

# Medicinrådets vurdering vedrørende darolutamid 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	24. februar 2021
Dokumentnummer	108082
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 prostatakræft.....	6
3.2	Darolutamid .....	7
3.3	Nuværende behandling .....	7
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>7</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>8</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
5.1.1	Litteratur .....	8
5.1.2	Databehandling og analyse.....	10
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	10
5.1.4	Effektestimater og kategorier.....	11
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>22</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>23</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>25</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag 1: Evidensens kvalitet.....</b>	<b>26</b>
11.1	Cochrane – risiko for bias.....	26
11.2	GRADE .....	27

©Medicinrådet, 2021  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 24. februar 2021



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at darolutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) til højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft giver en moderat merværdi sammenlignet med ADT alene. Evidensens kvalitet vurderes at være meget 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>	Kastrationsresistent prostatakæft ( <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>nmCRPC</b>	Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft ( <i>non-metastatic castration resistant prostate cancer</i> )
<b>PSA:</b>	Prostataspecifikt antigen
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af darolutamid til behandling 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 Bayer AB. Vi modtog ansøgningen den 9. december 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

*Hvilken værdi har darolutamid 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-års alderen [1]. I 2018 blev der registreret 4.620 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 prostatakrafttilfælde 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 [3]. Fagudvalget estimerer, at ca. 1.500 udvikler CRPC årligt [4].

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 [5]. Fagudvalget vurderer, at 100 patienter årligt vil være kandidater til behandling med darolutamid.

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



## 3.2 Darolutamid

Darolutamid er et antiandrogen, som virker ved at hæmme signalering fra androgenreceptorer, hvorved aktiviteten af androgener blokeres. Darolutamid 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 darolutamid i kombination med ADT vil resultere i, at effekten af tilstedeværende androgener reduceres [6,7].

Darolutamid er godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til behandling af voksne patienter med højrisiko nmCRPC i kombination med ADT [7].

Den anbefalede dosis af darolutamid er 600 mg (to tabletter á 300 mg) to gange dagligt. Behandlingen fortsættes indtil udvikling af metastaser eller intolerable uønskede hændelser.

## 3.3 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 [3].

Apalutamid i kombination med ADT er den 27. januar 2021 anbefalet af Medicinrådet til patienter med nmCRPC.

# 4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende darolutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.





## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

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

Ansøgningen baserer sig på to artikler fra det kliniske studie ARAMIS [8,9], der er angivet i protokollen [10]. Desuden er anvendt data fra EMAs European public assessment report (EPAR) og produktresumé for darolutamid [6,7].

#### Studiekarakteristika

ARAMIS (NCT02200614) er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase 3-studie. Det inkluderer 1509 patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft. Patienterne blev randomiseret 2:1 til behandling med darolutamid (600 mg) (955 patienter) eller placebo (554 patienter) to gange dagligt. Alle patienter modtog fortsat behandling med ADT. Patienterne er stratificeret efter PSA-fordoblingstid (< 6 måneder mod ≥ 6 måneder) og brug af lægemidler rettet mod knoglerne (osteoclast) (ja mod nej).

Studiets primære endepunkt er metastasefri overlevelse (MFS). Studiets sekundære endepunkter er samlet overlevelse (OS), tid til smerteprogession, tid til første skeletalrelaterede hændelse 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 darolutamid- og placebogruppen i ARAMIS (tabel 1). Fagudvalget vurderer overordnet set, at studiepopulationen er sammenlignelig med en dansk patientpopulation. Desuden vurderer fagudvalget, at der ikke er betydende forskelle i baselinekarateristika mellem de to behandlingsarme i studiet.

