

# Medicinrådets protokol for vurdering af apalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft

### Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

### Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	2. januar 2020
Ikrafttrædelsesdato	2. januar 2020
Dokumentnummer	64964
Versionsnummer	1.0

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.*

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 2. januar 2020

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Forkortelser .....	4
3	Formål .....	5
4	Baggrund .....	5
4.1	Nuværende behandling .....	5
4.2	Apalutamid .....	6
5	Kliniske spørgsmål .....	6
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	6
5.2	Valg af effektmål .....	6
6	Litteratursøgning .....	10
7	Databehandling og analyse .....	10
8	Referencer .....	12
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	13
10	Versionslog .....	14

## 1 Lægemedelinformationer

<b>Lægemedlets oplysninger</b>	
Handelsnavn	ERLEADA
Generisk navn	Apalutamid
Firma	Janssen-Cilag A/S
ATC-kode	L02BB05
Virkningsmekanisme	Apalutamid er et antiandrogen, som virker ved at hæmme signalering fra androgenreceptorer, hvorved aktiviteten af androgener blokeres. Apalutamid gives i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT).
Administration/dosis	Apalutamid er tilgængelig som 60 mg tabletter til oral brug. Apalutamid administreres som en daglig dosis á 240 mg (fire tabletter). Behandlingen fortsættes indtil første tegn på fjernmetastaser.
EMA-indikation	Apalutamid er indiceret til behandling af voksne mænd med ikke-metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC), som har høj risiko for at udvikle metastatisk sygdom.

## 2 Forkortelser

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

### 3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af apalutamid som mulig standardbehandling af patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft (nmCRPC). I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende apalutamid modtaget den 2. oktober 2019.

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

### 4 Baggrund

Prostatakkræft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakkræft manifesterer sig især efter 60-års alderen [1]. I 2017 og i 2018 blev der registreret henholdsvis 4.362 og 4.620 nye sygdomstilfælde [1,2]. Ved udgangen af 2017 var antallet af mænd med prostatakkræft i Danmark 40.116 [1]. I perioden 2014-2016 var overlevelsen 98 % efter 1 år og 88 % efter 5 år [3].

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

Patienter med CRPC opdeles i to grupper i forhold til tilstedeværelse af metastaser. Ikke-metastaserende CRPC (nmCRPC) defineres som CRPC uden påviste fjernmetastaser. De fleste patienter med nmCRPC er asymptomatiske og har forholdsvis god livskvalitet. Sygdommen betegnes som højrisiko nmCRPC i de tilfælde, hvor fordoblingstiden af prostata specifikt antigen (PSA) er på 10 måneder eller mindre. PSA er en af de mest betydende faktorer for prognose før igangsættelse af behandling samt monitorering af behandlingseffekt. PSA-fordoblingstid på 10 måneder eller mindre er forbundet med en øget risiko for udvikling af metastaser [6]. Fagudvalget vurderer, at 100 patienter årligt vil være kandidater til behandling med apalutamid.

Median metastasefri overlevelse blandt mænd med højrisiko nmCRPC er mellem 16-18 måneder [6]. Fagudvalget estimerer, at medianoverlevelsen for patienter med højrisiko nmCRPC er ca. 3 år. Det anslås, at 5-års-overlevelsen er ca. 20 % [6].

#### 4.1 Nuværende behandling

I udgangspunktet tilbydes patienter med højrisiko nmCRPC behandling med livsforlængende sigte. Patienterne behandles med ADT, enten ved bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH)-analoger [4].

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

## 4.2 Apalutamid

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

Apalutamid er godkendt af EMA som førstelinjebehandling i kombination med ADT til voksne patienter med højrisiko nmCRPC [7].

Apalutamid gives som 60 mg tabletter i en daglig dosis á 240 mg (fire tabletter). Behandlingen fortsættes indtil første tegn på fjerne metastaser. Apalutamid gives i kombination med ADT [7].

## 5 Kliniske spørgsmål

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

*Hvad er værdien af apalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med ADT alene til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft?*

#### *Population*

Patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft (nmCRPC). Højrisiko defineres som PSA-fordoblingstid på eller under 10 måneder.

#### *Intervention*

Apalutamid i kombination med ADT, jf. afsnit 4.2.

#### *Komparator*

ADT.

#### *Effektmål*

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

### 5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og effektmålsgruppe. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den justerede mindste klinisk

relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningskemaet. Der ønskes både punkttestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Fagudvalget har i valg af effektmål og fastsættelse af MKRF taget udgangspunkt i Medicinrådets protokol for vurdering af enzalutamid til samme indikation [8].

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ('dødelighed', 'livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger' og 'ikkealvorlige symptomer og bivirkninger').

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median OS i antal måneder	6 måneder	-
			OS-rate ved 3 år	5 %-point	2,5 %-point
Bivirkninger / uønskede hændelser (AE'er)	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med grad 5 bivirkninger  Derudover en kort beskrivelse af hændelserne	2 %-point	1 %-point
			Andel patienter med grad 3-4 AE'er	5 %-point	2,5 %-point
	Vigtig		Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne	Narrativ vurdering	-
Metastasefri overlevelse (MFS)	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Median MFS i antal måneder	12 måneder	-
			MFS-rate ved 3 år	20 %-point	10 %-point
Skeletrelaterede hændelser (SRE'er)	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der er fri for skeletrelaterede hændelser efter 3 år	5 %-point	2,5 %-point
Tid til kræftrelaterede procedurer	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Median tid for udsættelse til kræftrelaterede procedurer	6 måneder	-
Livskvalitet målt ved FACT-P	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter, som oplever en $\geq 10$ points reduktion fra	10 %-point	5 %-point



			baseline ved 2, 6, 12 og 24 måneder		
--	--	--	--	--	--

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

### *Kritiske effektmål*

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

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

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

#### **Bivirkninger grad 5**

Fagudvalget vurderer, at grad 5 bivirkninger er særligt kritiske, idet de omhandler mortalitet som følge af behandlingen.

