

# Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende apalutamid til behandling af metastatisk hormonfølsom 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 protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

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

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	3. juni 2021
------------------	--------------

Dokumentnummer	116139
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>5</b>
2.1	Metastatisk hormonfølsom prostatakraft .....	5
2.2	Apalutamid.....	6
2.3	Nuværende behandling .....	6
<b>3.</b>	<b>Kliniske spørgsmål .....</b>	<b>7</b>
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	8
3.3	Klinisk spørgsmål 3.....	8
3.4	Effektmål.....	9
3.4.1	Kritiske effektmål .....	10
3.4.2	Vigtige effektmål.....	10
<b>4.</b>	<b>Litteratursøgning .....</b>	<b>11</b>
<b>5.</b>	<b>Den endelige ansøgning.....</b>	<b>12</b>
<b>6.</b>	<b>Evidensens kvalitet .....</b>	<b>15</b>
<b>7.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>15</b>
<b>8.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>15</b>
<b>9.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>16</b>
<b>10.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>17</b>
<b>11.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>19</b>
<b>12.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>20</b>
	Bilag 1: Søgestrengene .....	20



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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 3. juni 2021



# 1. Begreber og forkortelser

<b>ADT:</b>	Androgen deprivationsterapi
<b>AE:</b>	<i>Adverse events</i> (uønskede hændelser)
<b>(nM)CRPC:</b>	(Ikke-metastaserende) kastrationsresistent prostatakraft ( <i>(non-mestatic) 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>EUnetHTA:</b>	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
<b>FDA:</b>	<i>The Food and Drug Administration</i>
<b>FINOSE:</b>	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>IQWiG:</b>	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>LHRH:</b>	Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH)-analoger
<b>mHSPC:</b>	Metastatisk hormonfølsom prostatakraft
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>NICE:</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OS:</b>	<i>Overall survival</i> (samlet overlevelse)
<b>PFS:</b>	Progressionfri overlevelse
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>RECIST:</b>	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>



## 2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Janssen-Cilag A/S, som ønsker, at Medicinrådet vurderer apalutamid (Erleada) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) til metastatisk hormonfølsom prostatakraft. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 29. december 2020. Janssen-Cilag A/S fik forhåndsgodkendelse (positive opinion) i EMA den 12. december 2019 og markedsføringsgodkendelse den 29. januar 2020.

### 2.1 Metastatisk hormonfølsom prostatakraft

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

Prostatakraft opdeles i tre kategorier: lokaliseret, lokalavanceret og metastaserende sygdom. I den nuværende praksis skelnes mellem høj- og lavvolumen metastaserende prostatakraft. Højvolumensygdom er defineret ved visceral metastasering og/eller udbredt knoglemetastasering defineret som 4 eller flere knoglemetastaser, hvoraf mindst 1 ligger uden for bækkenet/rygsøjlen. Lavvolumensygdom er alle patienter, som ikke indgår i gruppen af højvolumensygdom.

Patienter med prostatakraft, der endnu ikke har modtaget kastrationsbehandling (ADT) eller responderer på behandling med ADT, kaldes hormonfølsomme. De fleste hormonfølsomme prostatakrafttilfælde vil over tid udvikle sig til kastrationsresistente. Kastrationsresistent prostatakraft (CRPC) er defineret ved serum testosteron i kastrationsniveau<sup>1</sup> og progression vurderet klinisk biokemisk eller radiologisk [4].

