711857
5	3 and 4	111784
6	(apalutamide or erleada*).ti,ab,nm.	1222
7	Abiraterone Acetate/ or (abiraterone or zytiga*).ti,ab.	10502
8	(enzalutamide or xtandi*).ti,ab,nm.	8937
9	(darolutamide or Nubeqa*).ti,ab,nm.	703
10	Docetaxel/ or docetaxel.ti,ab.	93130
11	or/6-10	103448
12	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.	679045
13	(randomi?ed or randomly or placebo).ab.	2762404
14	clinical trials as topic/	296648
15	trial.ti.	678121
16	or/12-15	3396809

ID	Søgetermer	Hits
17	5 and 11 and 16	4526
18	(mouse or mice or rat or rats or animal or animals or experimental model).ti.	3292661
19	exp Animals/ not Humans/	16754444
20	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or News or Practice Guideline).pt.	6537158
21	case report.ti.	674014
22	or/18-21	23523497
23	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasyntes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	675714
24	(review or systematic review).pt.	6290888
25	Meta-Analysis.pt. or Network Meta-Analysis/	186420
26	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	164604
27	(search* adj3 (pubmed or medline) adj4 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	128950
28	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	35689
29	or/23-28	6661508
30	17 not (22 or 29)	2509
31	(castrat* adj resistan*).ti. not (sensitive or naive or mhspc).ti,ab.	14047
32	30 not 31	1523
33	32 use medall	439
34	*prostate cancer/	257983
35	exp prostate carcinoma/	35328
36	castration sensitive prostate cancer/	278
37	(prostat* adj3 (cancer* or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)).ti,ab.	424526

ID	Søgetermer	Hits
38	or/34-37	455767
39	(metastas?s or metastatic).ti,ab,hw.	1711838
40	38 and 39	114520
41	metastatic castration sensitive prostate cancer/ or mHSPC.ti,ab.	1237
42	40 or 41	114564
43	apalutamide/ or (apalutamide or erleada*).ti,ab.	1841
44	(abiraterone or zytiga*).ti,ab,hw.	12955
45	enzalutamide/ or (enzalutamide or xtandi*).ti,ab.	12401
46	darolutamide/ or (darolutamide or nubeqa*).ti,ab.	1028
47	docetaxel/ or docetaxel.ti,ab.	93130
48	or/44-47	105132
49	crossover procedure/	74512
50	double blind procedure/	208369
51	randomized controlled trial/	1363927
52	single blind procedure/	51105
53	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	4801600
54	or/49-53	5003784
55	42 and 48 and 54	4025
56	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti.	3524301
57	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	12302047
58	(books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt,st.	10382067
59	practice guideline/ or case report/ or case report.ti.	3761807

ID	Søgetermer	Hits
60	or/56-59	25413483
61	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasyntes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	675714
62	review.pt.	6188674
63	systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/	857811
64	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	164604
65	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	131258
66	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	35689
67	or/61-66	6792248
68	55 not (60 or 67)	1525
69	(castrat* adj resistan*).ti. not (sensitive or naive or mhspc).ti,ab.	14047
70	68 not 69	894
71	70 use oomezd	506
72	33 or 71	945
73	remove duplicates from 72	628
74	limit 73 to (english or danish or norwegian or swedish)	595

Primærlitteratur, med strålebehandling for lavvolumen sygdom

ID	Søgetermer	Hits
1	*Prostatic Neoplasms/	130696
2	(prostat* adj3 (cancer* or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)).ti,ab.	424526
3	1 or 2	440394
4	(metastas?s or metastatic or mhSPC).ti,ab,hw.	1711857
5	3 and 4	111784

ID	Søgetermer	Hits
6	exp *radiotherapy/ or (radiotherapy or radio therapy or radiation).ti,ab.	1427687
7	Prostatic Neoplasms/rt	18032
8	6 or 7	1429776
9	(oligorecurrent or oligometasta*).ti,ab,kf.	9685
10	((low or lower) adj4 (metastatic or disease or burden or volume or spread)).ti,ab.	214730
11	9 or 10	223998
12	5 and 8 and 11	1923
13	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.	679045
14	(randomi?ed or randomly or placebo).ab.	2762404
15	clinical trials as topic/	296648
16	trial.ti.	678121
17	or/13-16	3396809
18	12 and 17	521
19	(mouse or mice or rat or rats or animal or animals or experimental model).ti.	3292661
20	exp Animals/ not Humans/	16754444
21	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or News or Practice Guideline).pt.	6537158
22	case report.ti.	674014
23	or/19-22	23523497
24	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	675714
25	(review or systematic review).pt.	6290888
26	Meta-Analysis.pt. or Network Meta-Analysis/	186420
27	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	164604

ID	Søgetermer	Hits
28	(search* adj3 (pubmed or medline) adj4 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	128950
29	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	35689
30	or/24-29	6661508
31	18 not (23 or 30)	327
32	31 use medall	91
33	*prostate cancer/	257983
34	exp prostate carcinoma/	35328
35	castration sensitive prostate cancer/	278
36	(prostat* adj3 (cancer* or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)).ti,ab.	424526
37	or/33-36	455767
38	(metastas?s or metastatic).ti,ab,hw.	1711838
39	37 and 38	114520
40	metastatic castration sensitive prostate cancer/ or mHSPC.ti,ab.	1237
41	39 or 40	114564
42	exp *radiotherapy/ or (radiotherapy or radio therapy or radiation).ti,ab.	1427687
43	prostate cancer/rt	38187
44	42 or 43	1435603
45	(oligorecurrent or oligometasta*).ti,ab,kf.	9685
46	((low or lower) adj4 (metastatic or disease or burden or volume or spread)).ti,ab.	214730
47	45 or 46	223998
48	41 and 44 and 47	2044
49	crossover procedure/	74512
50	double blind procedure/	208369

ID	Søgetermer	Hits
51	randomized controlled trial/	1363927
52	single blind procedure/	51105
53	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	4801600
54	or/49-53	5003784
55	48 and 54	465
56	(mouse or mice or rat? or animal or experimental model).ti.	3524301
57	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	12302047
58	(books or chapter or conference abstract or conference paper or conference review or editorial or note or letter).pt,st.	10382067
59	practice guideline/ or case report/ or case report.ti.	3761807
60	or/56-59	25413483
61	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	675714
62	review.pt.	6188674
63	systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/	857811
64	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	164604
65	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	131258
66	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	35689
67	or/61-66	6792248
68	55 not (60 or 67)	166
69	68 use oomezd	92
70	32 or 69	183

ID	Søgetermer	Hits
71	remove duplicates from 70	119
72	limit 71 to (english or danish or norwegian or swedish)	112

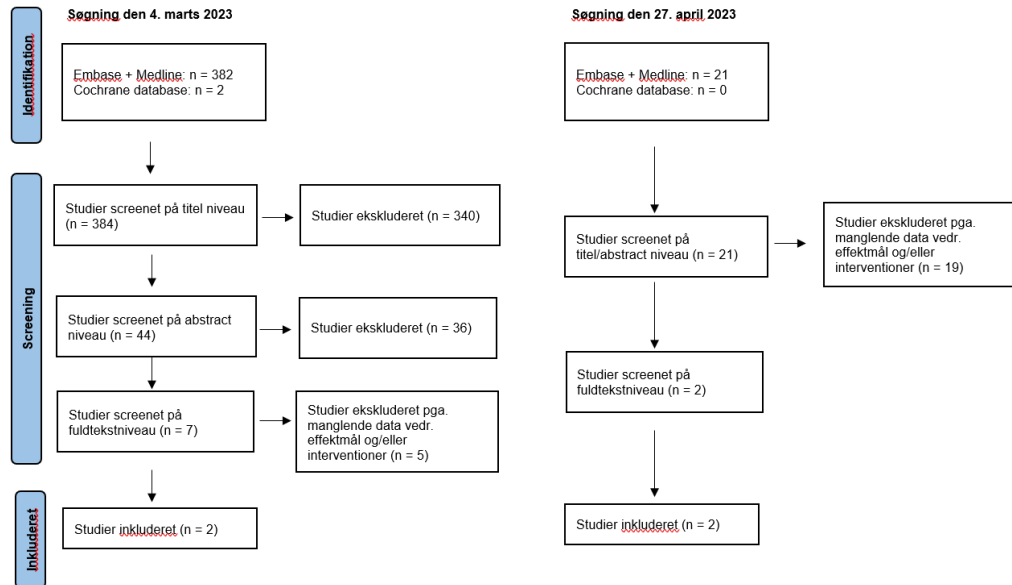
CENTRAL, Cochrane Library, Wiley platform

ID	Søgetermer	Hits
#1	(prostat* NEAR/2 (cancer* or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)) :ti,ab,kw	16353
#2	(metasta*) :ti,ab,kw	50026
#3	mHSPC :ti,ab	174
#4	#1 and (#2 or #3)	5431
#5	(apalutamide or erleada*) :ti,ab,kw	240
#6	(abiraterone or zytiga*) :ti,ab,kw	1078
#7	(enzalutamide or xtandi*) :ti,ab,kw	934
#8	(darolutamide or nubeqa*) :ti,ab,kw	157
#9	docetaxel :ti,ab,kw	8085
#10	#5 or #6 or #7 or #8 or #9	9323
#11	#4 and #10	2204
#12	(radiation or (radio NEXT therapy) or radiotherapy) :ti,ab,kw	54359
#13	(oligorecurrent or oligometasta*) :ti,ab	570
#14	((low or lower) NEXT/3 (metastatic or disease or burden or volume or spread)) :ti,ab	6406
#15	#12 and (#13 or #14)	720
#16	#4 and #15	189
#17	#11 or #16	2345
#18	clinicaltrials gov :so	243869
#19	NCT* :au	241117

ID	Søgetermer	Hits
#20	trialssearch:so	206564
#21	review:ti,pt	4747
#22	("conference abstract" or "conference proceeding"):pt	216300
#23	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	64732
#24	annual meeting:ab	13306
#25	#18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24	718501
#26	#17 not #25	775
#27	(castrat* NEXT resistan*):ti not (sensitive or naive or mhspc):ti,ab	1359
#28	#26 not #27 in Trials	465

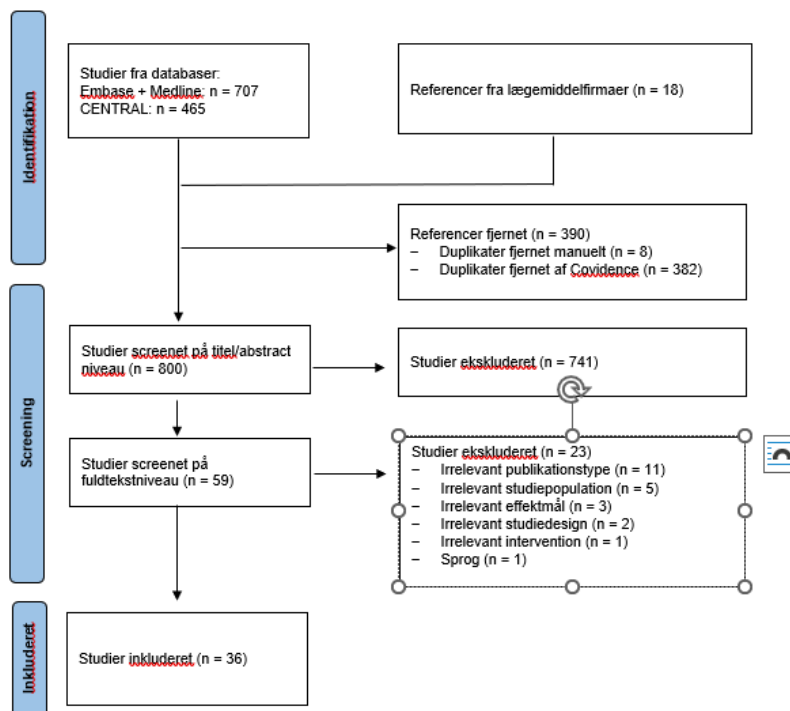
Bilag 2: Prismadiagrammer for litteratursøgning