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

### *Vigtige effektmål*

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

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

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

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne for apalutamid med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne. Ansøger bedes derfor bidrage med en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for lægemidlet baseret på produktresuméet.

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

Metastasefri overlevelse (MFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression. MFS defineres som tiden fra randomisering til radiologisk progression eller død uanset årsag. Radiologisk progression er defineret ved

forekomst af en eller flere knoglemetastaser bestemt ved knogleskanning [9] eller forekomst af bløddelsmetastaser bestemt ved CT- eller MR-skanning i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) [10]. Enkelte undersøgelser indikerer, at der er en positiv korrelation mellem MFS og OS hos patienter med nmCRPC, men fagudvalget anser endnu ikke en sådan sammenhæng for veldokumenteret [11,12].

Fagudvalget betragter MFS som et vigtigt effektmål, da det belyser perioden under sygdomsforløbet, hvor sygdommen er i ro. Udvikling af metastaserende sygdom er forbundet med kræftrelaterede komplikationer og øget risiko for død. Median MFS blandt mænd med højrisiko nmCRPC er 16-18 måneder [6]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for median MFS er 12 måneder. Herudover vurderer fagudvalget, at en absolut forskel på 20 procentpoint i MFS-rate ved 3 år sammenlignet med komparator er klinisk relevant.

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

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

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

### **Tid til kræftrelaterede procedurer**

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

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

### **Livskvalitet**

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

Fagudvalget ønsker livskvalitet målt ved FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate), som er et valideret spørgeskema, der bruges i vurdering af den helbredsrelaterede livskvalitet hos mænd med prostatakræft [13]. En høj samlet score på en skala fra 0-156 point indikerer høj livskvalitet. En ændring i score på mindst 6-10 point indikerer en klinisk relevant forbedring eller forværring i livskvalitet.

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som forskellen i andelen af patienter, som oplever  $\geq 10$  points reduktion fra baseline ved 2, 6, 12 og 24 måneder baseret på Basch et al. 2013, som benytter en mere konservativ grænse [14]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoint.

## 6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewede publicerede fuldttekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewede publicerede fuldttekstartikler, hvor apalutamid og ADT er sammenlignet direkte med ADT alene.

Sekretariatet fandt følgende artikler fra et relevant klinisk studie (SPARTAN), som kan anvendes til direkte sammenligning af samtlige definerede effektmål:

- Apalutamide Treatment and Metastasis-Free Survival in Prostate Cancer. Smith, M. et al. The New England Journal of Medicine, 2018.
- Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Saad, F. et al. Lancet Oncology, 2018.
- Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Small, E. J. et al. Annals of Oncology. 2019.

Virksomheden skal derfor ikke søge efter yderligere studier. Dog skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

## 7 Databehandling og analyse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 8 Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark - Cancerregisteret 2017 [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/cancerregisteret>
2. DUCG - Dansk Urologisk Cancer Gruppe. DaProCa Årsrapport 2018 [internet]. 2019. Tilgængelig fra: [https://ducg.dk/fileadmin/www.ducg.dk/Prostatacancer/190627\\_DaProCa\\_aarsrapport\\_2018.pdf](https://ducg.dk/fileadmin/www.ducg.dk/Prostatacancer/190627_DaProCa_aarsrapport_2018.pdf)
3. Sundhedsdatastyrelsen. Kræftoverlevelse i Danmark - Cancerregisteret 2002-2016. 2018.
4. DUCG - Dansk Urologisk Cancer Gruppe DaProCa (Prostatacancer). Kliniske retningslinjer 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://ducg.dk/daproca-prostatacancer/>
5. RADS. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2015;
6. Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2017;120(5):E80–6.
7. European Medicines Agency E. Apalutamide - Annex I Summary of Product Characteristics [internet]. 2019. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_en.pdf)
8. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for enzalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/10150/medicinraadets-protokol-for-vurdering-af-enzalutamid-til-hoejrisiko-nmcrpc-vers10.pdf>
9. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* [internet]. 2016;34(12):1402–18. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.64.2702>
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47.
11. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, Yang T, Shaikat F, Partin AW, et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2881–6.
12. Mori A, Hashimoto K, Koroki Y, Wu DB, Group F. The correlation between metastasis-free survival and overall survival in non-metastatic castration resistant prostate cancer patients from the Medical Data Vision claims database in Japan non-metastatic castration resistant prostate cancer patients from t. *Curr Med Res Opin* [internet]. 2019;35(10):1745–50. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1619543>
13. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta K. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Adult Urol.* 1997;4295(97).
14. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: Patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1193–9.

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Joen Sveistrup Afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Simon Buus Afdelingslæge, ph.d.	Region Midtjylland
Michael Borre Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., ph.d.	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Mads Hvid Aaberg Poulsen Afdelingslæge, ph.d., lektor	Region Syddanmark
Redas Trepiakas Overlæge	Region Sjælland
Rikke Tandrup Nielsen Overlæge	Region Hovedstaden
Annette Nørkær Pedersen Afdelingsleder, farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Marie Thue Pank Afdelingslæge	Dansk Urologisk Selskab
Ole Jensen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Leif Otterstrøm Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Ditte Marie Irwin-Clugston (projekt- og metodeansvarlig) Anne Sofie Gram (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgskoordinator) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

## 10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	2. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet.