

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



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	9. december 2020
Dokumentnummer	100851
Versionsnummer	1.0



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>6</b>
3.1	Højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft.....	6
3.2	Apalutamid.....	7
3.3	Nuværende behandling .....	7
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>7</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>7</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	7
5.1.1	Litteratur .....	7
5.1.2	Databehandling og analyse.....	9
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	10
5.1.4	Effektestimater og kategorier.....	10
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	21
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>22</b>
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>22</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>23</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>24</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>26</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag 1: Evidensens kvalitet.....</b>	<b>27</b>
11.1	Cochrane – risiko for bias.....	27
11.2	GRADE .....	28

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 9. december 2020



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at apalutamid i kombination med ADT til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft giver en moderat merværdi sammenlignet med ADT alene.

Evidensens kvalitet vurderes at være lav.



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

---

## MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



## 2. Begreber og forkortelser

<b>ADT:</b>	Androgen deprivationsterapi
<b>CI:</b>	Konfidensinterval ( <i>confidence interval</i> )
<b>CRPC</b>	Kastrations-resistent prostatakraft ( <i>castration resistant prostate cancer</i> )
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>FACT-P</b>	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>LHRH:</b>	<i>Luteinising Hormone Releasing Hormone</i>
<b>nmCRPC:</b>	Ikke-metastaserende kastrations-resistent prostatakraft ( <i>non-metastatic castration resistant prostate cancer</i> )
<b>PSA:</b>	Prostataspecifikt antigen
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af apalutamid til af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Janssen-Cilag A/S. Medicinrådet modtog ansøgningen den 5. oktober 2020.

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

### 3.1 Højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft

Prostatakraft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakraft manifesterer sig især efter 60-årsalderen [1]. I 2018 blev der registreret 4.674 nye sygdomstilfælde [1]. Ved udgangen af 2018 var antallet af mænd med prostatakraft i Danmark 42.318 [1]. I perioden 2016-2018 var overlevelsen 99 % efter 1 år og 89 % efter 5 år [2].

Patienter med prostatakraft, der endnu ikke har modtaget kastrationsbehandling (ADT) eller responderer på behandling med ADT, kaldes kastrationssensitive. De fleste kastrationssensitive prostakrafttilfælde vil over tid udvikle sig til kastrationsresistente. Kastrationsresistent prostatakraft (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 [3].

Patienter med CRPC opdeles i to grupper i forhold til tilstedeværelse af metastaser. Ikke-metastaserende CRPC defineres som CRPC uden påviste fjernmetastaser og betegnes nmCRPC (non-metastatic castration resistant prostate cancer). De fleste patienter med nmCRPC er asymptomatiske og har forholdsvis god livskvalitet. Sygdommen betegnes som højrisiko nmCRPC i de tilfælde, hvor fordoblingstiden af prostataspecifikt 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 [4]. 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 [4]. Fagudvalget estimerer, at medianoverlevelsen for patienter med højrisiko nmCRPC er ca. 3 år. Det anslås, at 5-års-overlevelsen er ca. 20 % [4].



## 3.2 Apalutamid

Apalutamid er et antiandrogen, som virker ved at hæmme signalering fra androgenreceptorer, hvorved aktiviteten af androgener blokeres. Apalutamid gives i kombination med ADT [5]. 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 [5].

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

## 3.3 Nuværende behandling

I udgangspunktet tilbydes patienter med højrisiko nmCRPC behandling med livsforlængende sigte. Patienterne behandles i dag med ADT, enten ved bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH)-analoger [6].

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. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering af apalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft, version 1.0 beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

# 5. Resultater

## 5.1 Klinisk spørgsmål 1

### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.





Ansøgningen baserer sig på de tre artikler fra det kliniske studie SPARTAN, der er angivet i protokollen [7–10] og en nyligt publiceret artikel, som indeholder data med længere opfølgning fra samme studie [11]. Desuden er anvendt data fra EMAs European public assessment reports (EPAR) for apalutamid [12].

#### Studiekarakteristika

SPARTAN (NCT01946204) er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase 3-studie. Det inkluderer 1207 patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft. Patienterne blev randomiseret 2:1 til behandling med apalutamid (240 mg) (806 patienter) eller placebo (401 patienter) en gang dagligt. Alle patienter modtog fortsat behandling med ADT. Patienterne er stratificeret efter PSA-fordoblingstid (< 6 måneder mod ≥ 6 måneder), brug af lægemidler rettet mod knoglerne (ja mod nej) og klassifikation af lokal eller regional nodal sygdom (N0 vs. N1) ved studiestart.

Studiets primære endepunkt er metastasefri overlevelse (MFS). Studiets sekundære endepunkter er tid til metastase, progressionsfri overlevelse (PFS), tid til symptomatisk progression, samlet overlevelse (OS) og tid til igangsættelse af cytotoxisk kemoterapi. Patientrapporterede endepunkter er livskvalitet målt med spørgeskemaerne Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate (FACT-P) og European Quality of Life–5 Dimensions (EQ-5D-3L).