Systematiske litteraturgennemgange



Fra: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;[372:n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71). doi: [10.1136/bmj.n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71) (<http://www.prisma-statement.org/>)

Primærlitteratur



Fra: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;[372:n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71). doi: [10.1136/bmj.n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71) (<http://www.prisma-statement.org/>)

Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede RCT

Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede RCT								
Studie (forfatter, årstal)	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Antal	Median alder, år	Effekt mål	Median opfølgningstid
GETUG-AFU15 NCT00104715 Gravis, 2013 [17] Gravis, 2016 [41]	Docetaxel 75 mg/m ² hver 3. uge + ADT	ADT alene	Randomiseret Open-label Fase 3 Multicenter, Frankrig	Patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft	Total: 385 I: 192; K: 193	I: 63 (57-68,2) K: 64 (58-70)	Samlet overlevelse (OS) ¹ Progressionsfri overlevelse (bPFS og rPFS)	83,9 mdr. for OS
CHAARTED NCT00309985 Sweeney, 2015 [42] Kyriakopoulos, 2018 [43] Morgans, 2018 [18]	Docetaxel 75 mg/m ² hver 3. uge + ADT	ADT alene	Randomiseret Open-label Fase 3 Multicenter, USA	Patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft	Total: 790 I: 397; K: 393	I: 64 (36-88) K: 63 (39-91)	Samlet overlevelse (OS)	53,7 mdr.
STAMPEDE, arm C NCT00268476 James, 2016 [29] Clarke, 2019 [44] Rush, 2021 [20]	Docetaxel 75 mg/m ² hver 3. uge + prednisolon 5mg 2 gange/dag i 18 uger + ADT	ADT alene	Randomiseret Open-label Fase 3 Multi-arm, multistage Multicenter, Schweiz og UK	Patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft	Total: 1086 I: 362; K: 724	I: 65 (60-70) K: 65 (60-71)	Samlet overlevelse (OS) ¹ Progressionsfri overlevelse (PFS)	78,2 mdr.
LATITUDE² NCT01715285 Fizazi, 2017 [45] Chi, 2018 [19] Fizazi, 2019 [30]	Abirateron acetat 1000 mg/dag + prednison 5 mg/dag + ADT	Placebo + ADT	Randomiseret Dobbeltblindet Fase 3 Multicenter	Patienter med højrisiko metastatisk kastrationsfølsom prostatakræft, ≥ 18 år	Total: 1199 I: 597; K: 602	I: 68 (38-89) K: 67 (33-92)	Samlet overlevelse (OS) ¹ Radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS) ¹	51,8 mdr.

Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede RCT

STAMPEDE, arm G NCT00268476 James, 2017 [31] Hoyle, 2019 [46] Rush, 2021 [20]	Abirateron acetat 1000 mg/dag + prednison 5 mg/dag + ADT	ADT alene	Randomiseret Open label Fase 3 Multi-arm, multistage Multicenter, Schweiz og UK	Patienter med metastatisk, hormonfølsom prostatakræft	Total: 901 I: 449; K: 452	I: 67 (62-71) K: 67 (62-72)	Samlet overlevelse (OS) ¹ Progressionsfri overlevelse (PFS)	42 mdr.
ENZAMET³ NCT02446405 Davis, 2019, [32] Davis, 2022, [47] Stockler, 2022, [21]	Enzalutamid 160 mg dagligt + ADT	NSAA + ADT	Randomiseret Open label Fase 3 Multicenter	Patienter med metastatisk prostatakræft	Total: 1125 I: 563; K: 562	I: 69,2 (63,2-74,5) K: 69,0 (63,6-74,5)	Samlet overlevelse (OS) Progressionsfri overlevelse (cPFS)	68 mdr.
ARCHES⁴ NCT02677896 Armstrong, 2019 [48] Stenzl 2020 [22] Armstrong, 2022 [49] Azad, 2022 [50]	Enzalutamid 160 mg/dag + ADT	Placebo + ADT	Randomiseret Dobbeltblindet Fase 3 Multicenter	Patienter med metastatisk, hormonfølsom prostatakræft	Total: 1150 I: 574; K: 576	I: 70 (46-92) K: 70 (42-92)	Samlet overlevelse (OS) ¹ Progressionsfri overlevelse (rPFS) ¹	44,6 mdr. for OS; 14,4 mdr. for rPFS
TITAN⁵ NCT02489318 Agarwal, 2019 [23] Chi, 2019 [51] Chi, 2021 [24]	Apalutamid 240 mg/dag + ADT	Placebo + ADT	Randomiseret Dobbeltblindet Fase 3 Multicenter	Patienter med metastatisk kastrationsfølsom prostatakræft	Total: 1052 I: 525; K: 527	I: 69 (45-94) K: 68 (43-90)	Samlet overlevelse (OS) ¹ Radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS) ¹	44 mdr. for OS; 22,7 mdr. for rPFS
PEACE-1⁶ NCT01957436 Fizazi, 2022 [26]	Abirateron 1000 mg/dag prednison 10 mg/dag + docetaxel 75 mg/m ² hver 3. uge + ADT (+/- RT)	Docetaxel + ADT (+/- RT)	Randomiseret Open-label Fase 3 Multicenter	Patienter med metastatisk kastrationsfølsom prostatakræft, ≥ 18 år	Total: 710 I: 355; K: 355	I: 66 (60-70) K: 66 (59-70)	Samlet overlevelse (OS) ¹ Radiografisk progressionsfri overlevelse (rPFS) ¹	3,8 år for OS; 3 år for rPFS;

Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede RCT

ARASENS NCT02799602 Smith, 2022 [27] Hussain, 2023 [52]	Darolutamid 600 mg/dag + docetaxel 75 mg/m ² hver 3. uge + ADT	Placebo + docetaxel 75 mg/m ² hver 3. uge + ADT	Randomiseret Dobbeltblindet Fase 3 Multicenter	Patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft, ≥ 18 år	Total: 1305 I: 651; K: 654	I: 67 (41-89) K: 67 (42-86)	Samlet overlevelse (OS)	43 mdr.
HORRAD⁷ ISRCTN06890529 Boevé, 2019 [53] Boevé, 2021 [25]	Strålebehandling 70 Gy med 35 fraktioner á 2 Gy/7 uger eller 57,76 Gy med 29 fraktioner á 3,04 Gy tre gange/ uge i 6 uger + ADT	ADT	Randomiseret Open-label Multicenter, Holland	Patienter med metastatisk prostatakræft	Total: 432 I: 216; K: 216	I: 67 (62-71) K: 67 (61-71)	Samlet overlevelse (OS)	47 mdr.
STAMPEDE, arm H⁸ NCT00268476 Parker, 2018 [54] Parker, 2022 [55]	Strålebehandling 36 Gy med 6 Gy/uge eller 55 Gy med 2,75/dag + ADT ⁷	ADT	Randomiseret Open-label Fase 3 Multi-arm, multistage Multicenter, Schweiz og UK	Patienter med metastatisk prostatakræft	Total: 2061 I: 1032; K: 1029	I: 68 (63-73) K: 68 (63-73)	Samlet overlevelse (OS) ¹ Progressionsfri overlevelse (PFS)	61,3 mdr. for OS; 37,0 for PFS

I: Intervention; K: Komparator; NSAA: Standard non-steroidal antiandrogen

¹Primære effektmål

²Patienter i kontrolgruppen havde mulighed for cross-over til interventionsbehandling efter første interim analyse (open-label forlængelse)

³Tidlig administration af docetaxel (75 mg/m² uden prednisone eller prednisolone hver 3. uge i max. 6 serier og med op til to serier administreret før behandling med enzalutamid) blev givet til et udsnit af patienterne (159/243 i enzalutamid gruppen og 181/238 i kontrolgruppen)

⁴Nogle patienter (18 %) fik tidlig administration af docetaxel. Patienter i kontrolgruppen havde mulighed for cross-over til interventionsbehandling efter første interim analyse (open label forlængelse). (ARCHES)

⁵Patienter i kontrolgruppen havde mulighed for cross-over til interventionsbehandling efter første interim analyse (open-label forlængelse) (39,5 %)

⁶50 % af patienterne i både interventions- og kontrolgruppen fik også tilbudt strålebehandling (RT, 74 Gy i 37 fraktioner administreret over 7-8 uger)

⁷Studiet indeholdt ikke resultater opdelt på lavvolumen og højvolumen sygdom

⁸Nogle patienter fik også docetaxel (planlagt 18 % i både interventions- og kontrolgruppen)

Bilag 4: Analyseresultater

OS – højevolumen

Fuld NMA

Intervention	Abirateron + prednison + ADT	Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	ADT	Apalutamid + ADT	Darolutamid + docetaxel + ADT	Docetaxel + ADT	Enzalutamid + ADT
Abirateron + prednison + ADT	-	1,17 (0,78; 1,75)	0,61 (0,51; 0,74) (*)	0,88 (0,63; 1,22)	1,22 (0,86; 1,73)	0,84 (0,65; 1,09)	0,89 (0,68; 1,17)
Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	0,86 (0,57; 1,28)	-	0,52 (0,37; 0,75) (*)	0,75 (0,48; 1,18)	1,04 (0,70; 1,55)	0,72 (0,53; 0,99) (*)	0,76 (0,51; 1,15)
ADT	1,63 (1,35; 1,97) (*)	1,91 (1,33; 2,73) (*)	-	1,43 (1,09; 1,88) (*)	1,99 (1,48; 2,68) (*)	1,37 (1,16; 1,63) (*)	1,45 (1,20; 1,77) (*)
Apalutamid + ADT	1,14 (0,82; 1,59)	1,34 (0,85; 2,10)	0,70 (0,53; 0,92) (*)	-	1,39 (0,93; 2,09)	0,96 (0,70; 1,33)	1,02 (0,73; 1,43)
Darolutamid + docetaxel + ADT	0,82 (0,58; 1,16)	0,96 (0,65; 1,42)	0,50 (0,37; 0,67) (*)	0,72 (0,48; 1,07)	-	0,69 (0,54; 0,88) (*)	0,73 (0,51; 1,04)
Docetaxel + ADT	1,19 (0,92; 1,53)	1,39 (1,01; 1,90) (*)	0,73 (0,61; 0,87) (*)	1,04 (0,75; 1,44)	1,45 (1,14; 1,84) (*)	-	1,06 (0,81; 1,37)
Enzalutamid + ADT	1,12 (0,86; 1,47)	1,31 (0,87; 1,98)	0,69 (0,57; 0,84) (*)	0,98 (0,70; 1,38)	1,37 (0,96; 1,95)	0,95 (0,73; 1,23)	-