**Table 1. Baseline characteristics for patients in ARAMIS**

	<b>Darolutamid</b> <b>(n = 955)</b>	<b>Placebo</b> <b>(n = 554)</b>
Alder, år		
Median	<b>74</b>	<b>74</b>
Range	48-95	50-92
PSA fordoblingstid		
Median, mdr.	4.4	4.7
≤ 6 mdr., n (%)	667 (69,8)	371 (67,0)
> 6 mdr., n (%)	288 (30,2)	183 (33,0)
Brug af knogle-targeteret lægemiddel, n (%)		
Ja	31 (3,2)	32 (5,8)
Nej	924 (96,8)	522 (94,2)
Antal tidligere hormonbehandling for prostatakræft, n (%)*		
1	177 (18,5)	103 (18,6)
≥ 2	727 (76,1)	420 (75,8)
Ikke relevant	51 (5,3)	31 (5,6)
ECOG performance status, n (%)		
0	650 (68,1)	391 (70,6)
1	305 (31,9)	163 (29,4)

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (performance status); PSA – prostate specific-antigen; PSADT – prostate-specific antigen fordoblingstid. \* Hyppige tidligere hormonbehandling for prostatacancer (modtaget af ≥ 10 % af alle patienter) inkluderer leuprolide (52 %), goserelin (32 %), triptorelin (29 %), bicalutamide (66 %), flutamide (13 %) og cyproterone (11 %).



### 5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Data fra ARAMIS-studiet er tilgængelige fra to data cut-offs:

- I den primære analyse blev anvendt data med cut-off den 3. september 2018 [8]. På det tidspunkt var den mediane opfølgningstid 17,9 måneder. Der blev påvist statistisk signifikans for det primære endepunkt MFS og alle sekundære endepunkter. Analyse af det primære effektmål MFS blev dermed udført, da 437 patienter havde haft en hændelse (metastase eller død). Studieblindingen blev herefter brudt, hvorefter de tilbageværende 170 patienter i placeboarmen krydsede over til den aktive darolutamid-behandlingsarm.
- Den endelige analyse havde data cut-off den 15. november 2019 [9]. På det tidspunkt var den mediane opfølgningstid 29,0 måneder. Resultatet for OS er baseret på den endelige analyse efter 254 OS-hændelser.

Effektanalyser er udført i intention-to-treat (ITT)-populationen, som inkluderer alle patienter, der er randomiseret.

Analysen af MFS er censureret for metastaser ved randomisering, idet et retrospektivt review af baselineskanninger klassificerede et antal patienter med baselinemetastaser (5,2 % i darolutamidarmen og 7,0 % i placeboarmen) [8,9]. Resultaterne præsenteres også uden censurering. Fagudvalget vurderer, at den censurerede analyse er mest anvendelig, hvorfor vurderingen baseres på den. Den ucensurerede analyse anvendes som supplement.

Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der er randomiseret og har modtaget mindst én behandlingsdosis (954 patienter behandlet med darolutamid og 554 behandlet med placebo) og er i denne ansøgning foretaget på det endelige datasæt.

Resultater for livskvalitet er baseret på data fra det første data cut-off (september 2018).

### 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).

Der er nedgraderet ét niveau for risiko for bias for alle effektmål, da inklusionskriterierne i studiet retrospektivt har vist sig ikke at være tilstrækkeligt overholdt. 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 forskelligheder, hvad angår behandlingspraksis. Der er nedgraderet ét niveau for unøjagtighed for effektmålet



grad 5 bivirkninger og grad 3-4 uønskede hændelser, da konfidensintervallet indeholder en beslutningsgrænse. Der er nedgraderet ét niveau for effektmålene skeletrelaterede hændelser og livskvalitet målt ved FACT-P, da 'optimal information size' (OIS) ikke er opfyldt.

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

Vurdering af risikoen for bias fremgår af bilag 1.