#### Baselinekarateristika

Nedenfor rapporteres de relevante baselinekarakteristika for patienter i apalutamid- og placebogruppen i SPARTAN (tabel 1). Fagudvalget vurderer overordnet set, at studiepopulationen er sammenlignelig med en tilsvarende dansk patientpopulation.

**Tabel 1. Baselinekarakteristika for patienter i SPARTAN**

	Apalutamid (n = 806)	Placebo (n = 401)
Alder, år		
Median	74	74
Range	48-94	52-97
PSA fordoblingstid		
Median, mdr.	4,40	4,50
≤ 6 mdr., n (%)	576 (71,5)	284 (70,8)
> 6 mdr., n (%)	230 (28,5)	117 (29,2)
Brug af knogle-targeteret lægemiddel, n (%)		



Ja	82 (10,2)	39 (9,7)
Nej	724 (89,8)	362 (90,3)
Klassifikation af lokal og regional nodal sygdom, n (%)		
N0	673 (83,5)	336 (83,8)
N1	133 (16,5)	65 (16,2)
Tidligere behandling for prostatakræft, n (%)		
Prostatektomi eller strålebehandling	617 (76,6)	307 (76,6)
Gonadotropin releasing hormon (GnRH) analog agonist	780 (96,8)	387 (96,5)
Første generation antiandrogen*	592 (73,4)	290 (72,3)
*Flutamid, bicalutamid og nilutamid		

### 5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Data fra SPARTAN studiet er tilgængelige fra tre data cut-offs:

- Første interimanalyse (IA1) havde data cut-off den 19. maj 2017. IA1 var den initiale analyse af SPARTAN i henhold til studieprotokollen. På tidspunktet for IA1 var den mediane opfølgningstid 20,3 måneder. Ved IA1 blev der påvist statistisk signifikans for MFS, tid til metastase, PFS og tid til symptomatisk progression, og disse endepunkter blev derfor betragtet som endelige. Analyse af det primære effektmål MFS blev dermed udført, da 378 hændelser havde fundet sted. Studieblindingen blev brudt efter IA1, hvorefter de tilbageværende 76 patienter (20 %) i placeboarmen krydsede over til den aktive behandlingsarm.
- Anden interimanalyse (IA2) blev udført på baggrund af forespørgsler fra regulatoriske myndigheder og havde data cut-off den 1. februar 2019. Den mediane opfølgningstid for IA2 var 41,0 måneder.
- Den endelige analyse havde data cut-off den 1. februar 2020 og den mediane opfølgningstid var 52,0 måneder. Resultatet for OS er baseret på den endelige analyse (428 dødsfald).



Effektanalyser er udført i intention-to-treat (ITT)-populationen. På grund af den indbyggede overkrydsning fra placebo til apalutamid ved IA1, er de statistiske analyser for effektmålene suppleret med to eksplorative sensitivitetsanalyser (*naive censoring* og *inverse probability of censoring weighted analysis*).

Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst én behandlingsdosis (803 patienter behandlet med apalutamid og 398 behandlet med placebo) og er i denne ansøgning foretaget på IA1 og det endelige datasæt. Den mediane behandlingstid var 32,9 og 11,5 måneder i henholdsvis apalutamid- og placebogruppen.

Resultater for livskvalitet er baseret på patienter i ITT-populationen, som havde færdiggjort baseline assessment og mindst en post-baseline assessment af FACT-P eller EQ-5D-3L.

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1).

Fagudvalget bemærker, at der for ét ud af seks af de efterspurgte effektmål ikke er data, og der kan derfor ikke laves en GRADE-vurdering for dette effektmål.

Der er ikke nedgraderet for risiko for bias. Der er nedgraderet ét niveau for inkonsistens for alle effektmål, fordi der kun er ét studie. Der er ikke nedgraderet for indirekthed, da der er overensstemmelse mellem studiepopulationen og den danske population, og ingen betydelige forskelle, hvad angår behandlingspraksis. Der er nedgraderet ét niveau for unøjagtighed for effektmålet grad 5 bivirkninger, grad 3-4 uønskede hændelser og livskvalitet målt ved FACT-P, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. Der er nedgraderet ét niveau for effektmålet skeletrelaterede hændelser, da 'optimal information size' (OIS) ikke er opfyldt.