(*) Angiver at estimatet er statistisk signifikant

Absolut forskel - medianer

Intervention	Abirateron + prednison + ADT	Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	ADT	Apalutamid + ADT	Darolutamid + docetaxel + ADT	Docetaxel + ADT	Enzalutamid + ADT
Abirateron + prednison + ADT	-	-9.81 (-28.93; 19.04)	22.44 (12.33; 33.72)	6.84 (-9.04; 29.45)	-12.66 (-29.62; 11.43)	9.16 (-3.97; 25.89)	6.29 (-7.39; 23.94)
Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	9.37 (-12.59; 43.41)	-	32.4 (11.7; 59.76)	16.71 (-7.65; 54.32)	-2.7 (-24.91; 30.09)	18.7 (0.49; 42.64)	16.06 (-6.64; 48.87)
ADT	-22.24 (-28.33; -14.92)	-32.16 (-42.77; -16.75)	-	-15.08 (-23.47; -4.14)	-34.92 (-44.01; -22.77)	-12.99 (-18.58; -6.63)	-15.79 (-22.13; -8.48)
Apalutamid + ADT	-7.07 (-21.35; 12.63)	-17.13 (-35.36; 11.91)	15.04 (3.05; 31.13)	-	-19.7 (-36.61; 5.28)	2 (-11.93; 20.61)	-1 (-15.3; 18.81)
Darolutamid + docetaxel + ADT	12.63 (-7.94; 41.67)	2.81 (-19.96; 36.35)	35.1 (17.29; 59.76)	19.5 (-3.28; 54.32)	-	21.6 (6.56; 40.96)	18.81 (-1.96; 48.87)
Docetaxel + ADT	-9.19 (-19.93; 5)	-18.94 (-31.97; -0.67)	12.98 (5.24; 22.44)	-1.93 (-15.32; 16.71)	-21.79 (-32.05; -8.62)	-	-2.88 (-13.74; 11.93)
Enzalutamid + ADT	-6.17 (-18.4; 9.37)	-15.97 (-33.41; 10.09)	15.77 (6.69; 26.48)	1.02 (-13.81; 21.49)	-18.96 (-34.2; 2.92)	2.53 (-8.99; 17.78)	-

Absolut forskel - rater

Intervention	Abirateron + prednison + ADT	Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	ADT	Apalutamid + ADT	Darolutamid + docetaxel + ADT	Docetaxel + ADT	Enzalutamid + ADT
Abirateron + prednison + ADT	-	-0.04 (-0.17; 0.06)	0.16 (0.1; 0.21)	0.04 (-0.06; 0.13)	-0.05 (-0.16; 0.04)	0.05 (-0.03; 0.12)	0.03 (-0.05; 0.11)
Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	0.04 (-0.08; 0.14)	-	0.2 (0.1; 0.28)	0.08 (-0.05; 0.18)	-0.01 (-0.13; 0.08)	0.1 (0; 0.17)	0.08 (-0.04; 0.17)
ADT	-0.16 (-0.23; -0.09)	-0.2 (-0.33; -0.08)	-	-0.12 (-0.22; -0.03)	-0.21 (-0.32; -0.11)	-0.11 (-0.17; -0.05)	-0.12 (-0.2; -0.06)
Apalutamid + ADT	-0.04 (-0.15; 0.05)	-0.08 (-0.24; 0.04)	0.12 (0.03; 0.2)	-	-0.09 (-0.23; 0.02)	0.01 (-0.1; 0.1)	-0.01 (-0.12; 0.09)
Darolutamid + docetaxel + ADT	0.05 (-0.04; 0.13)	0.01 (-0.1; 0.1)	0.21 (0.13; 0.28)	0.09 (-0.02; 0.18)	-	0.11 (0.04; 0.16)	0.09 (-0.01; 0.17)
Docetaxel + ADT	-0.05 (-0.14; 0.02)	-0.1 (-0.2; 0)	0.11 (0.05; 0.16)	-0.01 (-0.12; 0.08)	-0.11 (-0.19; -0.03)	-	-0.02 (-0.1; 0.06)
Enzalutamid + ADT	-0.03 (-0.12; 0.04)	-0.08 (-0.21; 0.04)	0.12 (0.06; 0.18)	0.01 (-0.11; 0.1)	-0.09 (-0.21; 0.01)	0.02 (-0.07; 0.09)	-

OS – lavvolumen

Fuld NMA

Intervention	Abirateron + prednison + ADT	Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	ADT	Apalutamid + ADT	Darolutamid + docetaxel + ADT	Docetaxel + ADT	Enzalutamid + ADT	Strålebehandling + ADT
Abirateron + prednison + ADT	-	0,90 (0,48; 1,69)	0,68 (0,50; 0,91) (*)	1,30 (0,79; 2,16)	1,10 (0,59; 2,06)	0,75 (0,52; 1,08)	1,24 (0,83; 1,85)	1,06 (0,74; 1,53)
Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	1,11 (0,59; 2,09)	-	0,75 (0,43; 1,31)	1,45 (0,73; 2,89)	1,22 (0,59; 2,51)	0,83 (0,50; 1,38)	1,38 (0,74; 2,55)	1,18 (0,65; 2,13)
ADT	1,47 (1,09; 1,99) (*)	1,33 (0,76; 2,32)	-	1,92 (1,28; 2,89) (*)	1,62 (0,93; 2,82)	1,10 (0,88; 1,37)	1,83 (1,41; 2,38) (*)	1,56 (1,27; 1,93) (*)
Apalutamid + ADT	0,77 (0,46; 1,27)	0,69 (0,35; 1,38)	0,52 (0,35; 0,78) (*)	-	0,84 (0,42; 1,67)	0,57 (0,36; 0,91) (*)	0,95 (0,59; 1,55)	0,81 (0,51; 1,28)
Darolutamid + docetaxel + ADT	0,91 (0,49; 1,71)	0,82 (0,40; 1,68)	0,62 (0,36; 1,07)	1,19 (0,60; 2,36)	-	0,68 (0,41; 1,13)	1,13 (0,61; 2,08)	0,96 (0,53; 1,74)
Docetaxel + ADT	1,34 (0,92; 1,94)	1,20 (0,72; 2,01)	0,91 (0,73; 1,13)	1,75 (1,10; 2,77) (*)	1,47 (0,89; 2,44)	-	1,66 (1,18; 2,34) (*)	1,42 (1,05; 1,92) (*)
Enzalutamid + ADT	0,81 (0,54; 1,20)	0,73 (0,39; 1,34)	0,55 (0,42; 0,71) (*)	1,05 (0,65; 1,71)	0,88 (0,48; 1,63)	0,60 (0,43; 0,85) (*)	-	0,85 (0,61; 1,20)
Strålebehandling + ADT	0,94 (0,66; 1,36)	0,85 (0,47; 1,54)	0,64 (0,52; 0,79) (*)	1,23 (0,78; 1,94)	1,04 (0,57; 1,87)	0,70 (0,52; 0,96) (*)	1,17 (0,84; 1,64)	-

(*) Angiver at estimatet er statistisk signifikant

Absolut forskel - medianer

Intervention	Abirateron + prednison + ADT	Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	ADT	Apalutamid + ADT	Darolutamid + docetaxel + ADT	Docetaxel + ADT	Enzalutamid + ADT	Strålebehandling + ADT
Abirateron + prednison + ADT	-	12.36 (-45.4; 120.47)	39.25 (8.25; 83.4)	-37.01 (-86.13; 42.63)	-12.23 (-69.22; 93.48)	30.55 (-6.79; 84.6)	-29.35 (-69.67; 31.06)	-7.38 (-45.14; 45.79)
Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	-12.15 (-63.96; 85.23)	-	27.8 (-19.74; 110.55)	-49.77 (-104.89; 59.32)	-24.26 (-80.92; 93.48)	18.77 (-25.24; 91.65)	-41.75 (-92.17; 53.28)	-19.88 (-69.13; 70.17)
ADT	-39.21 (-61.02; -10.13)	-27.59 (-63.27; 35.12)	-	-76.85 (-104.89; -35.08)	-51.48 (-86.82; 10.12)	-8.33 (-24.75; 12.5)	-68.77 (-87.92; -44.09)	-46.78 (-62.79; -27.7)
Apalutamid + ADT	36.63 (-26.07; 143.98)	49.96 (-30.62; 206.51)	76.98 (23.52; 154.89)	-	25.62 (-53.97; 185.76)	69.14 (9.06; 162.93)	7.98 (-53.81; 105.37)	30.57 (-28.51; 125.2)
Darolutamid + docetaxel + ADT	12.13 (-50.92; 127.65)	24.41 (-45.01; 166.8)	51.12 (-5.46; 148.27)	-25.61 (-92.43; 106.92)	-	43.13 (-10.54; 131.88)	-17.44 (-78.73; 96.95)	5.43 (-55.42; 115.56)
Docetaxel + ADT	-31.12 (-59.43; 10.66)	-18.53 (-55.88; 43.24)	8.25 (-9.59; 30.85)	-68.74 (-102.48; -14.58)	-43.01 (-79.39; 16.63)	-	-60.29 (-86.83; -23.13)	-38.54 (-62.44; -6.21)
Enzalutamid + ADT	28.77 (-20.44; 104.48)	41.13 (-28.21; 173.93)	68.24 (34.06; 115.17)	-7.64 (-66.59; 86.36)	18.34 (-51.99; 145.73)	61.1 (16.17; 121.49)	-	23 (-21.72; 83.31)
Strålebehandling + ADT	7.83 (-32.47; 63.18)	19.62 (-38.99; 125.4)	46.91 (22.17; 76.98)	-29.99 (-77.71; 45.24)	-5.17 (-62.58; 101.48)	39.28 (3.82; 84.6)	-22.03 (-59.18; 28.88)	-

Absolut forskel - rater

Intervention	Abirateron + prednison + ADT	Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	ADT	Apalutamid + ADT	Darolutamid + docetaxel + ADT	Docetaxel + ADT	Enzalutamid + ADT	Strålebehandling + ADT
Abirateron + prednison + ADT	-	0.02 (-0.14; 0.13)	0.1 (0.03; 0.16)	-0.05 (-0.18; 0.04)	-0.02 (-0.19; 0.09)	0.07 (-0.02; 0.14)	-0.04 (-0.14; 0.03)	-0.01 (-0.1; 0.06)
Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	-0.02 (-0.2; 0.1)	-	0.07 (-0.08; 0.18)	-0.08 (-0.28; 0.05)	-0.04 (-0.25; 0.09)	0.05 (-0.09; 0.15)	-0.07 (-0.24; 0.05)	-0.04 (-0.2; 0.08)
ADT	-0.1 (-0.19; -0.02)	-0.07 (-0.25; 0.06)	-	-0.15 (-0.28; -0.05)	-0.12 (-0.29; 0.01)	-0.03 (-0.09; 0.03)	-0.14 (-0.22; -0.07)	-0.11 (-0.17; -0.05)
Apalutamid + ADT	0.05 (-0.06; 0.13)	0.08 (-0.08; 0.17)	0.15 (0.06; 0.21)	-	0.03 (-0.13; 0.13)	0.12 (0.02; 0.19)	0.01 (-0.1; 0.08)	0.04 (-0.06; 0.11)
Darolutamid + docetaxel + ADT	0.02 (-0.14; 0.12)	0.04 (-0.14; 0.15)	0.12 (-0.02; 0.21)	-0.03 (-0.21; 0.07)	-	0.09 (-0.03; 0.18)	-0.02 (-0.18; 0.08)	0.01 (-0.14; 0.11)
Docetaxel + ADT	-0.07 (-0.18; 0.02)	-0.05 (-0.2; 0.07)	0.03 (-0.04; 0.08)	-0.12 (-0.26; -0.02)	-0.09 (-0.24; 0.02)	-	-0.11 (-0.21; -0.03)	-0.08 (-0.17; -0.01)
Enzalutamid + ADT	0.04 (-0.04; 0.11)	0.07 (-0.08; 0.16)	0.14 (0.09; 0.18)	-0.01 (-0.12; 0.07)	0.02 (-0.12; 0.11)	0.11 (0.04; 0.17)	-	0.03 (-0.04; 0.09)
Strålebehandling + ADT	0.01 (-0.07; 0.08)	0.04 (-0.12; 0.14)	0.11 (0.06; 0.15)	-0.04 (-0.15; 0.04)	-0.01 (-0.16; 0.09)	0.08 (0.01; 0.14)	-0.03 (-0.11; 0.03)	-