#### **5.1.4 Effektestimer 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	Måleenhed (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	Ikke nået	Kan ikke kategoriseres	HR 0,69 (0,53; 0,88)	Moderat merværdi	<b>Moderat merværdi</b>			
	OS-rate ved 3 år (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	5,7 %-point (ikke bestemt) <sup>2</sup>	Kan ikke kategoriseres						
Bivirkninger / uønskede hændelser	Andel patienter med grad 5 bivirkninger (MKRF: 2 %-point)	Kritisk	-0,29 %-point (-0,8; 0,28) <sup>3</sup>	Ingen dokumenteret merværdi	RR 0,29 (0,03; 3,91) <sup>3</sup>	Kan ikke kategoriseres	<b>Ingen dokumenteret merværdi</b>			
	Andel patienter med grad 3-4 uønskede hændelser (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	4,6 %-point [redacted]	Kan ikke kategoriseres				RR [redacted]	Kan ikke kategoriseres	<b>Ingen dokumenteret merværdi</b>
	Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne	Vigtig	Narrativ vurdering							
Metastasefri overlevelse (MFS)	Median MFS i antal måneder <sup>1</sup> (MKRF: 12 mdr.)	Vigtig	18,4 mdr. (ikke angivet)	Kan ikke kategoriseres	HR 0,36 (0,29; 0,44)	Stor merværdi	<b>Stor merværdi</b>			
	MFS-rate ved 3 år <sup>1</sup> (MKRF: 20 %-point)	Vigtig	28,5 %-point (ikke beregnet) <sup>2</sup>	Kan ikke kategoriseres						



Skeletrelaterede hændelser (SRE'er)	Andel patienter, der er fri for skeletrelaterede hændelser efter 3 år (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	3,8 %-point (0,2; 7,4)	Ingen dokumenteret merværdi	HR 0,48 (0,29; 0,82)	Moderat merværdi	<b>Lille merværdi</b>
Livskvalitet	Andel patienter, som oplever en $\geq 10$ points reduktion fra baseline ved kort (2-6 måneder) og lang (> 6 måneder) (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	[REDACTED]	Ingen dokumenteret merværdi	HR 0,80 (0,70; 0,91)	Merværdi af ukendt størrelse	<b>Merværdi af ukendt størrelse</b>

#### Konklusion

**Samlet kategori for lægemidlets værdi**      Moderat

**Kvalitet af den samlede evidens**      Meget lav

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, RR = relativ risiko, <sup>1</sup>resultater fra den censurerede analyse, <sup>2</sup>ikke beregnet, da der ikke findes standardmetode, <sup>3</sup>beregnet af Medicinrådets sekretariat, <sup>4</sup>ved 16 uger.



### **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.

Median OS blev ikke nået i nogle af armene ved den endelige analyse og kan derfor ikke bestemmes. Derfor kan den foreløbige værdi af darolutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Den absolutte forskel i OS ved en overlevelseshastighed på 60 % vurderes ved aflæsning på Kaplan-Meier-kurven til ca. 8 måneder.

OS-raten ved 3 år er 82,6 % (79,6; 85,5) for darolutamidgruppen mod 76,9 % (72,4; 81,4) for placebogruppen [9]. Det svarer til en absolut forskel på 5,70 %-point, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler dermed en klinisk relevant effektforskel. Dog findes der ikke en standardmetode til at beregne konfidensintervallet for forskellen i rate, og derfor kan den foreløbige værdi af darolutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel (hazard ratio (HR): 0,69 (0,53; 0,88) [9], som fremgår af tabel 2, har darolutamid foreløbigt en merværdi af moderat størrelse vedr. samlet overlevelse.



Fagudvalget vurderer, at darolutamid aggregeret har en moderat merværdi vedr. samlet overlevelse. Der er opnået merværdi af moderat størrelse for den relative effektforskel. Fagudvalget vurderer, at den absolutte forskel underbygger denne værdi, idet punkttestimatet for forskellen i OS-raten ved 3 år ligger over den mindste klinisk relevante forskel.

### **Bivirkninger / Uønskede hændelser**

#### **Grad 5 bivirkninger**

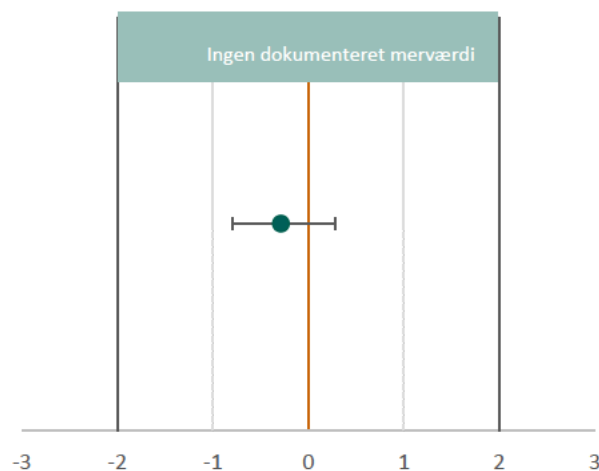
Som beskrevet i protokollen er effektmålet grad 5 bivirkninger kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det omhandler mortalitet som følge af behandling.

Ved den endelige analyse var i alt 38 patienter (4,0 %) døde som følge af uønskede hændelser i armen behandlet med darolutamid og 19 patienter (3,4 %) i armen behandlet med placebo. De hyppigste grad 5 uønskede hændelser (> 1 patient) i darolutamidgruppen var død (0.4 %), hjertesvigt (0.3 %), hjertestop (0.2 %), generel forværring af fysisk helbred (0.2 %) og lungeemboli (0.2 %); og i placebogruppen hjertesvigt og hjertestop (0.5 % hver) og akut respiratorisk svigt (0.4 %) [6].



Det bemærkes, at der forekom i alt 11 (1.2 %) hjertekarrelaterede dødsfald i darolutamidgruppen og 8 (1.4 %) i placebogruppen.

Der er rapporteret 1 (0,1 %) grad 5 bivirkning i darolutamidgruppen (perforation af tyndtarmen) og 2 (0.4 %) i placebogruppen (myokardieinfarkt, intrakraniell blødning) [6]. Det svarer til en absolut forskel på -0,29 %-point (-0,8; 0,28) (beregnet af Medicinrådets sekretariat), hvilket ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 2 %-point.



**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. Negative værdier indikerer her, at interventionen er bedre end komparator.**

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 darolutamid foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. grad 5 bivirkninger.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2 (RR: 0,29 (0,03; 3,91)) (beregnet af Medicinrådets sekretariat), kan darolutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Dette skyldes få hændelser og derfor stor usikkerhed omkring effektestimatet, hvilket afspejles i et bredt konfidensinterval.

Fagudvalget vurderer, at darolutamid aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. grad 5 bivirkninger. 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.

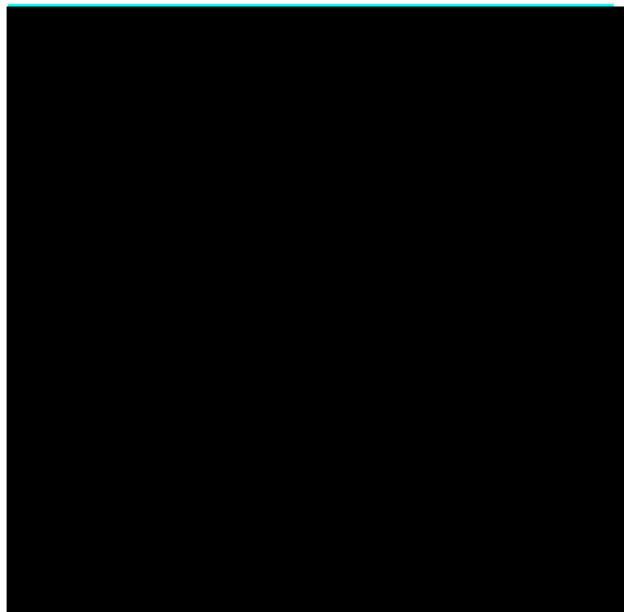




### Grad 3-4 uønskede hændelser

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.

251 patienter ud af 954 patienter (26,3 %) behandlet med darolutamid og 120 ud af 554 patienter (21,7 %) behandlet med placebo oplevede mindst en uønsket hændelse af grad 3-4 . Det svarer til en absolut forskel på 4,6 %-point [redacted] hvilket ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point.



**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. Negative værdier indikerer her, at interventionen er bedre end komparator.**

Den absolutte forskel er vist i figur 2 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af darolutamid vedr. grad 3-4 uønskede hændelser ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2 [redacted] (upublicerede data), kan værdien af darolutamid foreløbigt ikke kategoriseres vedr. grad 3-4 uønskede hændelser.

Grad 3-4 uønskede hændelser (darolutamid vs. placebo) af særlig interesse inkluderer træthed (0,4 % vs. 0,9 %), fraktur (1,0 % vs. 0,9 %), udslæt (0,2 % vs. 0,2 %), hypertension



(3,5 % vs. 2,3 %), hjertearytmier (1,8 % vs. 0,7 %), koronararteriesygdom (2,0 % vs. 0,4 %) og hjertesvigt (0,4 % vs. 0 %) [9].

Iskæmisk hjertesygdom er nævnt som en almindelig bivirkning i produktresuméet for darolutamid (forekommer blandt  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) [7].

Fagudvalget bemærker desuden, at andelen af patienter, der stoppede behandlingen på grund af uønskede hændelser, var sammenlignelige mellem darolutamidgruppen (8,9 %) og placebogruppen (8,7 %) [8].

Endvidere fremhæver fagudvalget, at patienter med tidligere krampeanfald eller tilstande, der prædisponerer for krampeanfald, blev tilladt i ARAMIS, og krampeanfald optrådte med samme incidens i begge behandlingsarme (0,2 %). EMAs produktresumé indeholder ingen advarsel omkring brug af darolutamid i disse patienter [7].

#### *Kvalitativ gennemgang af bivirkninger*

Som beskrevet i protokollen ønskes en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for lægemidlet baseret på EMAs produktresumé. Ansøger har leveret en narrativ beskrivelse af udvalgte grad 3-4 uønskede hændelser baseret på ARAMIS [9]. I stedet for denne beskrivelse vil der i overensstemmelse med protokollen blive lagt vægt på en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen for darolutamid baseret på EMAs produktresumé [7], som følger nedenfor.

De hyppigst observerede bivirkninger er træthed og kraftesløshed. Andre væsentlige bivirkninger omfatter iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt og frakturer. Fagudvalget vurderer, at den højere forekomst af hjerterelaterede hændelser i darolutamidarmen sammenlignet med placebo med overvejende sandsynlig kan forklares ved den længere behandlingstid i denne arm.

Produktinformationen for darolutamid 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 behandles for disse i henhold til etablerede behandlingsvejledninger.

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

Fagudvalget vurderer, at darolutamid har ingen dokumenteret merværdi sammenlignet med gældende standardbehandling vedr. grad 3-4 uønskede hændelser og den kvalitative gennemgang af bivirkninger. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.

Fagudvalget vurderer, at darolutamid generelt er veltolereret, og 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.

I den censurerede analyse af medianen, som tager højde for tilstedeværelse af metastaser ved baseline, er median MFS for patienter behandlet med darolutamid og placebo henholdsvis 40,5 og 22,1 måneder [upublicerede data]. Det svarer til en absolut forskel i median MFS på 18,4 måneder til fordel for darolutamid, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 12 måneder. Det er ikke muligt at beregne konfidensintervallet for forskellen i medianen, da der ikke findes en standardmetode til det, og derfor kan den foreløbige værdi af darolutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

For den ucensurerede analyse er den absolutte forskel i MFS 22,0 måneder til fordel for darolutamid (darolutamid 40,4 måneder vs. placebo 18,4 måneder) [8], hvilket er i overensstemmelse med den censurerede analyse.

Ved 3 år er 57,3 % (49,2; 65,4) metastasefri i darolutamidgruppen, mens 28,8 % (17,2; 40,3) er metastasefri i placebogruppen (censureret analyse) [upublicerede data]. Det svarer til en absolut forskel på 28,5 %-point, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 20 %-point. For den ucensurerede analyse er forskellen 27,5 %-point (darolutamid 54,3 % vs. placebo 26,8 %) [8].

Punktestimatet for den absolutte effektforskel i MFS-rate ved 3 år 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 for den censurerede analyse, som fremgår af tabel 2 (HR 0,36 (0,29; 0,44)), har darolutamid foreløbigt en stor merværdi vedr. metastasefri overlevelse.

Den relative effektforskel for den ucensurerede analyse er HR 0,41 (0,34; 0,50).

Fagudvalget vurderer, at darolutamid 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.

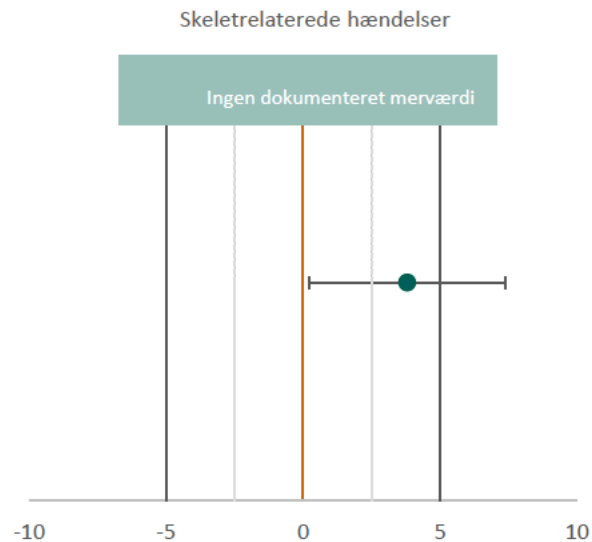
### **Skeletrelaterede hændelser**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet skeletrelaterede hændelser vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi.

Ved 3 år er 96,2 % (94,6; 97,9) frie for skeletrelaterede hændelser i darolutamidgruppen, mens 92,4 % (89,2; 95,6) er frie for skeletrelaterede hændelser i placebogruppen [9]. Det



svarer til en absolut forskel på 3,8 %-point (0,20; 7,4), hvilket ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point.



**Figur 3: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for skeletrelaterede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. Positive værdier indikerer her, at interventionen er bedre end komparator.**

Den absolutte forskel er vist i figur 3 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har darolutamid foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. skeletrelaterede hændelser.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2 (HR 0,48 (0,29; 0,82)) har darolutamid foreløbigt en moderat merværdi vedr. skeletrelaterede hændelser.

Fagudvalget vurderer, at darolutamid aggregeret har lille merværdi vedr. skeletrelaterede hændelser. Dette skyldes, at den MKRF for den absolutte forskel ikke er nået, selvom den relative forskel indikerer en moderat merværdi.

#### **Livskvalitet målt ved FACT-P**

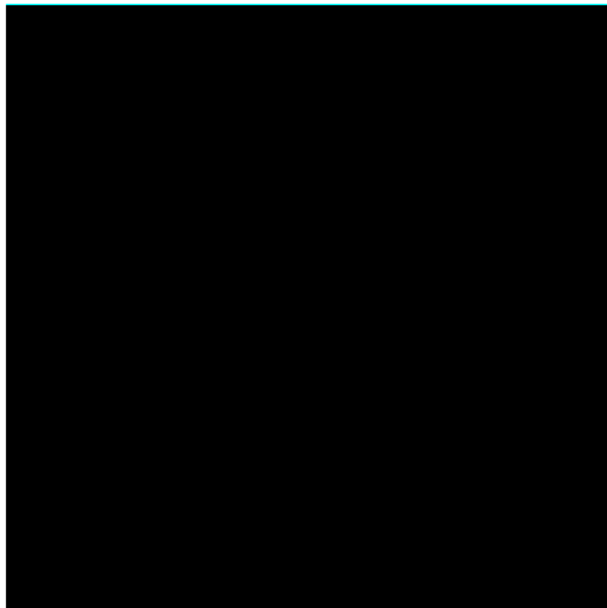
Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet målt ved FACT-P vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi behandling med darolutamid er livsforlængende og ikke-kurativ. De fleste nmCRPC-patienter er asymptomatiske og har



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 16 uger er [redacted] i darolutamidgruppen og [redacted] i placebogruppen. Det svarer til en forskel på [redacted] og den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point er ikke opnået.

Den absolutte forskel er vist i figur 4 nedenunder.



**Figur 4: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet målt ved FACT-P ved 16 uger. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. Negative værdier indikerer her, at interventionen er bedre end komparator.**

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 darolutamid foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2 (HR 0,80 (0,70; 0,91)), har darolutamid en merværdi af ukendt størrelse vedrørende livskvalitet.

Fagudvalget vurderer, at darolutamid aggregeret har en merværdi af ukendt størrelse vedr. livskvalitet målt ved FACT-P, idet den relative effektforskel viser en forbedret livskvalitet over behandlingsforløbet.



### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at darolutamid 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 darolutamid:

- har moderat merværdi vedr. det kritiske effektmål samlet overlevelse.
- har stor merværdi vedr. det vigtige effektmål metastasefri overlevelse. Fagudvalget vurderer, at forlænget metastasefri overlevelse har stor værdi for patienten, da det er et udtryk for perioden under sygdomsforløbet, hvor sygdommen er i ro, og patienten oftest er symptomfri.
- har ingen dokumenteret merværdi vedr. det kritiske effektmål grad 5 bivirkninger og det vigtige effektmål grad 3-4 uønskede hændelser. Kun en enkelt grad 5 uønsket hændelse (perforation af tyndtarmen) i gruppen behandlet med darolutamid er vurderet at være relateret til lægemidlet. Fagudvalget fremhæver desuden, at bivirkningsprofilen vurderes acceptabel og håndterbar i klinisk praksis.
- har merværdi af ukendt størrelse for det vigtige effektmål livskvalitet.

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

Fagudvalget bemærker, at der ikke er evidens for at give behandlinger med samme virkningsmekanisme som darolutamid sekventielt.

Fagudvalget finder, at apalutamid og darolutamid kan ligestilles som behandling af patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft, idet effekt og bivirkninger vurderes sammenlignelige.

Fagudvalget bemærker, at de ikke forventer forskelle i brugen af darolutamid og apalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft. Dette omfatter tids- og ressourceforbrug forbundet med lægemiddelspild, opstart, monitorering og seponering af behandling. Ligeledes forventer fagudvalget, at der ikke vil være forskelle i patientpræferencer mellem behandling med de to lægemidler.



## 6. Andre overvejelser

Fagudvalget er opmærksomme på, at en eventuel indplacering af darolutamid og 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 ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft (nmCRPC).

## 8. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark 2018 - Cancerregisteret. 2019.
2. Sundhedsdatastyrelsen. Kræftoverlevelse i Danmark 2004-2018 - Cancerregisteret. 2020.
3. DUCG - Dansk Urologisk Cancer Gruppe. DaProCa Årsrapport 2018. 2019.
4. RADS. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2015;
5. Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2017;120(5):E80–6.
6. European Medicines Agency (EMA). Nubeqa: EPAR - Public Assessment Report. 2020.
7. European Medicines Agency (EMA). Nubeqa: EPAR- Product information. 2020.
8. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235–46.
9. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1040–9.
10. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af darolutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft. :1–14.



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Joen Sveistrup Afdelingslæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Simon Buus Afdelingslæge.	Region Midtjylland
Michael Borre Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen Overlæge	Region Syddanmark
Mads Hvid Aaberg Poulsen Afdelingslæge, lektor	Region Syddanmark
Lisa Lindeborg Afdelingslæge	Region Sjælland
Redas Trepiaikas Overlæge	Region Sjælland
Rikke Tandrup Nielsen Overlæge	Region Hovedstaden
Jesper Hallas Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Marie Thue Pank Afdelingslæge	Dansk Urologisk Selskab
Ole Jensen Patient/Patientrepræsentant	Danske Patienter





### Sammensætning af fagudvalg

Leif Otterstrøm  
*Patient/Patientrepræsentant*

Danske Patienter

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

**Udpeget af**

Annette Nørkær Pedersen  
*Afdelingsleder, farmaceut*

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	24. februar 2021	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 ARAMIS, NCT02200614**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Randomisering er generet ved hjælp af Interactive Response Technology (IRT). Patienterne er stratificeret efter PSA-fordoblingstid (< 6 måneder mod ≥ 6 måneder), brug af lægemidler rettet mod knoglerne (osteoclaster) ved randomisering (ja mod nej).  Ingen betydelige forskelle i baselinekarakteristika.
Effekt af tildeling til intervention	<b>Lav</b>	Allokering til behandling er dobbelt-blindet. Studieblindingen blev brudt efter første data-cut (MFS-analyse), hvorefter de tilbageværende 170 patienter (31 %) i placeboarmen krydsede over til den aktive behandlingsarm.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	Transparent frafald, som ikke forventes at introducere risiko for bias. 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	<b>Lav</b>	Effektmålene forventes ikke påvirket grundet blinding. Afblinding ved den primære analyse kan influere alle effektmål på nær OS og MFS. Kriterier for alvorligheden af uønskede hændelser er dog prædefineret og påvirkes ikke.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Protokol er offentlig tilgængelig. Der rapporteres på alle effektmål.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Lav</b>	



## 11.2 GRADE

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

Table B2. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt				
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Darolutamid+ADT	Placebo+ADT	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed	
OS – Median OS i antal måneder (opfølgning: median 29 mdr.)													
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Ikke nået	Ikke nået	HR: 0,69 (0,53; 0,88)	-	⊕⊕○ ○ Lav	Kritisk	
OS – OS-rate ved 3 år (opfølgning: median 52 mdr.)													
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	82,6 %	76,9 %	HR: 0,69 (0,53; 0,88)	5,7 %-point (ikke beregnet)	⊕⊕○ ○ Lav	Kritisk	
Andel patienter med grad 5 bivirkninger													
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	1/954 (0,1 %)	2/554 (0,4 %)	RR 0,29 (0,03; 3,91)	-0,29 %-point (-0,8; 0,28)	⊕○○○ ○ Meget 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	Darolutamid+ADT	Placebo+ADT	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	251/954 (26,3 %)	120/554 (21,7 %)		4,6 %-point	⊕○○ ○ Meget av	Vigtig
MFS - Median MFS i antal måneder												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	40,5 mdr.	22,1 mdr.	-	18,4 mdr. (ikke angivet)	⊕⊕○ ○ Lav	Vigtig
MFS - MFS-rate ved 3 år												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	547/955 (57,3 %)	160/554 (28,8 %)	HR: 0,36 (0,29; 0,44)	28,5 %-point (ikke beregnet)	⊕⊕○ ○ Lav	Vigtig
Skeletrrelaterede hændelser (SRE'er)												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>d</sup>	Ingen	919/955 (96,2 %)	512/554 (92,4 %)	HR 0,48 (0,29; 0,82)	3,8 %-point (0,2; 7,4)	⊕○○ ○ Meget lav	Vigtig
Livskvalitet målt ved FACT-P ved 16 uger												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Darolutamid+ADT	Placebo+ADT	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>d</sup>	Ingen	167/955 (17,5 %)	117/554 (21,1 %)	HR 0,80 (0,70; 0,91)	-3,6 %-point (-7,8; 0,61)	⊕○○○ ○ Meget lav	Vigtig

**Kvalitet af den samlede evidens** Meget lav

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da inklusionskriterierne i studiet retrospektivt har vist sig ikke at være godt nok overholdt

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

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

<sup>d</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da kriteriet for optimal information size ikke er opfyldt.