Evidensens kvalitet er lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder (tabel 2) fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



**Tabel 2 Resultater for klinisk spørgsmål 1**

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Median OS i antal måneder (MKRF: 6 mdr.)	Kritisk	14 mdr. (ikke bestemt)	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,78 (0,64; 0,96)	Merværdi af ukendt størrelse	Merværdi af ukendt størrelse
	OS-rate ved 3 år (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	4,90 % (ikke bestemt)	Kan ikke kategoriseres			
Bivirkninger / uønskede hændelser	Andel patienter med grad 5 bivirkninger (MKRF: 2 %-point)	Kritisk	██████	Ingen dokumenteret merværdi	██████	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi
	Andel patienter med grad 3-4 uønskede hændelser (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	19,5 % (13,6; 25,3)	Negativ værdi	RR: 1,54 (1,33; 1,77)	Negativ værdi	Negativ
	Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne	Vigtig	Narrativ vurdering				
Metastasefri overlevelser (MFS)	Median MFS i antal måneder (MKRF: 12 mdr.)	Vigtig	24,3 mdr. (ikke bestemt)	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,28 (0,23; 0,35)	Stor merværdi	Stor merværdi
	MFS-rate ved 3 år (MKRF: 20 %-point)	Vigtig	44 % (ikke bestemt)	Kan ikke kategoriseres			



Skeletrelaterede hændelser (SRE'er)	Andel patienter, der er frie for skeletrelaterede hændelser efter 3 år (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	2,7 % (ikke bestemt)	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,62 (0,41; 0,96)	Merværdi af ukendt størrelse	Ingen dokumenteret merværdi
Tid til kræftrelaterede procedurer	Median tid for udsættelse til kræftrelaterede procedurer (MKRF: 6 mdr.)	Vigtig	Data ikke indsamlet, kan ikke beregnes				
Livskvalitet målt ved FACT-P	Andel patienter, som oplever en $\geq 10$ points reduktion fra baseline ved 2, 6, 12 og 24 mdr  (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	3,4 % (-1,4;8,2) 0,5 % (-5,1;6,0) 3,9 % (-2,4;10,2) -1,3 % (-11,9; 9,3)	Kan ikke kategoriseres	HR: 1,05 (0,89; 1,22)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
<b>Konklusion</b>							
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Moderat					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Lav					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, RR = relativ risik



### Samlet overlevelse (OS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet samlet overlevelse (OS) kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi forbedret OS med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling.

Med en median opfølgningstid på 52 måneder (endelig analyse), er median OS 73,9 (61,2; øvre grænse ikke nået) måneder i apalutamidgruppen og 59,9 (52,8; øvre grænse ikke nået) måneder i placebogruppen [11]. Den absolutte forskel i median overlevelse mellem apalutamid- og placebogruppen er dermed 14,0 måneder, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 6 måneder. Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler dermed en klinisk relevant effektforskel. Dog findes der ikke en standardmetode til at beregne konfidensintervallet for medianen, og derfor kan den foreløbige værdi af apalutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

OS-raten ved 3 år er 81,8 % (78,8; 84,4) for apalutamidgruppen mod 76,9 % (72,2; 80,9) for placebogruppen. Det svarer til en absolut forskel på 4,90 %, hvilket ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler dermed ikke en klinisk relevant effektforskel. Dog findes der ikke en standardmetode til at beregne konfidensintervallet for raten, og derfor kan den foreløbige værdi af apalutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel (hazard ratio (HR): 0,78 (0,64; 0,96)) [11] , som fremgår af tabel 2, har apalutamid foreløbigt en merværdi af ukendt størrelse vedr. samlet overlevelse.

De supplerende sensitivitetsanalyser, som tager højde for overkrydsning, viser en absolut forskel i henholdsvis median OS mellem apalutamid og placebo på 21,1 måneder og forskel i OS-rate ved 3 år mellem apalutamid og placebo på 7,4 %-point. Den relative effektforskel baseret på sensitivitetsanalyserne (HR) er 0,69 (0,56; 0,84) [11].

Fagudvalget vurderer, at apalutamid aggregeret har en merværdi af ukendt størrelse vedr. samlet overlevelse. Der er opnået merværdi af ukendt størrelse for den relative effektforskel. Fagudvalget vurderer, at de absolutte forskelle underbygger denne værdi. Forskellen i median OS overstiger den mindste klinisk relevante forskel væsentligt, mens forskellen for OS-raten ved 3 år ligger lige under den mindste klinisk relevante forskel.

Fagudvalget bemærker desuden, at de supplerende sensitivitetsanalyser for OS, som tager højde for studiets design med overkrydsning, kategoriserer effekten på OS som stor. Dog er sensitivitetsanalyserne forbundet med usikkerhed, idet de bygger på antagelser om hændelsesforløbet, hvorfor de skal tolkes med forbehold.