PFS – højvolumen

Fuld NMA

Intervention	Abirateron + prednison + ADT	Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	ADT	Apalutamid + ADT	Docetaxel + ADT	Enzalutamid + ADT
Abirateron + prednison + ADT	-	1,49 (0,91; 2,45)	0,46 (0,40; 0,53) (*)	0,87 (0,66; 1,15)	0,70 (0,56; 0,88) (*)	1,04 (0,83; 1,30)
Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	0,67 (0,41; 1,10)	-	0,31 (0,19; 0,50) (*)	0,58 (0,34; 0,99) (*)	0,47 (0,30; 0,73) (*)	0,70 (0,42; 1,16)
ADT	2,17 (1,90; 2,49) (*)	3,25 (2,02; 5,22) (*)	-	1,89 (1,48; 2,41) (*)	1,53 (1,27; 1,83) (*)	2,26 (1,90; 2,70) (*)
Apalutamid + ADT	1,15 (0,87; 1,52)	1,72 (1,01; 2,94) (*)	0,53 (0,41; 0,68) (*)	-	0,81 (0,59; 1,10)	1,20 (0,89; 1,62)
Docetaxel + ADT	1,42 (1,13; 1,79) (*)	2,13 (1,37; 3,30) (*)	0,66 (0,55; 0,79) (*)	1,24 (0,91; 1,68)	-	1,48 (1,15; 1,92) (*)
Enzalutamid + ADT	0,96 (0,77; 1,20)	1,43 (0,86; 2,38)	0,44 (0,37; 0,53) (*)	0,83 (0,62; 1,13)	0,67 (0,52; 0,87) (*)	-

(*) Angiver at estimatet er statistisk signifikant

Absolut forskel - medianer

Intervention	Abirateron + prednison + ADT	Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	ADT	Apalutamid + ADT	Docetaxel + ADT	Enzalutamid + ADT
Abirateron + prednison + ADT	-	-15.59 (-28.06; 4.69)	17.26 (13.04; 22.05)	4.14 (-3.62; 14.29)	9.55 (3.04; 17.5)	-1.28 (-7.71; 6.84)
Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	15.74 (-2.91; 45.99)	-	32.72 (14.7; 62.67)	20.08 (0.28; 53.84)	25.12 (8.24; 51.97)	14.32 (-4.61; 46.14)
ADT	-17.23 (-19.12; -15.14)	-32.83 (-38.34; -23.94)	-	-13.06 (-16.23; -9)	-7.72 (-10.1; -4.74)	-18.63 (-21.04; -15.83)
Apalutamid + ADT	-4.17 (-10.93; 4.78)	-19.85 (-31.29; -0.47)	13.04 (6.92; 21.15)	-	5.22 (-2.02; 15.48)	-5.57 (-12.79; 4.13)
Docetaxel + ADT	-9.45 (-14.1; -3.68)	-25.16 (-33.05; -12.81)	7.57 (3.91; 12.03)	-5.37 (-11.23; 2.74)	-	-10.84 (-16.01; -4.36)
Enzalutamid + ADT	1.33 (-5.33; 9.55)	-14.26 (-27.5; 7.72)	18.71 (13.04; 25.03)	5.68 (-3.19; 17)	10.97 (3.33; 20.56)	-

Absolut forskel - rater

Intervention	Abirateron + prednison + ADT	Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	ADT	Apalutamid + ADT	Docetaxel + ADT	Enzalutamid + ADT
Abirateron + prednison + ADT	-	-0.12 (-0.29; 0.02)	0.27 (0.23; 0.32)	0.05 (-0.05; 0.13)	0.12 (0.05; 0.19)	-0.01 (-0.09; 0.06)
Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	0.12 (-0.03; 0.22)	-	0.39 (0.25; 0.5)	0.16 (0; 0.28)	0.24 (0.11; 0.34)	0.1 (-0.05; 0.21)
ADT	-0.27 (-0.32; -0.23)	-0.39 (-0.55; -0.22)	-	-0.23 (-0.31; -0.14)	-0.16 (-0.22; -0.09)	-0.29 (-0.35; -0.22)
Apalutamid + ADT	-0.05 (-0.14; 0.04)	-0.16 (-0.35; 0)	0.23 (0.14; 0.31)	-	0.07 (-0.03; 0.17)	-0.06 (-0.16; 0.04)
Docetaxel + ADT	-0.12 (-0.2; -0.04)	-0.24 (-0.4; -0.09)	0.15 (0.09; 0.22)	-0.08 (-0.19; 0.03)	-	-0.13 (-0.23; -0.04)
Enzalutamid + ADT	0.01 (-0.06; 0.08)	-0.1 (-0.28; 0.04)	0.29 (0.23; 0.34)	0.06 (-0.04; 0.14)	0.14 (0.05; 0.21)	-

PFS – lavvolumen

Fuld NMA

Intervention	Abirateron + prednison + ADT	Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	ADT	Apalutamid + ADT	Docetaxel + ADT	Enzalutamid + ADT	Strålebehandling + ADT
Abirateron + prednison + ADT	-	1,19 (0,53; 2,67)	0,48 (0,36; 0,65) (*)	1,34 (0,75; 2,41)	0,69 (0,46; 1,02)	1,69 (1,10; 2,61) (*)	0,62 (0,41; 0,93) (*)
Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	0,84 (0,37; 1,90)	-	0,41 (0,19; 0,87) (*)	1,13 (0,45; 2,82)	0,58 (0,28; 1,18)	1,43 (0,63; 3,25)	0,52 (0,23; 1,17)
ADT	2,07 (1,55; 2,76) (*)	2,45 (1,15; 5,24) (*)	-	2,78 (1,67; 4,61) (*)	1,42 (1,09; 1,86) (*)	3,50 (2,54; 4,84) (*)	1,28 (0,97; 1,70)
Apalutamid + ADT	0,75 (0,42; 1,34)	0,88 (0,35; 2,20)	0,36 (0,22; 0,60) (*)	-	0,51 (0,29; 0,91) (*)	1,26 (0,69; 2,30)	0,46 (0,26; 0,82) (*)
Docetaxel + ADT	1,45 (0,98; 2,15)	1,72 (0,85; 3,51)	0,70 (0,54; 0,92) (*)	1,95 (1,10; 3,46) (*)	-	2,46 (1,62; 3,73) (*)	0,90 (0,61; 1,33)
Enzalutamid + ADT	0,59 (0,38; 0,91) (*)	0,70 (0,31; 1,60)	0,29 (0,21; 0,39) (*)	0,79 (0,43; 1,45)	0,41 (0,27; 0,62) (*)	-	0,37 (0,24; 0,56) (*)
Strålebehandling + ADT	1,61 (1,08; 2,42) (*)	1,91 (0,85; 4,30)	0,78 (0,59; 1,03)	2,17 (1,21; 3,87) (*)	1,11 (0,75; 1,63)	2,73 (1,78; 4,19) (*)	-

(*) Angiver at estimatet er statistisk signifikant

Absolut forskel - medianer

Intervention	Abirateron + prednison + ADT	Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	ADT	Apalutamid + ADT	Docetaxel + ADT	Enzalutamid + ADT	Strålebehandling + ADT
Abirateron + prednison + ADT	-	-8.72 (-34.17; 48.45)	24.27 (12.06; 39.82)	-15.79 (-36.4; 20.74)	14.38 (-0.63; 37.57)	-31.54 (-47.65; -7.02)	17.6 (2.16; 41.33)
Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	8.89 (-22.11; 79.46)	-	32.23 (3.35; 95.49)	-7.16 (-40.16; 76.05)	23.17 (-4.88; 82.29)	-23.23 (-53.47; 45.36)	26.51 (-4.17; 96.14)
ADT	-24.12 (-29.76; -16.56)	-32.33 (-44.21; -7.13)	-	-39.84 (-48.72; -24.96)	-9.46 (-14.8; -2.64)	-55.17 (-61.28; -46.83)	-6.28 (-11.83; 0.89)
Apalutamid + ADT	15.56 (-11.84; 64.44)	7.45 (-29.8; 101.46)	39.82 (14.93; 79.42)	-	30.75 (3.16; 78.34)	-15.94 (-43.66; 34.7)	33.71 (6.3; 81.74)
Docetaxel + ADT	-14.48 (-24.96; 0.95)	-22.87 (-39.07; 9.64)	9.6 (1.95; 19.08)	-30.31 (-44.24; -5.66)	-	-45.84 (-56.53; -29.56)	3.19 (-7.13; 18.36)
Enzalutamid + ADT	32.43 (4.62; 76.14)	23.41 (-20.49; 121.61)	54.84 (35.04; 84.27)	16.54 (-19.31; 82.48)	46.05 (19.61; 86.52)	-	48.9 (22.56; 90.94)
Strålebehandling + ADT	-17.68 (-27.38; -3.46)	-26.03 (-41.93; 9.64)	6.32 (-0.65; 15.57)	-33.55 (-46.14; -10.8)	-3.17 (-12.37; 10.67)	-48.95 (-58.81; -33.85)	-

Absolut forskel - rater

Intervention	Abirateron + prednison + ADT	Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	ADT	Apalutamid + ADT	Docetaxel + ADT	Enzalutamid + ADT	Strålebehandling + ADT
Abirateron + prednison + ADT	-	-0.05 (-0.33; 0.15)	0.25 (0.16; 0.34)	-0.08 (-0.28; 0.07)	0.12 (-0.01; 0.23)	-0.14 (-0.29; -0.02)	0.16 (0.03; 0.27)
Abirateron + prednison + docetaxel + ADT	0.05 (-0.22; 0.23)	-	0.3 (0.05; 0.47)	-0.03 (-0.34; 0.16)	0.17 (-0.06; 0.33)	-0.09 (-0.37; 0.09)	0.21 (-0.06; 0.39)
ADT	-0.25 (-0.36; -0.15)	-0.3 (-0.55; -0.04)	-	-0.34 (-0.51; -0.15)	-0.13 (-0.22; -0.03)	-0.39 (-0.51; -0.28)	-0.09 (-0.19; 0.01)
Apalutamid + ADT	0.08 (-0.1; 0.21)	0.03 (-0.26; 0.21)	0.34 (0.18; 0.44)	-	0.21 (0.03; 0.33)	-0.06 (-0.24; 0.07)	0.25 (0.07; 0.37)
Docetaxel + ADT	-0.12 (-0.27; 0.01)	-0.17 (-0.43; 0.04)	0.13 (0.03; 0.22)	-0.21 (-0.41; -0.03)	-	-0.26 (-0.42; -0.13)	0.04 (-0.1; 0.17)
Enzalutamid + ADT	0.14 (0.03; 0.22)	0.09 (-0.15; 0.22)	0.39 (0.31; 0.45)	0.06 (-0.11; 0.16)	0.26 (0.15; 0.34)	-	0.3 (0.19; 0.38)
Strålebehandling + ADT	-0.16 (-0.31; -0.02)	-0.21 (-0.49; 0.04)	0.09 (-0.01; 0.19)	-0.24 (-0.45; -0.05)	-0.04 (-0.18; 0.1)	-0.3 (-0.46; -0.16)	-