10-15 % af de hormonfølsomme prostatakraftpatienter har allerede ved diagnositidspunktet metastatisk sygdom, og disse patienter vil have diagnosen metastatisk hormonfølsom prostatakraft (mHSPC). De fleste patienter med mHSPC har få metastaser, er asymptomatiske og har forholdsvis uforandret livskvalitet. Patienter med udbredte eller flere metastaser vil typisk have symptomer og påvirket livskvalitet. Fagudvalget vurderer, at ca. 500 patienter årligt bliver diagnosticeret med mHSPC, hvoraf ca. 2/3 forventes at være patienter med højvolumen mHSPC

Fagudvalget estimerer, at median progressionsfri overlevelse blandt patienter med mHSPC er henholdsvis ca. 18 måneder for højvolumen og ca. 30 måneder for lavvolumen. Fagudvalget estimerer, at medianoverlevelsen for patienter med højvolumen mHSPC er ca. 4 år og > 5 år for lavvolumenpatienter [5]. Yderligere anslår

<sup>1</sup> Testosteronniveau < 0,5 ng/mL eller 1,7 nmol/L



fagudvalget, at 2-årsoverlevelsen er ca. 70 % for patienter med højvolumen mHSPC og 3-årsoverlevelsen er ca. 80 % for patienter med lavvolumen mHSPC [5].

## 2.2 Apalutamid

Apalutamid er et såkaldt antiandrogen, som hæmmer signalering fra androgenreceptorer, og derved blokerer aktiviteten af androgener. Apalutamid gives i kombination med ADT. ADT virker ved at reducere androgenproduktionen i testiklerne, men påvirker ikke androgenproduktionen i binyrerne eller i tumoren i prostata, hvorfor testosteron stadig kan detekteres i serum. Behandling med apalutamid i kombination med ADT har til formål at reducere effekten af tilstedeværende androgener.

Apalutamid er godkendt af EMA som førstelinjebehandling i kombination med ADT til voksne patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakraft. Produktresuméet anbefaler at apalutamid gives som 60 mg tabletter i en daglig dosis á 240 mg (fire tabletter) og behandling fortsættes indtil sygdomsprogression.

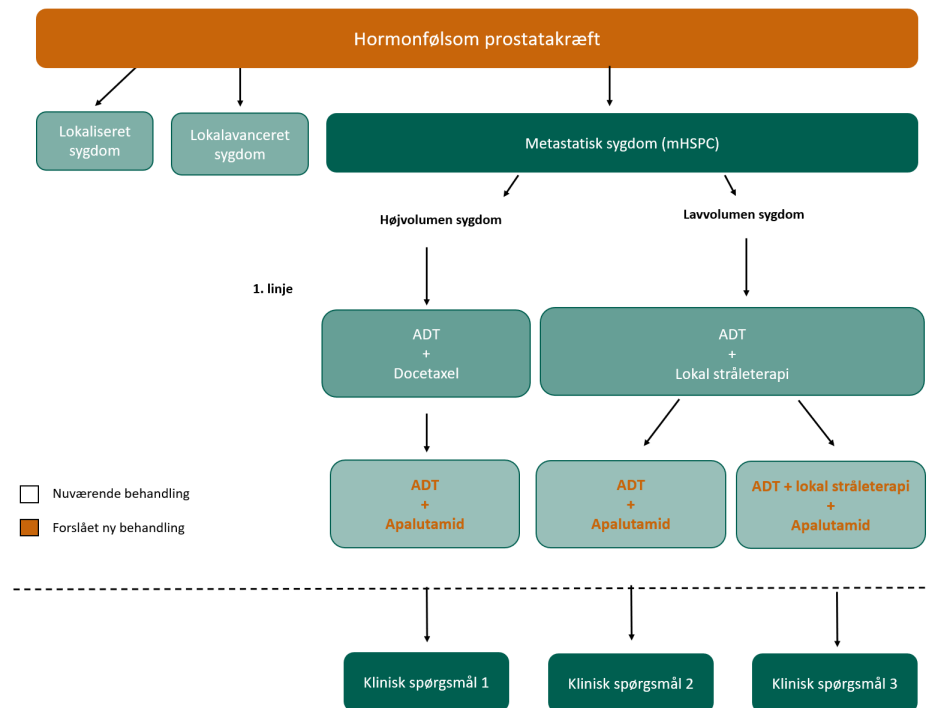
Apalutamid er i forvejen godkendt af EMA som førstelinjebehandling i kombination med ADT til voksne patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft (nmCRPC) [6]. Medicinrådet har anbefalet denne behandling som standardbehandling til nmCRPC.