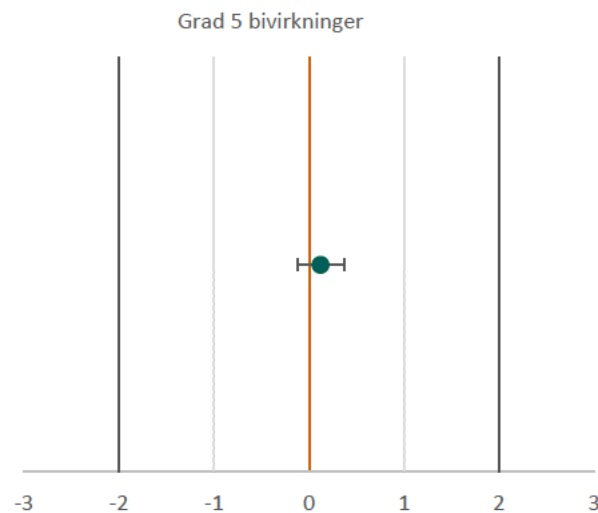
## Bivirkninger / Uønskede hændelser

### Grad 5 bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet grad 5 bivirkninger kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det omhandler mortalitet som følge af behandling.

Ved den endelige analyse var i alt 24 patienter (3,0 %) døde som følge af uønskede hændelser i gruppen behandlet med apalutamid og 2 patienter (0,5 %) døde i gruppen behandlet med placebo [11]. For tidspunktet for analysen var behandlingens længde med apalutamid næsten 3 gange så lang som behandlingens længde med placebo (32,9 måneder vs. 11,5 måneder). Når der justeres for forskelle i behandlingens længde, er den justerede incidens af grad 5 uønskede hændelser 1,1 hændelse per 100 patient-år for apalutamidgruppen og 0,4 hændelser per 100 patient-år for placebogruppen. De hyppigste grad 5 uønskede hændelser optræder inden for kategorierne infektioner og hjertesygdomme.

Der er rapporteret 1 (0,12 %) grad 5 bivirkning i apalutamidgruppen (myokardieinfarkt) og ingen i placebogruppen [11].



**Figur 1. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for grad 5 bivirkninger. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

Den absolutte forskel er vist i figur 1 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har apalutamid foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. grad 5 bivirkninger.



Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2 [redacted] kan apalutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Dette skyldes få hændelser og derfor stor usikkerhed omkring effektestimatet, hvilket afspejles i et bredt konfidensinterval.

Fagudvalget vurderer, at apalutamid aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. grad 5 bivirkninger. Der er opnået ingen dokumenteret merværdi for den absolutte effektforskel. Det understøttes af de få observerede hændelser i begge grupper, som indikerer, at der ikke er forskel på de to behandlinger, hvad angår grad 5 bivirkninger.

Fagudvalget bemærker, at der ses en større andel af grad 5 uønskede hændelser i gruppen behandlet med apalutamid end i gruppen behandlet med placebo, men finder ikke dette bekymrende taget forskellen i behandlingens længde og hændelsestyperne i betragtning.

#### Grad 3-4 uønskede hændelser

Som beskrevet i protokollen er effektmålet grad 3-4 uønskede hændelser vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det har betydning for den enkelte patients livskvalitet og efterlevelse af behandling.

449 patienter ud af 803 patienter (55,9 %) behandlet med apalutamid og 145 ud af 398 patienter (36,4 %) behandlet med placebo oplevede mindst en uønsket hændelse af grad 3-4 [11].



**Figur 2. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for grad 3-4 uønskede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

Den absolutte forskel er vist i figur 2 ovenfor.





Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en negativ klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor har apalutamid foreløbigt en negativ værdi vedr. grad 3-4 uønskede hændelser.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2 (1,54 (1,33; 1,77)), har apalutamid foreløbigt en negativ værdi vedr. grad 3-4 uønskede hændelser.

Fagudvalget bemærker, at der ved IA2 blev observeret grad 3–4 uønskede hændelser hos 53,1 % af patienterne i apalutamidgruppen og 36,7 % af patienterne i placebogruppen (ved IA2). Når der justeres for forskelle i behandlingens længde er raten af grad 3–4 uønskede hændelser ved IA2 henholdsvis 54 % i apalutamidgruppen og 68 % i placebogruppen [10].

Grad 3-4 uønskede hændelser (apalutamid vs. placebo) af særlig interesse inkluderer udslæt (5.2 % vs. 0.3 %), frakturer (4.9 % vs. 1.0 %), fald (2.7 % vs. 0.8 %), iskæmisk hjertesygdom (2.6 % vs. 1.8 %) og iskæmisk cerebrovaskulær sygdom (1.6 % vs. 0.8 %).

Fagudvalget bemærker desuden, at andelen af patienter, der stoppede behandlingen på grund af uønskede hændelser var 15 % i apalutamidgruppen og 7,3 % i placebogruppen [11].

#### *Kvalitativ gennemgang af bivirkninger*

Som beskrevet i protokollen ønskes en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for lægemidlet baseret på EMA's produktresumé. Ansøger har leveret en narrativ beskrivelse af udvalgte grad 3-4 uønskede hændelser baseret på SPARTAN [10]. I stedet for denne beskrivelse vil der i overensstemmelse med protokollen blive lagt vægt på en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen for apalutamid baseret på EMAs produktresumé [5], som følger nedenfor.