Bilag 5: Vurdering af livskvalitet for klinisk spørgsmål 1 og 2

Oversigt over resultater for inkluderede studier vedr. livskvalitet						
Studie (forfatter, årstal)	Intervention	Komparator	Måleinstrument	Værdi ved baseline	Værdi ved opfølgning	Ændring/forskel
GETUG-AFU15 NCT00104715 Gravis, 2013 [17]	Docetaxel + ADT	ADT alene	EORTC QLQ-C30 Global Besvaret ved baseline, efter 3 og 6 mdr. og derefter hver 6. mdr.	Int.: 67,41 Komp.: 65,38	Int.: 67,62 Komp.: 66,36 Ved 12 mdr.	Int.: 0,21 Komp.: 0,98 p-værdi for forskel = 0,696
CHAARTED NCT00309985 Morgans, 2018 [18]	Docetaxel + ADT	ADT alene	FACT-P Total Besvaret ved baseline og efter 3, 6, 9 og 12 mdr.	Int.: 119,4 Komp.: 118,7	Int.: 119,2 Komp.: 116,4 Ved 12 mdr.	Forskel i gennemsnitlig FACT-P total score fra baseline til 12 mdr.: Int.: -0,7, p = 0,38 Komp.: -4,2, p < 0,001 Mixed-effect approach: Forskel = 2,85, p = 0,04

Oversigt over resultater for inkluderede studier vedr. livskvalitet

<p>LATITUDE^{1,2} NCT01715285 Chi, 2018 [19]</p>	<p>Abirateron + prednison + ADT</p>	<p>Placebo + ADT</p>	<p>FACT-P Total Besvaret ved baseline, på dag 1 ved cyklus 1-3, månedligt ved cyklus 4-13, derefter hver 2. mdr. indtil afslutning af behandling</p>	<p>Int.: 113,2 Komp.: 112,4</p>	<p>Fig. 3B i Chi 2018 viser den gennemsnitlige ændring i FACT- P Total fra baseline, og her ses en tydelig forskel mellem intervention og komparator til fordel for interventionen. Ved cyklus 33 aflæses ændringen i FACT-P Total til ca. 2 for intervention og -2,5 for komparator.</p>	<p>Median tid til funktionel forværring er signifikant forskellig (HR = 0,85; 95 % CI: 0,74-0,99, p=0,032)</p>
<p>STAMPEDE, arm C og G NCT00268476 Rush, 2021 [20]</p>	<p>Abirateron + prednison + ADT</p>	<p>Docetaxel + ADT</p>	<p>EORTC QLQ-C30 Global Besvaret ved baseline og efterfølgende follow-up besøg hvert 6. uge i de første 6 mdr., hver 12. uge indtil 2 år, hvert halve år indtil 5 år, derefter årligt</p>	<p>Int.: 78,0 Komp.: 77,8</p>	<p>Int.: 75,5 Komp.: 74,4 (ved 48 uger)</p>	<p>Forskel på 5,7 (3,0-8,5) til fordel for abirateron efter 1 år (ved mixed-model approach) Forskel på 4,8 (95 % CI: 0,0 -9,5; p = 0,048) efter 104 uger til fordel for abirateron + ADT (ved tværnsnitsanalyse)</p>

Oversigt over resultater for inkluderede studier vedr. livskvalitet

<p>ENZAMET³ NCT02446405 Stockler, 2022 [21]</p>	<p>Enzalutamid + ADT</p>	<p>NSAA + ADT</p>	<p>EORTC QLQ-C30 Global</p> <p>Besvaret ved baseline, uge 4 og 12 og derefter hver 12. uge indtil klinisk progression.</p>	<p>Int.: 75,9 Komp.: 76,7</p>	<p>Ved 48 uger: Int.: 71,3 Komp.: 72,5</p> <p>Ved 156 uger: Int.: 71,7 Komp.: 72,8</p>	<p>Forskel ved 48 uger: -1,2 (p = 0,295).</p> <p>Forskel ved 156 uger: -1,2 (p = 0,101)</p>
<p>ARCHES^{2,4} NCT02677896 Stenzl, 2020 [22]</p>	<p>Enzalutamid + ADT</p>	<p>Placebo + ADT</p>	<p>FACT-P</p> <p>Besvaret ved baseline, uge 13, og derefter hver 12. uge indtil sygdomsprogression, dog kun afrapporteret op til uge 73</p>	<p>Int.: 113,86 Komp.: 112,69</p>	<p>Int.: 113,4 Komp.: 112 (Ifølge Menges et al.)</p>	<p>Forskel ved 73 uger: -1,47 (-5,12-2,18)</p>

Oversigt over resultater for inkluderede studier vedr. livskvalitet

TITAN² NCT02489318 Agarwal, 2019 [23] Chi, 2021 [24]	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT	FACT-P Total Besvaret under cyklus 1-7, derefter hver anden cyklus indtil behandlingsophør, dernæst ved måned 4, 8, and 12 i follow- up perioden	Int.: 112,76 Komp.: 111,49	Fig. 5A i Agarwal et al. viser ikke noget klart mønster, dog ses en forskel på intervention og komparator ved cyklus 25. Tilsvarende ses på supplerende fig. S10 og S11	Agarwal et al. konkluderer, at der ikke er nogen nævneværdig forskel. Chi et al. viser i Fig. 3 ændring over tid ift. livskvalitet, men her ses ikke nogen forskel på nær ved cyklus 31.
HORRAD ISRCTN06890529 Boevé, 2021 [25]	Strålebehandling + ADT	ADT	EORTC QLQ-C30 Global Besvaret ved baseline og ved måned 3, 6, 12 og 24 efter behandlingens start	Int.: 70,2 Komp.: 70,0	Int.: 79,2 Komp.: 76,6 (ved 24 mdr.)	Int.: 9,0 Komp.: 6,6 Estimeret forskel: 2,4 (95 % CI: -2,2-7,1) (ved 24 mdr.)

¹Dette studie omfatter kun patienter med højrisiko mCSPC.

²Kontrolgruppen havde mulighed for cross-over til interventionsbehandling efter første interim analyse.

³Der er ikke taget højde for, at nogle patienter også blev behandlet med docetaxel i dette studie.

⁴Der er ikke taget højde for, at nogle patienter i dette studie blev behandlet med docetaxel forud for behandlingen med enzalutamid + ADT (18 %).

Bilag 6: Vurdering af uønskede hændelser for klinisk spørgsmål 1 og 2

Oversigt over resultater for inkluderede studier vedr. Uønskede hændelser grad 3 eller højere						
Studie (forfatter, årstal)	Intervention	Komparator	Registreringsfrekvens	Antal og andel for intervention antal/total (andel i %) ¹	Antal og andel for komparator antal/total (andel i %) ¹	Hyppigste grad 3-4 eller ≥ 3
GETUG-AFU15 NCT00104715 Gravis, 2013 [17]	Docetaxel + ADT	ADT alene	I løbet af de første 6 måneders behandling	3-4: 174/189 (92,1%) 5: 4/189 (2,1%) (ej angivet som død)	3-4: 34/186 (18,3 %) 5: 0/186 (0 %)	Intervention (3-4): Neutropeni (32 %) Erektile dysfunktion (8 %) Febril neutropeni (7 %) Fatigue (7 %) Andet (7 %) Nedsat libido (6 %) Komparator (3-4): Neutropeni (0 %) Erektile dysfunktion (8 %) Febril neutropeni (0 %) Fatigue (1 %) Andet (<1 %) Nedsat libido (5 %)

Oversigt over resultater for inkluderede studier vedr. Uønskede hændelser grad 3 eller højere

<p>CHAARTED NCT00309985 Sweeney 2015 [42]</p>	<p>Docetaxel + ADT</p>	<p>ADT alene</p>	<p>Intervention: Hver 3. uge under administration af docetaxel, derefter hver 3. måned. Værste grad er rapporteret her</p> <p>Komparator: Hver 3. måned</p>	<p>3-4 (mindst én): 114/390 (29,2 %)</p> <p>5: 1/390 (0,26 %) (død, muligvis relateret til behandlingen)</p>	<p>Ingen oplysninger for komparator. Dog har Menges et al. foretaget en sammenligning af uønskede hændelser grad 3-5 for intervention og komparator og rapporterer en IRR på 9,72 (95% CI: 5,36-17,6)</p>	<p>Intervention (3-4): Neutropeni (12 %) Febril neutropeni (6 %) Fatigue (4 %) Allergisk reaktion (2 %)</p> <p>Komparator: Ingen oplysninger</p>
--	------------------------	------------------	---	--	---	--

Oversigt over resultater for inkluderede studier vedr. Uønskede hændelser grad 3 eller højere

<p>STAMPEDE, arm C² NCT00268476 James, 2016 [29]</p>	<p>Docetaxel + ADT</p>	<p>ADT alene</p>	<p>Værste hændelse i løbet af hele studieperioden (min. 2 år) registreret ved regelmæssige follow-up besøg (hver 6. uge indtil 6 mdr.; hver 12. uge indtil 2 år; hvert halve år indtil 5 år; derefter årligt)</p>	<p>3-4: 284/550 (51,6 %) 5: 4/550 (0,73 %) (1 død, muligvis relateret til behandlingen)</p>	<p>3-4: 394/1228 (32,1 %) 5: 5/1228 (0,41 %) (ej angivet som død)</p>	<p>Intervention (≥ 3): Febril neutropeni (15 %) Neutropeni (12 %) Endokrin lidelse, inkl. impotens, hedeture (10 %) Gastrointestinal lidelse (8 %) Generel lidelse, inkl. letargi, feber, asteni (7 %) Muskuloskeletal lidelse, inkl. knoglesmerter, generelle smerter (6 %) Respiratorisk lidelse, inkl. åndenød, infektion i øvre luftveje (5 %) Renale bivirkninger, inkl. nyreskade, urinvejsinfektion (4%) Komparator (≥ 3): Febril neutropeni (1 %) Neutropeni (0 %) Endokrin lidelse, inkl. impotens, hedeture (12 %) Gastrointestinal lidelse (3 %) Generel lidelse, inkl. letargi, feber, asteni (4 %) Muskuloskeletal lidelse, inkl. knoglesmerter, generelle smerter (6 %) Respiratorisk lidelse, inkl. åndenød, infektion i øvre luftveje (2 %) Renale bivirkninger, inkl. nyreskade, urinvejsinfektion (6%)</p>
--	------------------------	------------------	---	--	--	---

Oversigt over resultater for inkluderede studier vedr. Uønskede hændelser grad 3 eller højere

<p>LATITUDE^{3,4} NCT01715285 Fizazi, 2019 [30]</p>	<p>Abirateron + prednison + ADT</p>	<p>Placebo + ADT</p>	<p>Løbende fra studiets start til 30 dage efter sidste dosis er givet</p>	<p>3-4: 373/597 (62,5 %) 5: 38/597 (6,4 %) (3 behandlingsrelaterede dødsfald)</p>	<p>3-4: 284/602 (47,2 %) 5: 25/602 (4,2 %) (3 behandlingsrelaterede dødsfald)</p>	<p>Intervention (3-4): Hypertension (21 %) Hypokaliæmi (12 %) Forhøjet alanin aminotransferase (6 %) Forhøjet aspartat aminotransferase (5 %) Hyperglykæmi (5 %)</p> <p>Komparator (3-4): Hypertension (10 %) Hypokaliæmi (1 %) Forhøjet alanin aminotransferase (1 %) Forhøjet aspartat aminotransferase (1 %) Hyperglykæmi (4 %)</p>
--	---	----------------------	---	--	--	--

Oversigt over resultater for inkluderede studier vedr. Uønskede hændelser grad 3 eller højere

<p>STAMPEDE, arm G^{2,5} NCT00268476 James, 2017 [31]</p>	<p>Abirateron + prednison + ADT</p>	<p>Docetaxel + ADT</p>	<p>Værste hændelse over hele forsøget registreret ved regelmæssige follow- up besøg (hver 6. uge indtil 6 mdr.; hver 12. uge indtil 2 år; hvert halve år indtil 5 år; derefter årligt)</p>	<p>3-4: 434/948 (45,8 %) 5: 9/948 (0,95 %) (ej død)</p>	<p>3-4: 312/960 (32,5 %) 5: 3/960 (0,31 %) (ej død)</p>	<p>Intervention (≥ 3): Endokrin lidelse, inkl. impotens, hedeture (14 %) Kardiovaskulære lidelse, inkl. hypertension, myokardieinfarkt, hjertearytmi (10 %) Muskuloskeletal lidelse (7 %) Gastrointestinal lidelse (5 %) Hepatisk lidelse, inkl. forhøjet ALT og AST-niveau (7 %) Generel lidelse, inkl. træthed, ødem (5 %) Respiratorisk lidelse, inkl. åndenød (5 %)</p> <p>Komparator (≥ 3): Endokrin lidelse, inkl. impotens, hedeture (14 %) Kardiovaskulære lidelse, inkl. hypertension, myokardieinfarkt, hjertearytmi (4 %) Muskuloskeletal lidelse (5 %) Gastrointestinal lidelse (4 %) Hepatisk lidelse, inkl. forhøjet ALT og AST-niveau (1 %) Generel lidelse, inkl. træthed, ødem (3 %) Respiratorisk lidelse, inkl. åndenød (2 %)</p>
--	---	----------------------------	--	---	---	--

Oversigt over resultater for inkluderede studier vedr. Uønskede hændelser grad 3 eller højere

<p>ENZAMET⁶ NCT02446405 Davis, 2019 [32]</p>	<p>Enzalutamid + ADT</p>	<p>NSAA + ADT</p>	<p>Værste hændelse registreret under hele behandlingsperioden med endelig vurdering 30-42 dage efter studiets afslutning</p>	<p>3-4: 315/563 (56,0 %) 5: 6/563 (1,1 %) (2 døde af ukendt årsag)</p>	<p>3-4: 234/558 (41,9 %) 5: 7/558 (1,3 %) (1 død af ukendt årsag)</p>	<p>Intervention (≥ 3): Hypertension (8 %) Febril neutropeni (7 %) Nedsat neutrofil antal (6 %) Fatigue (6 %) Synkope 4%</p> <p>Komparator (≥ 3): Hypertension (4 %) Febril neutropeni (6 %) Nedsat neutrofil antal (3 %) Fatigue (1 %) Synkope (1 %)</p>
<p>ARCHES^{4,7} NCT02677896 Armstrong, 2019 [48]</p>	<p>Enzalutamid + ADT</p>	<p>Placebo + ADT</p>	<p>Løbende fra studiets start til 30 dage efter sidste dosis blev givet</p>	<p>3-4: 125/572 (21,9 %) 5: 14/572 (2.4%) (14 dødsfald, ingen vurderet at være relateret til behandlingen)</p>	<p>3-4: 137/574 (23,9 %) 5: 10/574 (1.7%) (10 dødsfald, 1 vurderet at være relateret til behandlingen)</p>	<p>Intervention Grade (> 3): Hypertension (3 %) Asteni (1 %) Fatigue (<1 %)</p> <p>Komparator (> 3): Hypertension (2 %) Asteni (<1 %) Fatigue (1 %)</p>

Oversigt over resultater for inkluderede studier vedr. Uønskede hændelser grad 3 eller højere

<p>TITAN⁴ NCT02489318 Chi, 2019 [51]</p>	<p>Apalutamid + ADT</p>	<p>Placebo + ADT</p>	<p>Månedligt fra studiets start til 30 dage efter sidste dosis blev givet</p>	<p>3-4: 221/524 (42,2 %) 5: 10/524 (1,9 %) (10 døde som følge af uønsket hændelse)</p>	<p>3-4: 215/527 (40,8 %) 5: 16/527 (3,0 %) (16 døde som følge af uønsket hændelse)</p>	<p>Intervention (≥ 3): Hypertension (8 %) Udslæt (6 %) Komparator (≥ 3): Hypertension (9 %) Udslæt (< 1 %)</p>
<p>STAMPEDE H⁸ NCT00268476 Parker, 2018 [54]</p>	<p>Strålebehandling + ADT</p>	<p>ADT</p>	<p>Hver 6. uge indtil 6 mdr. efter randomisering, derefter hver 12. uge indtil 2 år, hver 6. mdr. indtil 5 år, derefter årligt</p>	<p>3-5: 378/985 (38,4 %) 5: 2/985 (0,2 %) (ej død)</p>	<p>3-5: 397/1050 (37,8 %) 5: 1/1050 (0,1 %) (ej død)</p>	<p>Intervention (≥3): Endokrin lidelse (14 %) Muskuloskeletal lidelse (9 %) Nyrelidelse (5 %) Blod/knoglemarv (4 %) Unormale laboratorieværdier (4 %) Komparator (≥3): Endokrin lidelse (14 %) Muskuloskeletal lidelse (9 %) Nyrelidelse (4 %) Blod/knoglemarv (5 %) Unormale laboratorieværdier (4 %)</p>

Oversigt over resultater for inkluderede studier vedr. Uønskede hændelser grad 3 eller højere

<p>PEACE-1⁹ NCT01957436 Fizazi, 2022 [26]</p>	<p>Abirateron + prednison + docetaxel + ADT</p>	<p>Docetaxel + ADT (+/- RT)</p>	<p>Ved behandlingens start samt efter 6, 12, 18 og 24 mdr. og indtil progression eller behandlingens ophør</p>	<p>3-4: 210/347 (60,5 %) 5: 7/347 (2,0 %) (ej død)</p>	<p>3-4: 178/350 (50,9 %) 5: 3/350 (0,9 %) (ej død)</p>	<p>Intervention (≥ 3): Hypertension (22 %) Neutropeni (10 %) Hepatotoxicitet (6 %) Febril neutropeni (5 %) Forhøjet gamma-glutamyl transferase (5 %) Forhøjet alkalisk fosfatase (4 %)</p> <p>Komparator (≥ 3): Hypertension (13 %) Neutropeni (9 %) Hepatotoxicitet (1 %) Febril neutropeni (5 %) Forhøjet gamma-glutamyl transferase (4 %) Forhøjet Alkalisk fosfatase (3 %)</p>
---	---	---------------------------------	--	--	--	--

Oversigt over resultater for inkluderede studier vedr. Uønskede hændelser grad 3 eller højere

<p>ARASENS¹⁰ NCT02799602 Smith, 2022 [27]</p>	<p>Darolutamid + docetaxel + ADT</p>	<p>Placebo + docetaxel + ADT</p>	<p>Hver 12. uge gennem hele studiet</p>	<p>3-4: 431/652 (66,1 %) 5: 27/652 (4,1 %) (3 døde)</p>	<p>3-4: 413/650 (63,5 %) 5: 26/650 (4,0 %) (5 døde)</p>	<p>Intervention (3-4): Neutropeni, inkl. leukopeni, neutropeni, nedsat neutrofil antal, nedsat antal hvide blodceller (34 %) Febril neutropeni (8 %) Hypertension (6 %) Anæmi (5 %)</p> <p>Komparator (3-4): Neutropeni, inkl. leukopeni, neutropeni, nedsat neutrophil antal, nedsat antal hvide blodceller (34 %) Febril neutropeni (7 %) Hypertension (3%) Anæmi (5 %)</p>
---	--------------------------------------	----------------------------------	---	--	--	---

¹Den samme patient kan rapportere mere end én uønsket hændelse

²Resultaterne er baseret på flere patienter end resultaterne for OS og PFS

³Dette studie omfatter kun patienter med højrisiko mCSPC.

⁴Kontrolgruppen havde mulighed for cross-over til interventionsbehandling efter første interim analyse.

⁵Resultaterne omfatter både patienter med non-metastatisk og metastatisk sygdom

⁶Der er ikke taget højde for, at nogle patienter også blev behandlet med docetaxel i dette studie.

⁷Der er ikke taget højde for, at nogle patienter i dette studie blev behandlet med docetaxel forud for behandlingen med enzalutamid + ADT (18 %).

⁸Der er ikke taget højde for, at nogle patienter i dette studie blev tilbudt tillæg af docetaxel til ADT (18 %).

⁹50 % af patienterne i både interventions- og kontrolgruppen fik også tilbudt strålebehandling (RT, 74 Gy i 37 fraktioner administreret over 7-8 uger)

¹⁰En patient i komparatorgruppen fik darolutamid og blev derfor inkluderet i interventionsgruppen i forbindelse med vurdering af uønskede hændelser

Bilag 7: Risiko for bias

Vurdering af risiko for bias for effektmålet OS ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Vurdering af risiko for bias: GETUG-AFU15 [NCT00104715], Gravis 2013 [17]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Fra artiklen: <i>Randomization was done by a clinical research organization and was centralized nationally.</i>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Lav	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindt for studiepersonale og patienter. For OS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning. Kun få patienter i både interventions- og kontrolgruppen (2 %) påbegyndte ikke den tildelte intervention.
Risiko for bias grundet manglende data for effektmål	Lav	Fra Artiklen: <i>No patients were lost to follow-up. We did the efficacy analyses by intention to treat.</i>
Risiko for bias ved måling af effektmål	Lav	Da det er et open-label studie, hvor tildeling af interventionen er kendt, kan der være bias ved måling af effektmålet. Da der for OS er tale om et objektivi mål, er det dog usandsynligt, at der er bias.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Analyser af OS var planlagt på forhånd, og der er ikke noget, der tyder på udvælgelse af resultater (clinicaltrials.gov).
Overordnet vurdering af risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.

Vurdering af risiko for bias: CHAARTED [NCT00309985], Kyriakopoulos 2018 [43]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Fra artiklen: <i>Eligible patients were randomly assigned at a one-to-one ratio.</i></p> <p>Fra protokol: <i>The investigator will register patients via the ECOG webpage, using the Web-based Patient Registration Program.</i></p>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Lav	<p>Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter. For OS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning.</p> <p>Kun få patienter påbegyndte ikke den tildelte intervention (intervention: 2 %; kontrol: < 1 %).</p>
Risiko for bias grundet manglende data for effektmål	Lav	Alle patienter i hhv. interventions- og komparatorgruppen indgår i analyserne af OS.
Risiko for bias ved måling af effektmål	Lav	Da det er et open-label studie, hvor tildeling af interventionen er kendt, <i>kan</i> der være bias ved måling af effektmålet. Da der for OS er tale om et objektivi mål, er det dog usandsynligt at der er bias.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Analyser af OS var planlagt på forhånd, og der er ikke noget der tyder på udvælgelse af resultater (Clinicaltrials.gov).
Overordnet vurdering af risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.