## 2.3 Nuværende behandling

Alle patienterne med mHSPC behandles i dag med ADT, enten ved bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med *Luteinising Hormone Releasing Hormone* (LHRH)-analoger [7]. Behandlingen har livsforlængende sigte og er ikke-kurativ.

Patienter med højvolumen mHSPC tilbydes kombinationsbehandling med docetaxel og ADT. En lille gruppe patienter, der enten ikke tåler eller vurderes ikke at have gavn af docetaxel, tilbydes abirateron i stedet. Patienter med lavvolumen mHSPC bliver tilbudt lokal strålebehandling mod prostata, typisk 60 Gy over 20 fraktioner på 4 uger, i kombination med ADT [8].

Fagudvalget har valgt at opdele de kliniske spørgsmål, så de følger opdelingen af patienter med høj- og lavvolumen mHSPC. For lavvolumen mHSPC opstiller fagudvalget to spørgsmål, så det er muligt at vurdere værdien af apalutamid i tillæg til lokal stråleterapi samt apalutamid som alternativ til lokal stråleterapi. Nuværende behandling og foreslået ny behandling med apalutamid er illustreret i Figur 1.



**Figur 1. Oversigt over nuværende behandling og foreslået ny behandling for patienter med mHSPC. Højvolumensygdom er defineret ved visceral metastasering og/eller udbredt knoglemetastasering defineret som 4 eller flere knoglemetastaser, hvoraf mindst 1 ligger uden for bækkenet/rygsøjlen. Lavvolumensygdom er alle patienter, som ikke indgår i gruppen af højvolumensygdom. ADT = androgen deprivationsterapi.**

## 3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinerådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinerådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har apalutamid sammenlignet med docetaxel i kombination med ADT for patienter med højvolumen metastatisk hormonfølsom prostatakræft (mHSPC)?

#### *Population*

Patienter med højvolumen mHSPC.

#### *Intervention*

240 mg apalutamid dagligt i kombination med ADT.





*Komparator*

75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel hver 3. uge i op til 6 serier i kombination med ADT.

*Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

### 3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har apalutamid i kombination med ADT sammenlignet med lokal strålebehandling i kombination med ADT for patienter med lavvolumen metastatisk hormonfølsom prostatakkræft (mHSPC)?

*Population*

Patienter med lavvolumen mHSPC.

*Intervention*

240 mg apalutamid dagligt i kombination med ADT.

*Komparator*

Lokal strålebehandling (60 Gy over 20 fraktioner på 4 uger eller tilsvarende) i kombination med ADT.

*Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

### 3.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvilken værdi har apalutamid i kombination med lokal strålebehandling og ADT sammenlignet med lokal strålebehandling i kombination med ADT for patienter med lavvolumen metastatisk hormonfølsom prostatakkræft (mHSPC)?

*Population*

Patienter med lavvolumen mHSPC.

*Intervention*

240 mg apalutamid dagligt i kombination med lokal strålebehandling (60 Gy over 20 fraktioner på 4 uger eller tilsvarende) og ADT.

*Komparator*

Lokal strålebehandling (60 Gy over 20 fraktioner på 4 uger eller tilsvarende) i kombination med ADT.

*Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.



### 3.4 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hver effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinrådet for valget af effektmål og MKRF.

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål**

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse -højvolumen	Kritisk	Dødelighed	Median OS i antal måneder	4 måneder
			OS-rate ved 2 år	10 %-point
Samlet overlevelse -lavvolumen	Kritisk	Dødelighed	Median OS i antal måneder	5 måneder
			OS-rate ved 3 år	10 %-point
Uønskede hændelser / bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med grad 5 bivirkninger	2 %-point
	Vigtigt		Andel af patienter med grad 3-4 uønskede hændelser	10 %-point
			Deskriptiv gennemgang	-
Progressionsfri overlevelse -højvolumen	Vigtigt	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	5 måneder
			PFS-rate ved 1 år	8 %-point
Progressionsfri overlevelse -lavvolumen	Vigtigt	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	5 måneder
			PFS-rate ved 2 år	8 %-point
Livskvalitet	Vigtigt	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter, som oplever en $\geq 10$ points reduktion fra baseline 3, 6, 12 & 24 måneder efter behandling.	10 %-point

\* For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

\*\* Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

\*\*\* PFS-rate ved 1 år for højvolumen mHSPC-patienter og PFS-rate ved 2 år for lavvolumen mHSPC-patienter.



### 3.4.1 Kritiske effektmål

#### *Samlet overlevelse*

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. OS defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til død uanset årsag. For OS anvendes median OS og OS-rate til at vurdere den absolutte effekt. Fagudvalget betragter OS som et kritisk effektmål, da mHSPC er en dødelig sygdom.

For højvolumen mHSPC anslår fagudvalget, at medianoverlevelsen ved eksisterende behandling er ca. 4 år, og at 2-års OS-raten er ca. 70 % [9]. For lavvolumen mHSPC anslår fagudvalget, at median OS er > 5 år ved eksisterende behandling og 3-års OS-raten er ca. 80 % [5]. På den baggrund vurderer fagudvalget, at en forskel i median OS på henholdsvis 4 måneder for højvolumen mHSPC og 5 måneder for lavvolumen mHSPC er klinisk relevant. Derudover vurderer fagudvalget, at en forskel på 10 %-point i andelen af patienter, der er i live efter 2 på for højvolumen mHSPC og 3 år lavvolumen mHSPC, er klinisk relevant.

#### *Bivirkninger grad 5*

Fagudvalget vurderer, at grad 5 bivirkninger er et kritisk effektmål, idet det inkluderer død som følge af behandlingen.

Fagudvalget ønsker en opgørelse over andelen af patienter, der får grad 5 bivirkninger samt en kort beskrivelse af disse og en angivelse af, hvornår i behandlingsforløbet bivirkningen er opstået. Den mindste klinisk relevante forskel er sat til 2 %-point for patienter med høj- og lavvolumen mHSPC.

### 3.4.2 Vigtige effektmål

#### *Progressionsfri overlevelse*

Progressionsfri overlevelse (PFS) defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til første dokumentation af progression i henhold til *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)-kriterierne [10] eller progression i knogler iht. kriterier fra *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3* eller progression til død.

PFS anvendes som mål for sygdomsbyrde og sygdomskontrol i vurderingen af apalutamid til mHSPC. Fagudvalget vurderer, at det er et mål i sig selv at forsinke progressionen, fordi det forlænger perioden, før patienterne bliver kastrationsresistente og dermed udskyder senere bivirkningstunge behandlinger. Dette betyder, at patienterne har længere tid med færre symptomer. Fagudvalget vurderer derfor, at PFS er et vigtigt effektmål.

Fagudvalget vurderer, at patienter med højvolumen mHSPC har en median PFS omkring 18 måneder og en PFS-rate på omkring 60 % ved 1 år ved nuværende behandling. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i PFS-rate på 8 %-point ved 1 år og en forskel i median PFS på 5 måneder mellem intervention og komparator er klinisk relevant for gruppen af patienter med højvolumen mHSPC.



For patienter med lavvolumen mHSPC er median PFS ca. 30 måneder og PFS-raten ca. 65 %. På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at en forskel i median på 5 måneder og 8%-point i forhold til PFS-raten efter 2 år er klinisk relevant for både klinisk spørgsmål 2 og 3.

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

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

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

Fagudvalget ønsker derudover en deskriptiv gennemgang af hændelsestyperne for apalutamid med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne. Ansøger bedes indsende en opgørelse af bivirkningsprofilen for lægemidlet baseret på produktresuméet med et særligt fokus på træthed, faldtendens, hudbivirkninger, hypothyroidisme og kardielle bivirkninger.

#### *Livskvalitet*

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

Fagudvalget ønsker livskvalitet målt ved FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*), som er et valideret spørgeskema, der bruges i vurdering af den helbredsrelaterede livskvalitet hos mænd med prostatakræft [11]. En høj samlet score på en skala fra 0-156 point indikerer høj livskvalitet. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som forskellen i andelen af patienter, som oplever  $\geq 10$  points reduktion fra baseline baseret på Basch et al. 2013 [12]. Fagudvalget ønsker, at data for livskvalitet opgøres efter 3, 6, 12 og 24 måneder og den mindste klinisk relevante forskel er sat til 10 %-point for både højvolumen og lavvolumen mHSPC.

## 4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG)



indgå i vurderingen. Anvendelse af upublicerede data sker ift. Medicinrådets princippapir<sup>2</sup>. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Ansøger har i den foreløbige ansøgning orienteret Medicinrådet om, at der ikke findes fuldtekstsartikler, der indeholder en direkte sammenligning mellem apalutamid i kombination med ADT og henholdsvis docetaxel i kombination med ADT (klinisk spørgsmål 1) og lokal stråleterapi i kombination med ADT (klinisk spørgsmål 2 & 3). Derfor skal ansøger søge efter artikler til en indirekte sammenligning. Søgestrengen fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

#### **Kriterier for litteratursøgning**

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, fx i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

#### **Kriterier for udvælgelse af litteratur**

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Ansøger skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

## **5. Den endelige ansøgning**

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

#### **Studier og resultater**

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.

<sup>2</sup> For yderligere detaljer se Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data



- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

### Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

### Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i



Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).

- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

#### **Narrative analyser**

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

#### **Særlige forhold i denne protokol**

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

#### **Sundhedsøkonomiske analyser**

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.



- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingsslængde eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

## 6. Evidensens kvalitet

Medicinerådet anvender GRADE (*Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation*) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinerådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

## 7. Andre overvejelser

Medicinerådet ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

## 8. Relation til behandlingsvejledning

Medicinerådet vil i forbindelse med vurderingen af apalutamid tage stilling til, hvor lægemidlet foreløbigt kan placeres i tillægget til RADS' behandlingsvejledning for metastatisk kastrationsresistent prostatakræft omhandlende tidlig kemoterapi til patienter som påbegynder kastrationsbehandling for metastaserende prostatacancer.





## 9. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark - Cancerregisteret 2017. 2018.
2. DUCG - Dansk Urologisk Cancer Gruppe. DaProCa Årsrapport 2018. 2019.
3. Sundhedsdatastyrelsen. Kræftoverlevelse i Danmark - Cancerregisteret 2002-2016. 2018.
4. RADS. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2015;
5. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10162).
6. European Medicines Agency E. Apalutamide - Annex I Summary of Product Characteristics. 2019.
7. DUCG - Dansk Urologisk Cancer Gruppe DaProCa (Prostatacancer). Kliniske retningslinjer 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://ducg.dk/daproca-prostatacancer/>
8. DaProCA. Kliniske retningslinjer for behandling af nydiagnosticeret metastatisk hormon sensitiv prostatacancer. 2021;
9. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- And high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: Long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol*. 2019;30(12).
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
11. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta K. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Adult Urol*. 1997;4295(97).
12. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: Patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1193–9.



# 10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

## Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Joen Svejstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Edo Koco <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Jimmi Søndergaard <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Michael Borre <i>Lærestolsprofessor og overlæge</i>	Region Midtjylland
Simon Buus <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Mads Hvid Aaberg Poulsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Redas Trepikas <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lisa Lindeborg <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Rasmus Bisbjerg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Leif Otterstrøm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Ole Jensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



### Sammensætning af fagudvalg

Stine Trolle Poulsen  
*Farmaceut*

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Jesper Hallas  
*Professor, overlæge*

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Marie Thue Pank  
*Afdelingslæge*

Dansk Urologisk Selskab

---

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

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



# 11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	3. juni 2021	Godkendt af Medicinrådet



# 12. Bilag

## Bilag 1: Søgestreng

### Klinisk spørgsmål 1-3

Søgestreng til PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>

#	Søgestreng	Kommentar
1	prostate[ti] AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti])	
2	Prostatic Neoplasms/drug therapy[majr:noexp] OR Prostatic Neoplasms/radiotherapy[majr]	
3	metasta*[ti] OR oligometasta*[ti] OR Neoplasm Metastasis[mh]	
4	(#1 OR #2) AND #3	
5	hormone-naive[tiab] OR hormone-sensitive[tiab] OR hormone-dependent[tiab] OR castration-sensitive[tiab]	
6	ADT[tiab] OR androgen-deprivation therapy[tiab]	Population
7	(gonadotropin-releasing-hormone[tiab] OR GnRH[tiab] OR luteinising hormone-releasing hormone[tiab] OR luteinizing hormone-releasing hormone[tiab] OR LHRH[tiab]) AND (agonist*[tiab] OR analog*[tiab])	
8	#4 AND (#5 OR #6 OR #7)	
9	Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant[mh] OR castration resistant[ti] OR castrationresistant[ti] OR hormone-refractory[ti] OR hormone-resistant[ti] OR androgen-independent[ti]	
10	#8 NOT #9	
11	apalutamide[nm] OR apalutamide[tiab] OR Erleada*[tiab]	
12	Docetaxel[mh] OR docetaxel[tiab] OR Taxotere*[tiab]	
13	Radiotherapy[mh] OR Prostatic Neoplasms/radiotherapy[majr] OR radiotherap*[ti] OR radiation[ti]	Intervention og komparatorer
14	("2010/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	
15	#13 AND #14	
16	#11 OR #12 OR #15	



17	#10 AND #16	
18	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR case report[ti]	Eksklusjons-kriterier
19	#17 NOT #18	
20	english[la] AND hasabstract	Afgræsning til referencer på engelsk der har abstract
21	#19 AND #20	Endelig søgning

### Klinisk spørgsmål 1-3

Søgestreng til CENTRAL: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#	Søgestreng	Kommentar
#1	(prostate near/2 (cancer or carcinoma or adenocarcinoma)):ti	
#2	(metasta* or oligometasta*):ti,kw	
#3	((hormone or castration) next (sensitive or dependent or naive)):ti,ab,kw	
#4	(ADT or androgen next deprivation next therapy):ti,ab,kw	
#5	("gonadotropin releasing hormone" or GnRH or "luteinising hormone releasing hormone" or "luteinizing hormone releasing hormone" or LHRH) near/2 (agonist* or analog*):ti,ab	Population
#6	gonadorelin agonist:kw	
#7	#1 and #2 and (#3 or #4 or #5 or #6)	
#8	(castration next resistant or castrationresistant or (hormone next (refractory or resistant)) or androgen next independent):ti	
#9	castration resistant prostate cancer:kw	
#10	#7 not (#8 or #9)	
#11	(apalutamide or Erleada*):ti,ab,kw	Intervention og komparator
#12	(docetaxel or Taxotere*):ti,ab,kw	



#13 (radiotherap\* or radiation):ti,ab,kw

---

#14 #11 or #12 or #13

---

#15 #10 and #14

---

#16 ("conference abstract" or review):ti,pt

---

#17 (clinicaltrials.gov or trialsearch):so

---

#18 (meeting or conference or proceedings):so

---

Eksklusions-kriterier

#19 nct\*:au

---

#20 #16 or #17 or #18 or #19

---

#21 #15 not #20

---

#22 #21 not pubmed:an

---

Endelig søgning med  
eksklusion af referencer,  
der kommer fra Pubmed.  
Afgrænses til Trials.