De hyppigst observerede bivirkninger er træthed, udslæt, forhøjet blodtryk, hedeure, ledsmerter, diarré, fald, frakturer, og nedsat vægt. Andre væsentlige bivirkninger omfatter iskæmisk hjertesygdom, krampeanfald og hypothyroidisme.

Produktinformationen for apalutamid nævner, at effekt og sikkerhed for patienter med klinisk signifikant hjertesygdom inden for de sidste 6 måneder ikke er etableret. Patienter med klinisk signifikant hjertesygdom bør monitoreres for risikofaktorer såsom hyperkolesterolemie, hypertriglyceridæmi eller andre kardio-metaboliske sygdomme og behandles for disse i henhold til etablerede behandlingsvejledninger. I tilfælde af krampeanfald bør behandling med apalutamid afbrydes permanent.

#### *Samlet vurdering vedr. grad 3-4 uønskede hændelser og kvalitativ gennemgang af bivirkninger*

Fagudvalget vurderer, at apalutamid har en negativ værdi vedr. grad 3-4 uønskede hændelser og den kvalitative gennemgang af bivirkninger. Fagudvalget bemærker dog, at der i opgørelsen ikke er taget højde for forskellen i behandlingens længde ved opgørelse af grad 3-4 uønskede hændelser



Fagudvalget vurderer dog, at bivirkningsprofilen er håndterbar i klinisk praksis.

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

Som beskrevet i protokollen er effektmålet metastasefri overlevelse (MFS) vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det belyser perioden under sygdomsforløbet, hvor sygdommen er i ro og således ikke har metastaseret. Udvikling af metastaserende sygdom er forbundet med kræftrelaterede komplikationer og øget risiko for død.

Median metastasefri overlevelse for patienter behandlet med apalutamid og placebo er henholdsvis 40,5 og 16,2 måneder (IA1) [8]. Det svarer til en absolut forskel på 24,3 måneder til fordel for apalutamid, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 12 måneder. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel. Dog findes der ikke en standardmetode til at beregne konfidensintervallet for medianen, og derfor kan den foreløbige værdi af apalutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Ved 3 år er 57,4 % (50,6; 63,7) metastasefri i apalutamidgruppen, mens 13,4 % (1,7; 37,1) er metastasefri i placebogruppen [8]. Det svarer til en absolut forskel på 44 %-point, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 20 %-point. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel. Dog kan konfidensintervallet ikke beregnes og derfor kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2 (HR: 0,28 (0,23; 0,35)), har apalutamid foreløbigt en stor merværdi vedr. metastasefri overlevelse.

Fagudvalget vurderer, at apalutamid aggregeret har en stor merværdi vedr. metastasefri overlevelse. Der er opnået stor merværdi for den relative effektforskel. De absolutte forskelle underbygger denne værdi, da forskellen for median MFS og MFS-raten ved 3 år overstiger den mindste klinisk relevante forskel væsentligt.

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

Som beskrevet i protokollen er effektmålet skeletrelaterede hændelser (SRE'er) vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er en alvorlig begivenhed, som kan være relateret til knoglemetastaser.

Ved 3 år er 94,4 % (92,4; 95,9) frie for skeletrelaterede hændelser i apalutamidgruppen, mens 91,7 % (88,1; 94,3) er frie for skeletrelaterede hændelser i placebogruppen. Det svarer til en absolut forskel på 2,7 %-point, hvilket ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Dog kan konfidensintervallet ikke beregnes, og derfor kan den foreløbige værdi af apalutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.



Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2 (HR: 0,62 (0,41; 0,96)), har apalutamid foreløbigt en merværdi af ukendt størrelse vedr. skeletalrelaterede hændelser.

Fagudvalget vurderer, at apalutamid aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. skeletalrelaterede hændelser. Der er opnået merværdi af ukendt størrelse for den relative effektforskel, men fagudvalget finder ikke, at den absolutte forskel underbygger denne værdi, da forskellen for SRE-raten ved 3 år ligger væsentligt under den mindste klinisk relevante forskel.

#### Tid til kræftrelaterede procedurer

Som beskrevet i protokollen er effektmålet tid til kræftrelaterede procedurer vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da det beskriver lokalvækst af prostata og er et udtryk for klinisk betydende sygdomsprogression, som har direkte indflydelse på patientens livskvalitet

Ansøger har ikke leveret data for dette effektmål, da det ikke er opgjort i det inkluderede studie. Den kliniske værdi sammenlignet med placebo kan derfor ikke vurderes.

#### Livskvalitet målt ved FACT-P

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet målt ved FACT-P vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi behandling med apalutamid er livsforlængende og ikke-kurativ. De fleste nmCRPC-patienter er asymptomatiske og har forholdsvis god livskvalitet. Forventningen er, at dette effektmål kan give en indikation af, om eventuelle bivirkninger ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet.

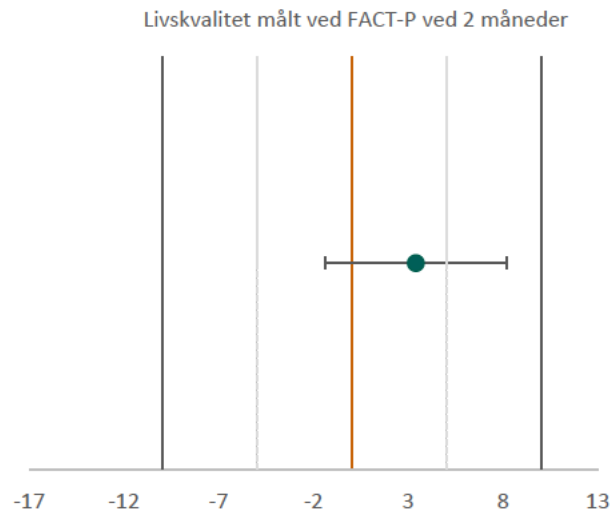
Andelen af patienter der oplever  $\geq 10$  points reduktion fra baseline ved 2, 6, 12 og 24 måneder, ses i tabel 3. Den mindste klinisk relevante forskel på 10 % point er ikke opnået ved nogen tidspunkter.

**Tabel 3. Resultater for livskvalitet målt ved FACT-P ved 2, 6, 12 og 24 måneder**

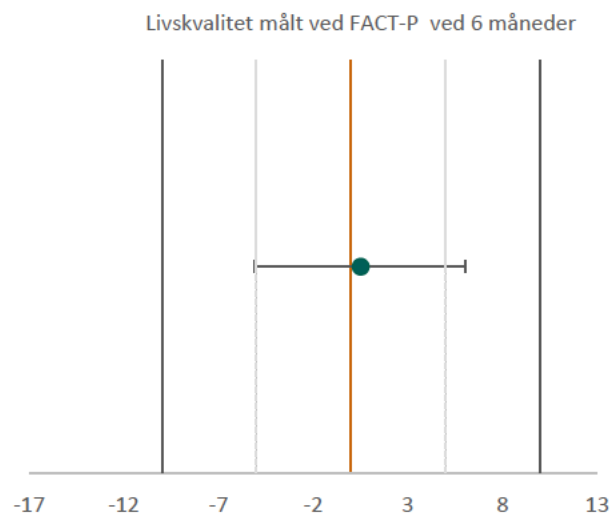
Tidspunkt	Andel patienter der oplever $\geq 10$ points reduktion fra baseline				Forskel (95% CI)
	Apalutamid		Placebo		
	N	%	N	%	
2 måneder (cyklus 3)	162	21	67	18	3,4 %-point (-1,4; 8,2)
6 måneder (cyklus 7)	137	20	56	20	0,5 %-point (-5,1; 6;0)
12 måneder (cyklus 13)	135	22	38	19	3,9 %-point (-2,4; 10,2)
24 måneder (cyklus 25)	120	25	20	26	-1,3 %-point (-11,9; 9,3)



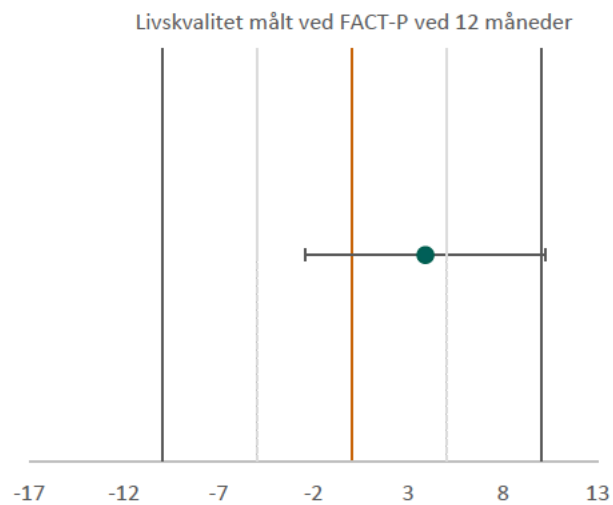
De absolutte forskelle er vist i figurerne 3-6 nedenfor ved henholdsvis 2, 6, 12 og 24 måneder.



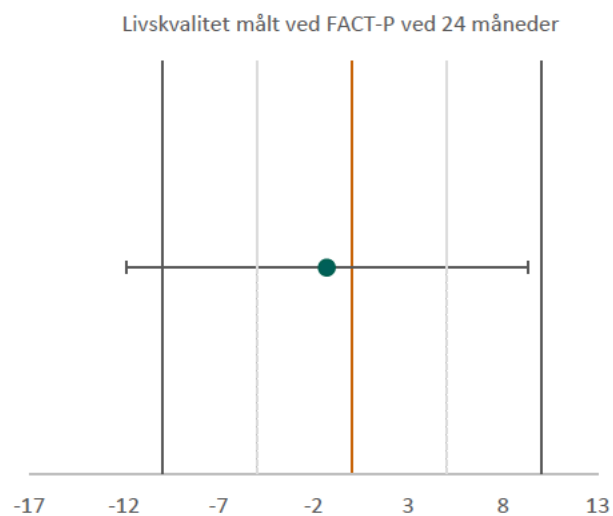
**Figur 3. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet (målt ved FACT-P) ved 2 måneder. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**



**Figur 4. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet (målt ved FACT-P) ved 6 måneder. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**



**Figur 5. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet (målt ved FACT-P) ved 12 måneder. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**



**Figur 6. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet (målt ved FACT-P) ved 24 måneder. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

Punktestimatet for de absolutte effektforskelle (2, 6, 12 og 24 måneder) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. De øvre grænser for konfidensintervallerne ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af apalutamid vedr. livskvalitet målt ved FACT-P ved 2, 6, 12 og 24 måneder ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.



Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2 (HR: 1,05 (0,89; 1,22)), kan apalutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Fagudvalget vurderer, at apalutamid aggregeret ikke kan kategoriseres vedr. livskvalitet målt ved FACT-P. Fagudvalget bemærker, at data indikerer, at patienternes livskvalitet ikke påvirkes betydeligt i hverken negativ eller positiv retning ved behandling med apalutamid, hvilket de finder positivt.

### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at apalutamid i kombination med ADT til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft giver en moderat merværdi sammenlignet med ADT alene.

I den samlede vurdering har fagudvalget lagt vægt på, at apalutamid:

- har merværdi af ukendt størrelse vedr. det kritiske effektmål samlet overlevelse, hvor der foreligger modne overlevelsedata. De supplerende sensitivitsanalyser for samlet overlevelse, som tager højde for overkrydsning i studiet, kategoriserer effekten som stor og indikerer dermed, at effekten kan være større end den der ses i hovedanalysen.
- har stor merværdi vedr. det vigtige effektmål metastasefri overlevelse. Fagudvalget vurderer, at forlænget metastasefri overlevelse har stor værdi for patienten, da det belyser perioden under sygdomsforløbet, hvor sygdommen er i ro, og patienten oftest er symptomfri.
- har ingen dokumenteret merværdi vedr. det kritiske effektmål grad 5 bivirkninger. Kun en enkelt hændelse (myokardieinfarkt) i gruppen behandlet med apalutamid er vurderet at være relateret til lægemidlet.

Fagudvalget fremhæver desuden, at apalutamid er forbundet med bivirkninger, men lægger vægt på, at bivirkningsprofilen er håndterbar i klinisk praksis. Fagudvalget påpeger desuden, at data for livskvalitet indikerer, at behandlingen ikke medfører en forringelse af patienternes livskvalitet.

Samlet set understreger fagudvalget, at gevinsten på samlet overlevelse og metastasefri overlevelse samt de håndterbare bivirkninger betyder, at apalutamid er en vigtig ny behandling til patienter med høj-risiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft.



## 6. Andre overvejelser

Fagudvalget er opmærksomme på, at en eventuel indplacering af apalutamid eller andre lægemidler inden for samme lægemiddelklasse tidligt i behandlingsforløbet vil få betydning for valg af behandling i senere behandlingslinjer, da Medicinrådet forudsætter, at lægemidler med samme virkningsmekanisme ikke anvendes sekventielt.

## 7. Relation til behandlingsvejledning

Der foreligger en RADS-behandlingsvejledning, men denne inkluderer ikke patienter med højrisiko ikkemetastaserende kastrationsresistent prostatakræft (nmCRPC).



## 8. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark 2018 - Cancerregisteret [internet]. 2019. Tilgængelig fra: [https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kraeft-\\_nyetilfaelde](https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kraeft-_nyetilfaelde)
2. Sundhedsdatastyrelsen. Kræftoverlevelse i Danmark 2004-2018 - Cancerregisteret [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kraeft\\_overlevelse#:~:text=Kræftoverlevelse i Danmark&text=Sundhedsdatastyrelsen administrerer Cancerregisteret%2C som indeholder,indberetter alle kræfttilfælde til Sundhed](https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kraeft_overlevelse#:~:text=Kræftoverlevelse i Danmark&text=Sundhedsdatastyrelsen administrerer Cancerregisteret%2C som indeholder,indberetter alle kræfttilfælde til Sundhed)
3. RADS. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2015;
4. 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.
5. 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)
6. DUCG - Dansk Urologisk Cancer Gruppe DaProCa (Prostatacancer). Kliniske retningslinjer 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://ducg.dk/daproca-prostatacancer/>
7. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for enzalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/10150/medicinraadets-protokol-for-vurdering-af-enzalutamid-til-hoejrisiko-nmcrpc-vers10.pdf>
8. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;NEJMoa1715546. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1715546>
9. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, et al. 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. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1404–16.
10. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2019;1–8.
11. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. 2020;1–9.
12. European Medicines Agency. Erleada Public Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/004452/0000 (M0). 15-11-2018. [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/erleada-h-c-4452-ii-0001-epar-assessment-report-variation\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/erleada-h-c-4452-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf)





## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Joen Svestrup Afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<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 Trepiaкас Overlæge	Region Sjælland
Rikke Tandrup Nielsen Overlæge	Region Hovedstaden
Jesper Hallas Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Marie Thue Pank Afdelingsleder	Dansk Urologisk Selskab
Ole Jensen Patientrepræsentant	Danske Patienter
Leif Otterstrøm Patientrepræsentant	Danske Patienter



### Sammensætning af fagudvalg

**Tidligere medlemmer,  
som har bidraget til arbejdet**

Annette Nørkær Pedersen  
*Afdelingsleder, farmaceut*

**Udpeget af**

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 10. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	9. december 2020	Godkendt af Medicinrådet



# 11. Bilag 1: Evidensens kvalitet

## 11.1 Cochrane – risiko for bias

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

**Table B1** Vurdering af risiko for bias - SPARTAN, NCT01946204 [8–11]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering er generet ved hjælp af <i>Interactive Voice Randomization System</i> (IVRS). Patienterne er stratificeret efter PSA-fordoblingstid (< 6 måneder mod ≥ 6 måneder), brug af lægemidler rettet mod knoglerne (ja mod nej) og klassifikation af lokal eller regional nodal sygdom (N0 vs N1) ved studiestart.  Ingen betydelige forskelle i baselinekarakteristika
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Allokering til behandling er dobbelt-blindet. Studieblindingen blev brudt efter IA1, hvorefter de tilbageværende 76 patienter (20 %) i placeboarmen krydsede over til den aktive behandlingsarm.
Manglende data for effektmål	Lav	Transparent og begrænset frafald. Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Effektmålene forventes ikke påvirket grundet blinding. Afblinding ved IA1 kan influere alle effektmål på nær OS og MFS.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol er offentlig tilgængelig. Der rapporteres på alle effektmål
<b>Overordnet risiko for bias</b>	Lav	



## 11.2 GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – Apalutamid i kombination med ADT sammenlignet med ADT alene til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft

Tabel B2 GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt				
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Apalutamid+ADT	Placebo+ADT	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed	
OS – Median OS i antal måneder (opfølgning: median 52 mdr.)													
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	73,9 mdr.	59,9 mdr.	-	14 mdr. (0; 0)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
OS – OS-rate ved 3 år (opfølgning: median 52 mdr.)													
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	-/806 (81,8 %)	-/401 (76,9 %)	HR 0,69 (0,56; 0,84)	4,9 %	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
Andel patienter med grad 5 bivirkninger													
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	1/803 (0,12 %)	0/401 (0 %)	RR 1,50 (0,06; 36,8)	0,12 % (-0,12; 0,37)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK	
Andel patienter med grad 3-4 uønskede hændelser													



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Apalutamid+ADT	Placebo+ADT	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	449/803 (55,9 %)	145/398 (36,4 %)	RR 1,54 (1,33; 1,77)	19,5 % (1,6; 25,3)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
MFS - Median MFS i antal måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	40,3 mdr.	16,2 mdr.	-	24,3 mdr. (0; 0)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
MFS - MFS-rate ved 3 år												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	-/806 (57,4 %)	-/401 (13,4 %)	HR 0,28 (0,23; 0,35)	44,0%	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Skeletrelaterede hændelser (SRE'er)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	-/806 (94,4 %)	-/401 (91,7 %)	HR 0,62 (0,41; 0,96)	2,7 %	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Tid til kræftrelaterede procedurer												
Data ikke indsamlet, kan ikke beregnes												VIGTIG
Livskvalitet målt ved FACT-P ved 2. mdr.												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Apalutamid+ADT	Placebo+ADT	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	162/767 (21,1 %)	67/379 (17,7 %)	HR 1,05 (0,89; 1,22)	3,4 % (-1,4; 8,2)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Livskvalitet målt ved FACT-P ved 6. mdr.												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	137/679 (20,2 %)	56/284 (19,7 %)	HR 1,05 (0,89; 1,22)	0,5 % (-5,1; 6,0)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Livskvalitet målt ved FACT-P ved 12. mdr.												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	135/602 (22,4 %)	38/205 (18,5 %)	HR 1,05 (0,89; 1,22)	3,9 % (-2,4; 10,2)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
Livskvalitet målt ved FACT-P ved 24. mdr.												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	120/480 (25,0%)	20/76 (26,3 %)	HR 1,05 (0,89; 1,22)	-1,3 % (-11,9; 9,3)	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>			LAV <sup>d</sup>									

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.



<sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da kriteriet for OIS ikke er opfyldt.

<sup>c</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse.

<sup>d</sup> Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.