Vurdering af risiko for bias: STAMPEDE C [NCT00268476] James 2016, Clarke 2019 [29,44]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Fra artiklen (James 2016): <i>Patients were randomised centrally using a computerized algorithm, developed and maintained by the trial unit. Minimisation with a random element of 80 % was used, stratifying for hospital, age at randomisation, presence of metastases, planned radiotherapy use, nodal involvement, WHO performance status, planned hormone therapy, and regular use of aspirin or another non-steroidal anti-inflammatory drug.</i>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Forbehold	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter. I interventionsgruppen var der 8 % der afviste behandlingen. Fra artiklen: <i>Patients without the event of interest were censored at the time last known to be event free. The proportion of patients not starting treatment, especially docetaxel, will have a small diluting effect.</i>
Risiko for bias grundet manglende data for effektmål	Forbehold	Fra artiklen: <i>All patients are included in the efficacy analyses according to allocated treatment on an intention-to-treat basis.</i> Manglende data for det seneste år giver forbehold for bias.
Risiko for bias ved måling af effektmål	Lav	Da det er et open-label studie, hvor tildeling af interventionen er kendt, kan der være bias ved måling af effektmålet. Da der for OS er tale om et objektivi mål, er det dog usandsynligt, at der er bias.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Analyser af OS var planlagt på forhånd, og der er ikke noget, der tyder på udvælgelse af resultater (Clinicaltrials.gov).
Overordnet vurdering af risiko for bias	Forbehold	Der er overordnet set moderat risiko for bias.

Vurdering af risiko for bias: LATITUDE [NCT01715285], Fizazi 2017, Fizazi 2019 [30,45]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>1:1 randomisering.</p> <p>Jævn fordeling af baselinekarakteristika for interventionsgruppe og kontrolgruppe.</p> <p>Fra artiklen: <i>A country-by-country randomization scheme was implemented by permuted block randomization (with two blocks). Randomization was stratified by presence or absence of measurable visceral disease and ECOG performance status score (0 or 1 vs 2). The randomization schedule was prepared by an independent statistician who was otherwise not involved with the study. Patients were assigned unique identifiers by use of a centralised interactive web response system.</i></p>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Lav	<p>Dobbeltblindet studie – hverken behandler eller patient kendte den tildelte behandling. Dog mulighed for cross-over ved første interim analyse.</p> <p>Fra artiklen: <i>Blinding of both investigators and patients to the randomization codes was maintained until study completion, independent data monitoring committee recommendation, or specific medical need for an individual patient. Following the positive results of the first interim analysis and the Independent Data Monitoring Committee recommendation, the sponsor made a decision to unmask the treatment allocation to investigators and patients.</i></p> <p>Alle patienter fulgte den tildelte behandling.</p>
Risiko for bias grundet manglende data for effektmål	Lav	<p>Fra artiklen (Fizazi 2019): <i>The primary and secondary efficacy endpoints were analysed in the intention-to-treat population of all randomly assigned patients. The Independent Data Monitoring Committee also reviewed all efficacy and safety data at the planned interim analyses.</i></p>
Risiko for bias ved måling af effektmål	Lav	<p>Da det er et dobbelt-blindet studie, er risiko for bias ved måling af effektmålet usandsynligt.</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Analyser af OS planlagt på forhånd. Der er Ikke noget der tyder på selektionsbias (Clinicaltrials.gov)</p>
Overordnet vurdering af risiko for bias	Lav	<p>Der er overordnet set lav risiko for bias.</p>

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Fra artiklen: <i>Randomization was performed centrally by telephone with the use of a computerized algorithm, which was developed and maintained by the MRC Clinical Trials Unit at UCL. Minimization with a random element of 80% was used, with stratification according to randomizing center, age at randomization (<70 vs. ≥70 years), the presence or absence of metastases, planned use of prostate radiotherapy (yes vs. no), nodal involvement (negative vs. indeterminate vs. positive), WHO performance status (0 vs. 1 or 2 [on a scale of 0 to 4, with higher numbers indicating greater disability]), type of ADT, and regular, long-term use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (yes vs. no). The assignment ratio was 1:1.</i>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Lav	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter. For OS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning. Få patienter (1 %) påbegyndte ikke den tildelte intervention (abirateron)
Risiko for bias grundet manglende data for effektmål	Forbehold	Fra artiklen: <i>All patients are included in the efficacy analyses according to allocated treatment on an intention-to-treat basis.</i> Manglende data for det seneste år giver forbehold for bias.
Risiko for bias ved måling af effektmål	Lav	Da det er et open-label studie, hvor tildeling af interventionen er kendt, kan der være bias ved måling af effektmålet. Da der for OS er tale om et objektivi mål, er det dog usandsynligt at der er bias.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Analyser af OS var planlagt på forhånd, og der er ikke noget, der tyder på udvælgelse af resultater (Clinicaltrials.gov).
Overordnet vurdering af risiko for bias	Forbehold	Der er overordnet set moderat risiko for bias.

Vurdering af risiko for bias: ENZAMET [NCT02446405], Davis 2019 [32]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>1: 1 randomisering</p> <p>Fra artiklen: <i>The central randomization system implemented minimization with a random component. Randomization was stratified according to the volume of disease (high [defined as the presence of visceral metastases or at least four bone lesions with at least one lesion located beyond the vertebral bodies and pelvis] or low), planned use of early docetaxel (yes or no), planned use of bone antiresorptive therapy (yes or no), the score on the Adult Comorbidity Evaluation 27 (ACE-27), and trial site.</i></p>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Lav	<p>Studiet var open-label, og behandlingen var ublindt for studiepersonale og patienter. For OS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning.</p> <p>Få patienter (< 1 %) påbegyndte ikke den tildelte intervention (enzalutamid).</p>
Risiko for bias grundet manglende data for effektmål	Lav	<p>Effektmålet OS blev analyseret for intent-to-treat-populationen: <i>Efficacy analyses were based on the intention-to-treat principle and included all the patients who had undergone randomization. The relevant follow-up times of patients who did not have an event were included in time-to-event analysis as censored observations. These analyses included patients who were lost to follow-up or who withdrew consent for continued follow-up after the date of consent withdrawal.</i></p> <p>Kun få patienter uden data for effektmålet.</p>
Risiko for bias ved måling af effektmål	Lav	<p>Da det er et open-label studie, hvor tildeling af interventionen er kendt, kan der være bias ved måling af effektmålet. Da der for OS er tale om et objektivi mål, er det dog usandsynligt, at der er bias.</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Analyser af OS var planlagt på forhånd, og der er ikke noget, der tyder på udvælgelse af resultater (Clinicaltrials.gov).</p> <p>Tilføjelse til protokol med tidlig behandling med docetaxel er beskrevet.</p>
Overordnet vurdering af risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.

Vurdering af risiko for bias: ARCHES [NCT02677896], Armstrong 2019[48]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Fra artiklen: <i>Patients were centrally randomized 1:1 to enzalutamide (160 mg/day) plus ADT or placebo plus ADT, stratified by disease volume (low v high) and prior docetaxel chemotherapy for prostate cancer (no cycles, one to five cycles, or six cycles).</i></p> <p>Fra protokollen: <i>The randomization number will be assigned based on information obtained from the Interactive Response Technology (IRT).</i></p>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Lav	<p>Dobbeltblindet studie – hverken behandler eller patient kendte den tildelte behandling. Dog mulighed for cross-over ved første interim analyse.</p> <p>Fra protokollen: <i>Subjects will be randomized to receive enzalutamide or placebo in a double-blind fashion such that neither the investigator, sponsor's study management team, clinical staff, nor the subject will know which agent is being administered.</i></p> <p>Kun få patienter (< 1 %) i både interventions- og kontrolgruppen påbegyndte ikke den tildelte intervention.</p>
Risiko for bias grundet manglende data for effektmål	Lav	<p>Effektmålet blev analyseret for intent-to treat populationen.</p> <p>Kun få patienter uden data for effektmålet.</p>
Risiko for bias ved måling af effektmål	Lav	Da det er et dobbelt-blindet studie, er risiko for bias ved måling af effektmålet usandsynligt.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Analyser af OS var planlagt på forhånd, og der er ikke noget, der tyder på udvælgelse af resultater (Clinicaltrials.gov).
Overordnet vurdering af risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.

Vurdering af risiko for bias: TITAN [NCT02489318], Chi, 2019[51]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Fra artiklen: <i>Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio. Patients were stratified according to Gleason score at diagnosis (≤ 7 vs. >7, on a scale of 2 to 10, with higher scores indicating higher-grade cancer that may be more aggressive), geographic region (North America and European Union vs. all other countries), and previous treatment with docetaxel (yes vs. no).</i></p> <p>Fra protokol: <i>The randomization will be balanced by using randomly permuted blocks. The interactive web response system (IWRS) will assign a unique treatment code, which will dictate the treatment assignment and matching study drug kit for the subject.</i></p>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Lav	<p>Dobbelt-blindet studie: <i>The investigators, patients, trial-site personnel, and sponsor trial team were unaware of the randomization codes until trial completion, recommendation by the independent data-monitoring committee, or individual-patient medical need.</i></p> <p>Kun få patienter (< 1 %) påbegyndte ikke den tildelte intervention (apalutamid).</p>
Risiko for bias grundet manglende data for effektmål	Lav	<p>Fra protokol: <i>The primary analysis population will use the intent-to-treat (ITT) population, which includes all randomized subjects. The ITT population will be used for the analysis of subject disposition and efficacy. The safety population includes all subjects who received at least 1 dose of study drug as treated.</i></p> <p>Kun få patienter uden data for effektmålet.</p>
Risiko for bias ved måling af effektmål	Lav	<p>Da det er et dobbelt-blindet studie, er risiko for bias ved måling af effektmålet usandsynligt.</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Analyser af OS var planlagt på forhånd, og der er ikke noget, der tyder på udvælgelse af resultater (Clinicaltrials.gov).</p>
Overordnet vurdering af risiko for bias	Lav	<p>Der er overordnet set lav risiko for bias.</p>

Vurdering af risiko for bias: PEACE-1 [NCT01957436], Fizazi 2022 [26]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Fra artiklen: <i>Eligible patients were centrally randomly assigned in the Alea Clinical Portal, in a 1:1:1:1 ratio, to SOC, SOC plus radiotherapy, SOC plus abiraterone (abiraterone plus prednisone), or SOC plus radiotherapy plus abiraterone. This randomization process was performed via the Tenalea autonomous software, solely accessed by the trial data manager within the Epidemiology and Biostatistics facility of the Gustave Roussy Center in Villejuif, France until 2015, then by each investigator. Randomization was done using a minimization algorithm, stratified by study site, ECOG performance status (0 vs 1–2), type of ADT (gonadotropin-releasing hormone agonist vs antagonist vs bilateral orchiectomy), planned administration of docetaxel (yes vs no), and disease extent or burden based on metastatic status (lymph node metastases only vs bone metastases [with or without lymph node metastases] vs visceral metastases). A similar weight was given to each of the five stratification factors, with 80% probability to minimize imbalance in the number of patients assigned to each treatment group.</i></p> <p><i>No masking was performed in this study.</i></p>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Lav	<p>Studiet var open-label, og behandlingen var ublindt for studiepersonale og patienter. For OS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning.</p> <p>Protokollen blev modificeret til at inkludere behandling med docetaxel undervejs i studiet grundet ændringer i standardbehandling.</p> <p>Vi inkluderer kun patienter behandlet med docetaxel. Blandt disse påbegyndte alle patienter den tildelte intervention.</p>
Risiko for bias grundet manglende data for effektmål	Lav	<p>Fra artiklen: <i>All efficacy analyses were conducted in the intention-to-treat population, defined as all patients who were randomly assigned to a treatment group. Safety analyses were conducted in the safety population, according to the treatment actually received by the patients (those who did not receive any investigational treatment were not included in the safety analyses).</i></p> <p>Kun få patienter uden data for effektmålet.</p>
Risiko for bias ved måling af effektmål	Lav	<p>Da det er et open-label studie, kan der være bias ved måling af effektmålet, men det er usandsynligt, når effektmålet er OS.</p>

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Analyser af OS var planlagt på forhånd, og der er ikke noget, der tyder på udvælgelse af resultater (Clinicaltrials.gov).
Overordnet vurdering af risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.

Vurdering af risiko for bias: ARASENS [NCT02799602], Smith 2022 [27]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Fra artiklen: <i>Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio. Randomization was stratified according to the metastasis stage in the tumor–node–metastasis system (nonregional lymph-node metastases only [M1a], bone metastases with or without lymph-node metastases [M1b], or visceral metastases with or without lymph-node or bone metastases [M1c]) and according to whether the alkaline phosphatase level was below or at or above the upper limit of the normal range.</i></p> <p>Fra protokol: <i>A computer-generated randomization list will be prepared by the Bayer Randomization Manager. The randomization number will be used to link the subject to a treatment group and to a medication package. The Investigator (or designated associate) will obtain the randomization number and the medication package numbers assigned to a subject by accessing the Interactive Voice/Web Response System (IXRS) after confirming that the subject meets all the inclusion criteria and does not meet any of the exclusion criteria.</i></p>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Lav	<p>Dobbeltblindet studie – hverken behandler eller patient kendte den tildelte behandling.</p> <p>Fra protocol: <i>Subjects will be randomized to receive ODM-201 or matching placebo in a double-blind fashion such that neither the Investigator, nor the Sponsor, nor the subject will know which agent is being administered.</i></p> <p>Få patienter i kontrolgruppen (< 1 %) påbegyndte ikke den tildelte intervention.</p>
Risiko for bias grundet manglende data for effektmål	Lav	<p>Fra artiklen: <i>The full analysis set (all the patients who underwent randomization and were assessed according to the treatment to which they were assigned) was included in the analysis of the primary and secondary efficacy end points.</i></p> <p>Kun få patienter uden data for effektmålet.</p>
Risiko for bias ved måling af effektmål	Lav	<p>Da det er et dobbelt-blindet studie, er risiko for bias ved måling af effektmålet usandsynligt.</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Analyser af OS er beskrevet i protokollen, og der er ikke noget, der tyder på udvælgelse af resultater (Clinicaltrials.gov).</p>

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Overordnet vurdering af risiko for bias	Lav	Der er overordnet set lav risiko for bias.

Vurdering af risiko for bias: STAMPEDE H, [NCT00268476], Parker 2018 [54]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Fra artiklen: <i>Patients were randomised centrally using a computerized algorithm, which was developed and maintained by the Medical Research Council (MRC) Clinical Trials Unit at University College London. Minimisation with a random element of 20% was used, stratifying for hospital, age at randomisation (<70 years vs ≥70 years), nodal involvement (negative vs positive vs indeterminate), WHO performance status (0 vs 1 or 2), planned androgen deprivation therapy, and regular aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drug use (yes or no). Planned docetaxel use was added as a stratification factor on Dec 17, 2015. Allocation was 1:1 to either standard of care (control) or standard of care and radiotherapy (radiotherapy).</i>
Risiko for bias ved tildeling til intervention	Lav	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter. For OS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning. Ca. 6% i interventionsgruppen fik ikke den tildelte strålebehandling, mens ca. 2 % i kontrolgruppen fik strålebehandling.
Risiko for bias grundet manglende data for effektmål	Forbehold	Fra artiklen: <i>All patients are included in the efficacy analyses according to allocated treatment on an intention-to-treat basis.</i> Manglende data for det seneste år giver forbehold for bias.
Risiko for bias ved måling af effektmål	Lav	Da det er et open-label studie, <i>kan</i> der være bias ved måling af effektmålet, men det er usandsynligt når effektmålet er OS.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Analyser af OS var planlagt på forhånd, og der er ikke noget, der tyder på udvælgelse af resultater (Clinicaltrials.gov).
Overordnet vurdering af risiko for bias	Forbehold	Der er overordnet set moderat risiko for bias.

HORRAD: Ingen data for effektmålet



Bilag 8: CINeMA (vurdering af evidensens kvalitet)

Kvaliteten af evidensen for de enkelte interventioner er vurderet ved CINeMA for hvert effektmål. Herunder fremgår vurderingen for det kritiske effektmål samlet overlevelse for hhv. højt volumen og lavt volumen mCSPC. De øvrige vurderinger er tilgængelige ved henvendelse til Medicinrådets sekretariat.

Vurdering af kvaliteten af evidensen vedr. effektmålet samlet overlevelse for *højt volumen* mCSPC

Comparison	Number of studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
Docetaxel + ADT vs. ADT	3 ¹	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	High	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet set vurderes den observerede <i>heterogeneity</i> ikke at forringe tiltroen til evidensen, hvorfor der ikke nedgraderes.
Abirateron + ADT vs. ADT	2 ²	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	High	
Enzalutamid + ADT vs. ADT	2 ³	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	High	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet set vurderes den observerede <i>heterogeneity</i> ikke at forringe tiltroen til evidensen, hvorfor der ikke nedgraderes.
Apalutamid + ADT vs. ADT	1 ⁴	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	High	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet set vurderes den observerede <i>heterogeneity</i> ikke at forringe tiltroen til evidensen, hvorfor der ikke nedgraderes.



Comparison	Number of studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
Abirateron + docetaxel + ADT vs. docetaxel + ADT	1 ⁵	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	High	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet set vurderes den observerede <i>heterogeneity</i> ikke at forringe tiltroen til evidensen, hvorfor der ikke nedgraderes.
Darolutamid + docetaxel + ADT vs. Docetaxel + ADT	1 ⁶	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	High	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet set vurderes den observerede <i>heterogeneity</i> ikke at forringe tiltroen til evidensen, hvorfor der ikke nedgraderes.
Docetaxel + ADT vs. abirateron + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .
Docetaxel + ADT vs. Enzalutamid + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .



Comparison	Number of studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
Docetaxel + ADT vs. Apalutamid + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1 Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .
Abirateron + ADT vs. Enzalutamid + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1 Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .
Abirateron + ADT vs. Apalutamid + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1 Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .
Abirateron + ADT vs. abirateron + docetaxel + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1 Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .



Comparison	Number of studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
Abirateron + ADT vs. Darolutamid + docetaxel + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .
Enzalutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er meget bredt og overskrider 1, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.
Enzalutamid + ADT vs. abirateron + docetaxel + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .
Enzalutamid + ADT vs. Darolutamid + docetaxel + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .



Comparison	Number of studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
Apalutamid + ADT vs. Abirateron + docetaxel + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .
Apalutamid + ADT vs. Darolutamid + docetaxel + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .
Abirateron + docetaxel + ADT vs. ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	High	
Abirateron + docetaxel + ADT vs. Darolutamid + docetaxel + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er meget bredt og overskrider 1, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.
Darolutamid + docetaxel + ADT vs. ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	High	

¹ GETUG-AFU1, CHAARTED, STAMPEDE C

² LATITUDE, STAMPEDE G

³ ENZAMET (her omfatter komparatorgruppen NSAA + ADT), ARCHES

⁴ TITAN

⁵ PEACE-1



⁶ ARASENS



Vurdering af kvaliteten af evidensen vedr. effektmålet samlet overlevelse for *lavvolumen* mCSPC

Comparison	Number of studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
Docetaxel + ADT vs. ADT	3 ¹	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	No concerns	No concerns	High	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Samlet set vurderes den observerede <i>imprecision</i> ikke at forringe tiltroen til evidensen, hvorfor der ikke nedgraderes.
Abirateron + ADT vs. ADT	2 ²	Some concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet set nedgraderes tiltroen til sammenligningen ét niveau.
Enzalutamid + ADT vs. ADT	2 ³	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	High	
Apalutamid + ADT vs. ADT	1 ⁴	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	High	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet set vurderes den observerede <i>heterogeneity</i> ikke at forringe tiltroen til evidensen, hvorfor der ikke nedgraderes.
Abirateron + docetaxel + ADT vs. Docetaxel + ADT	1 ⁵	No concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er meget bredt og overskrider 1, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.



Comparison	Number of studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
Darolutamid + docetaxel + ADT vs. docetaxel + ADT	1 ⁶	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .
Lokal strålebehandling + ADT vs. ADT	1 ⁷	Some concerns	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.
Docetaxel + ADT vs. abirateron + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .
Docetaxel + ADT vs. Enzalutamid + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	High	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet set vurderes den observerede <i>heterogeneity</i> ikke at forringe tiltroen til evidensen, hvorfor der ikke nedgraderes.
Docetaxel + ADT vs. Apalutamid + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	High	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet set vurderes den observerede <i>heterogeneity</i> ikke at forringe tiltroen til evidensen, hvorfor der ikke nedgraderes.



Comparison	Number of studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
Docetaxel + ADT vs. Lokal strålebehandling + ADT	0	Some concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet set nedgraderes tiltroen til sammenligningen ét niveau.
Abirateron + ADT vs. Enzalutamid + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .
Abirateron + ADT vs. Apalutamid + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .
Abirateron + ADT vs. Lokal strålebehandling + ADT	0	Some concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Low	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Konfidensintervallet er meget bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for <i>within-study bias</i> og <i>imprecision</i> .



Comparison	Number of studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
Abirateron + ADT vs. abirateron + docetaxel + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er meget bredt og overskrider 1, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.
Abirateron + ADT vs. Darolutamid + docetaxel + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er meget bredt og overskrider 1, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.
Enzalutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er meget bredt og overskrider 1, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.
Enzalutamid + ADT vs. Lokal strålebehandling + ADT	0	Some concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Low	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for <i>within-study bias</i> , <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .
Enzalutamid + ADT vs. Abirateron + docetaxel + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er meget bredt og overskrider 1, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.
Enzalutamid + ADT vs. Darolutamid + docetaxel + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er meget bredt og overskrider 1, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.



Comparison	Number of studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
Apalutamid + ADT vs. Lokal strålebehandling + ADT	0	Some concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Low	<p>Moderat risiko for <i>within-study bias</i>.</p> <p>Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1.</p> <p>Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for <i>within-study bias</i>, <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i>.</p>
Apalutamid + ADT vs. Abirateron + docetaxel + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er meget bredt og overskrider 1, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.
Apalutamid + ADT vs. Darolutamid + docetaxel + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er meget bredt og overskrider 1, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.
Lokal strålebehandling + ADT vs. abirateron + docetaxel + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er meget bredt og overskrider 1, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.
Lokal strålebehandling + ADT vs. Darolutamid + docetaxel + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er meget bredt og overskrider 1, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.



Comparison	Number of studies	Within-study bias	Reporting bias	Indirectness	Imprecision	Heterogeneity	Incoherence	Confidence rating	Reasons for downgrading
Abirateron + docetaxel + ADT vs. ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .
Abirateron + docetaxel + ADT vs. Darolutamid + docetaxel + ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	No concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er meget bredt og overskrider 1, hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes et niveau.
Darolutamid + docetaxel + ADT vs. ADT	0	No concerns	Low risk	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Moderate	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>imprecision</i> og <i>heterogeneity</i> .

¹ GETUG-AFU1, CHAARTED, STAMPEDE C

² LATITUDE, STAMPEDE G

³ ENZAMET (her omfatter komparatorgruppen NSAA + ADT), ARCHES

⁴ TITAN

⁵ PEACE-1

⁶ ARASENS

⁷ STAMPEDE H



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk