

# Medicinrådets anbefaling vedrørende apalutamid til behandling af metastatisk hormonfølsom kræft i blærehalskirtlen

# Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 28. september 2022

**Dokumentnummer** 152752

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Apalutamid (Erleada)

**Indikation** Metastatisk hormonfølsom prostatakraft

**Lægemiddelfirma** Janssen-Cilag A/S

**ATC-kode** L02BB05

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 24. august 2021

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 18. maj 2022

**Medicinerådet har anmodet ansøger om supplerende information** 5. juli 2022

**Supplerende information fra ansøger modtaget** 10. august 2022

**Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden** 19. august 2022

**Rådets anbefaling** 28. september 2022

**Sagsbehandlingstid** 14 uger og 3 dage (101 dage)

Der har været clock-stop i perioden 9. juli til 10. august 2022.

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende kræft i blærehalskirtlen



# Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** apalutamid i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT) til patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft (mHSPC).

Medicinerådet finder det ikke dokumenteret, at apalutamid i kombination med ADT kan forlænge overlevelsen sammenlignet med den behandling, patienterne får i dag (docetaxel i kombination med ADT til patienter med højvolumen mHSPC og lokal strålebehandling i kombination med ADT til patienter med lavvolumen mHSPC).

Data er dog meget usikre, fordi apalutamid i kombination med ADT ikke er sammenlignet direkte med nuværende standardbehandling. Herudover er særligt patienter med lavvolumen mHSPC fulgt i kort tid i forhold til deres prognose.

Behandling med apalutamid medfører færre bivirkninger end docetaxel. Der er få bivirkninger ved behandling med både apalutamid og lokal strålebehandling.

Omkostningerne forbundet med behandling med apalutamid i kombination med ADT er højere end for nuværende standardbehandlinger. Medicinerådet vurderer således samlet set, at omkostningerne ikke er rimelige set i forhold til den usikre effekt.

Medicinerådet er i gang med at udarbejde behandlingsvejledninger for patienter med prostatakræft, hvor relevante behandlinger for mHSPC vil indgå.



# Opsummering

## **Om Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet har vurderet apalutamid til behandling af patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakraft.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Janssen-Cilag A/S.

## **Metastatisk hormonfølsom prostatakraft (mHSPC)**

Medicinrådet vurderer, at ca. 500 patienter årligt bliver diagnosticeret med mHSPC. mHSPC opdeles i høj- og lavvolumen sygdom, hvor ca. 300 forventes at være patienter med højvolumen mHSPC.

Medicinrådet estimerer, at median overlevelse ved nuværende behandling er ca. 4 år for patienter med højvolumen mHSPC og > 5 år for patienter med lavvolumen mHSPC.

## **Apalutamid**

Apalutamid er et såkaldt antiandrogen, som hæmmer signalering fra androgenreceptorer og derved blokerer aktiviteten af androgener. Apalutamid gives i kombination med kastrationsbehandling, kaldet androgen deprivationsbehandling (ADT).

## **Nuværende behandling i Danmark**

Alle patienterne med mHSPC behandles i dag med ADT, som gives livslangt. Derudover behandles patienter med højvolumen mHSPC med docetaxel (gives intravenøst 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 6 serier), mens patienter med lavvolumen mHSPC bliver tilbudt lokal strålebehandling af prostata (60 Gy over 20 fraktioner på 4 uger).

## **Effekt og sikkerhed**

Vurderingen af apalutamid bygger på en netværksmetaanalyse (NMA) opdelt i to analyser af hhv. høj- og lavvolumen patienter. Relevant komparator er docetaxel for patienter med højvolumen mHSPC og strålebehandling for patienter med lavvolumen mHSPC. Alle behandlinger gives i kombination med ADT.

NMA'en bygger på 5 kliniske studier: TITAN, CHAARTED, GETUG-AFU 15, STAMPEDE (arm A og arm H) og HORRAD. OS er opgjort i alle 5 studier.

For højvolumen mHSPC viser resultaterne en HR på 0,95 (95 % CI: 0,72; 1,26) for OS og 0,81 (95 % CI: 0,608; 1,10) for PFS, når apalutamid sammenlignes med docetaxel. Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke er dokumenteret forskel i effekten på OS og PFS for apalutamid over for docetaxel.

For lavvolumen mHSPC viser resultaterne en HR på 0,77 (95 % CI: 0,47; 1,25) for OS og 0,46 (95 % CI: 0,27; 0,78) for PFS, når apalutamid sammenlignes med strålebehandling. Samlet set vurderer Medicinrådet, at apalutamid kan have en positiv effekt på OS og PFS



sammenlignet med strålebehandling. Resultaterne fra NMA'en er dog behæftet med stor usikkerhed, særligt i forhold til forskelle i studiedesign, umodne data og uvished om, hvor sammenlignelige populationerne er, når de opdeles i forhold til sygdomsvolumen. Disse usikkerheder medfører, at validiteten af resultaterne fra NMA'en er tvivlsomme.

Hvad angår sikkerhedsprofilen, er vurderingen baseret på en deskriptiv sammenligning mellem apalutamid og hhv. docetaxel og strålebehandling. Bivirkningsprofilen ved behandlingerne er forskellig, hvilket er forventeligt, da de har forskellige virkningsmekanismer. Medicinrådet vurderer, at bivirkningerne generelt er velkendte for alle tre behandlinger, men at behandling med apalutamid på udvalgte kliniske parametre (særligt febril neutropeni og kronisk neuropati) vil være bedre tolereret end behandling med docetaxel. Frekvensen af betydelige bivirkninger ved behandling med apalutamid og lokal strålebehandling vurderes generelt at være lav og i øvrigt sammenlignelig med placebogruerne i de respektive studier.

### **Omkostningseffektivitet**

Den ansøgende virksomhed har indsendt en *cost-utility*-analyse baseret på en *partitioned survival*-model til at estimere omkostningseffektiviteten af apalutamid sammenlignet med docetaxel + ADT og strålebehandling + ADT for patienter med hhv. høj- og lavvolumen mHSPC. Ansøgers model består af tre stadier: progressionsfri sygdom, progredieret sygdom og død.

Analysen tager udgangspunkt i effektdata for progressionsfri og samlet overlevelse fra TITAN-studiet for apalutamid, mens resultater fra NMA'en, danner grundlag for effektmålene OS og PFS for docetaxel + ADT og strålebehandling + ADT.

Til at modellere helbredsrelateret livskvalitet benyttes rapporterede EQ-5D-5L-data fra TITAN-studiet vægtet med danske præferencevægte i modellens stadier; progressionsfri sygdom og progredieret sygdom. Da det ikke er muligt at sammenligne helbredsrelateret livskvalitet mellem apalutamid + ADT, docetaxel + ADT og strålebehandling + ADT, antages det, at der inden for samme stadie er ens livskvalitet uanset behandling.

Medicinrådet har vurderet den indsendte analyse og antagelserne for denne. På baggrund af Medicinrådets gennemgang er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler det mest sandsynlige behandlingsforløb i dansk klinisk praksis. Det er dog vigtigt at pointere, at HR for OS og PFS udledt af NMA'en er meget usikre. Derudover har resultaterne fra NMA'en også størst betydning for analysens resultat, da QALY-gevinsten er genereret ved den forlængede progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse med apalutamid + ADT. Dette er estimeret på baggrund af NMA'en og antagelsen om en konstant effektforskel mellem intervention og komparator i hele modellens tidshorisont.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for patienter med højvolumen mHSPC viser, at behandling med apalutamid vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. patient, se Tabel 1. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger.



**Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse for patienter med højvolumen mHSPC, diskonterede tal**

	Apalutamid + ADT	Docetaxel + ADT	Forskel
Totale omkostninger	XXXX	XXXX	XXXX
Inkrementelle omkostninger		Beregnet med AIP: 532.000	
		Beregnet med SAIP: XXXX	

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for patienter med lavvolumen mHSPC viser, at behandling med apalutamid vil resultere i en effektgevinst på 0,7 vundne kvalitetsjusterede leveår (QALY) og inkrementelle omkostninger på ca. XXXXXXX DKK pr. patient. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. XXXXXXX DKK pr. vundet QALY, se Tabel 2. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger, mens QALY-gevinsten primært drives af patienternes forlængede tid i det progressionsfri stadie.

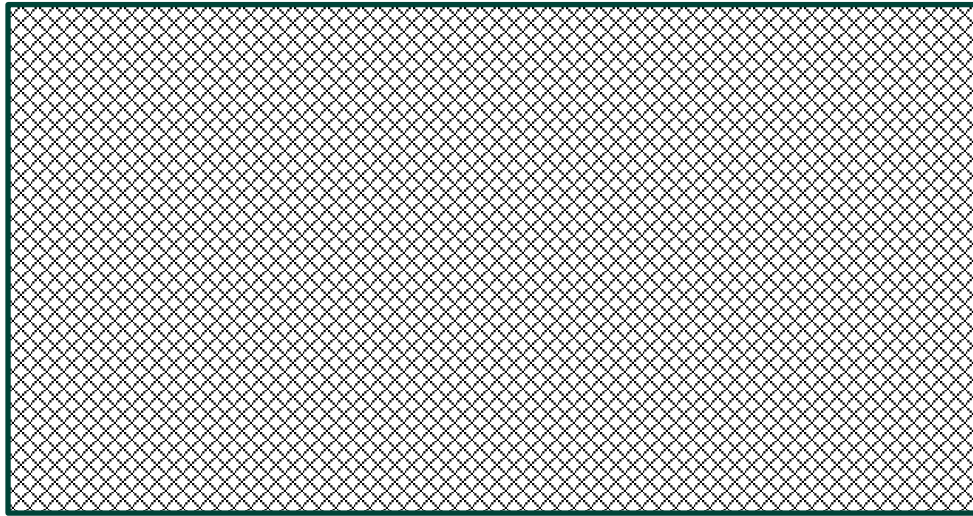
**Tabel 2. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse for patienter med lavvolumen mHSPC, diskonterede tal**

	Apalutamid + ADT	Strålebehandling + ADT	Forskel
Totale omkostninger	XXXX	XXXX	XXXX
Totale leveår	7,10	6,23	0,86
Totale QALY	6,03	5,30	0,73
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 808.012	
		Beregnet med SAIP: XXXX	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 950.630	
		Beregnet med SAIP: XXXX	

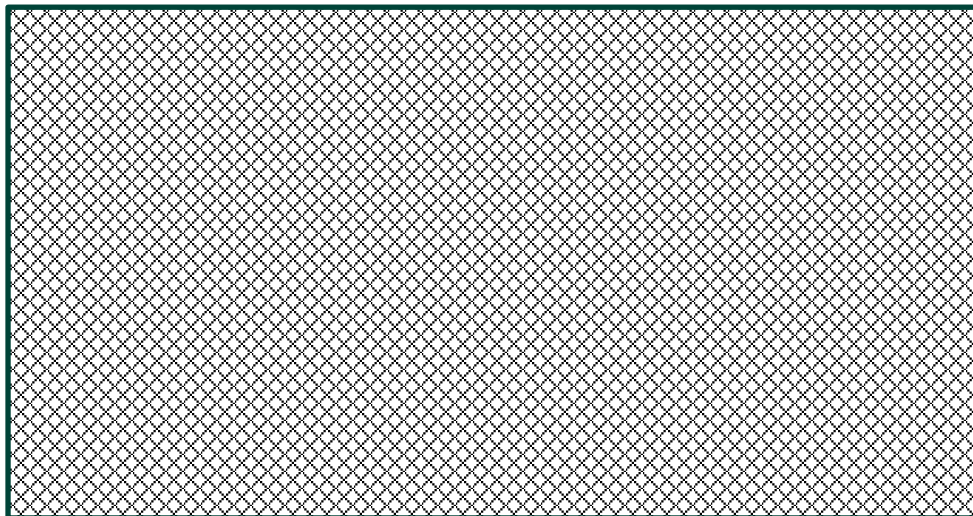
Resultaterne af de sundhedsøkonomiske analyser skal dog fortolkes med stor forsigtighed, da HR for OS og PFS udledt af NMA'en som tidligere beskrevet er meget usikre. Medicinrådet har udarbejdet probabilistiske følsomhedsanalyser, hvor kun HR for OS og PFS varierer inden for estimaternes 95 % konfidensinterval. Den probabilistiske følsomhedsanalyse adresserer altså ikke selve validiteten af NMA'en, mens blot usikkerheden ved at anvende HR'erne udledt af NMA'en. For både patienter med høj- og lavvolumen mHSPC bemærker Medicinrådet, at en del af ICER-estimerne befinder sig i området, hvor apalutamid + ADT både har lavere effekt og er omkostningsmæssigt dyrere end docetaxel + ADT og strålebehandling + ADT. For patienter med højvolumen mHSPC var andelen af simuleringer, der viste en bedre effekt med apalutamid + ADT sammenlignet med docetaxel + ADT, ca. XX % (Figur 1). For patienter med lavvolumen



mHSPC var andelen af simuleringer, der viste en bedre effekt med apalutamid + ADT sammenlignet med strålebehandling + ADT, ca. █ % (Figur 2).



**Figur 1. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. apalutamid + ADT for patienter med højvolumen mHSPC, hvor kun HR for OS og PFS varieres inden for estimatets 95 % konfidensinterval**



**Figur 2. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. apalutamid + ADT for patienter med lavvolumen mHSPC, hvor kun HR for OS og PFS varieres inden for estimatets 95 % konfidensinterval**

#### **Budgetkonsekvenser**

For patienter med højvolumen mHSPC vurderer Medicinrådet, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af apalutamid + ADT som mulig standardbehandling vil være ca. ████████ DKK i år 5 sammenlignet med docetaxel + ADT. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 137,5 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et stigende patientoptag fra 240 patienter i år 1 til på 285 patienter om året fra år 2.

For patienter med lavvolumen mHSPC vurderer Medicinrådet, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af apalutamid + ADT som mulig standardbehandling vil være ca. ████████ DKK i år 5 sammenlignet med strålebehandling + ADT. Når analysen



er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 109,0 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 160 patienter om året fra år 1.





# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund .....</b>	<b>11</b>
1.1	Om vurderingen .....	11
1.2	Metastatisk hormonfølsom prostatakkræft .....	11
1.3	Apalutamid.....	12
1.4	Nuværende behandling .....	12
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed .....</b>	<b>14</b>
2.1	Litteratursøgning.....	14
2.2	Kliniske studier.....	15
2.2.1	TITAN.....	16
2.2.2	GETUG-AFU 15 .....	16
2.2.3	CHAARTED.....	16
2.2.4	STAMPEDE-CA og STAMPEDE-HA .....	17
2.2.5	HORRAD .....	17
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	18
2.3.1	Population.....	19
2.3.2	Intervention .....	22
2.3.3	Komparator .....	22
2.3.4	Effektmål .....	22
2.3.5	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	23
2.3.6	Oversigt over effektestimater .....	24
2.3.7	Samlet overlevelse .....	24
2.3.8	PFS.....	30
2.3.9	Livskvalitet .....	37
2.4	Sammenligning af sikkerhed .....	39
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	40
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse .....</b>	<b>42</b>
3.1	Analyseperspektiv .....	42
3.2	Model.....	42
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	45
3.4	Omkostninger .....	47
3.4.1	Lægemedielomkostninger .....	47
3.4.2	Hospitalsomkostninger .....	48
3.4.3	Bivirkningsomkostninger .....	52
3.4.4	Efterfølgende behandlinger .....	53
3.4.5	Patientomkostninger .....	57
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	58
3.6	Resultater.....	58
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	58



3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	60
3.6.2.1	Probabilistisk følsomhedsanalyse .....	62
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>65</b>
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	65
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....	67
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>68</b>
<b>6.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>69</b>
<b>7.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg.....</b>	<b>70</b>
<b>8.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>71</b>
<b>9.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>72</b>
9.1	Oversigt over parametre inkluderet i probabilistisk sensitivitetsanalyse.....	72

### Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk).

Se fagudvalgets sammensætning på side 70.



# Begreber og forkortelser

<b>ADT:</b>	Androgen deprivationsbehandling
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>mHSPC:</b>	Metastatisk hormonfølsom prostatakraft
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>OS:</b>	Samlet overlevelse ( <i>Overall survival</i> )
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PFS:</b>	Progressionsfri overlevelse
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>PSA:</b>	Prostata Specifikt Antigen
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>TOT:</b>	<i>Time on treatment</i>



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet apalutamid til behandling af patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft (mHSPC).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Janssen-Cilag A/S.

Janssen-Cilag fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 21. januar 2020.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

## 1.2 Metastatisk hormonfølsom prostatakræft

Prostatakræft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Sygdommen manifesterer sig især efter 60-årsalderen [1]. I 2019 og 2020 blev der i Danmark registreret hhv. 4.425 og 4.263 nye sygdomstilfælde [2]. Ved udgangen af 2019 var antallet af mænd, der lever med en prostatakræftdiagnose, 45.610 [1].

På diagnosetidspunktet inddeles patienterne i tre kategorier: lokaliseret, lokalavanceret og metastaserende sygdom. I nuværende praksis skelnes på diagnosetidspunktet yderligere mellem høj- og lavvolumen metastaserende prostatakræft. 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 hormonfølsom prostatakræft omfatter patienter, som enten endnu ikke har modtaget kastrationsbehandling (kaldet androgen deprivationsbehandling = ADT), eller som fortsat responderer på behandling med ADT. Hormonfølsom prostatakræft kan over tid udvikle sig til kastrationsresistent prostatakræft (CRPC), defineret ved serum testosteron i kastrationsniveau<sup>1</sup> og progression vurderet klinisk, biokemisk eller radiologisk [3].

Patienter uden metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet kan have modtaget primær lokalbehandling – typisk operation eller ekstern strålebehandling. 10-15 % af patienterne med prostatakræft debuterer dog med metastatisk sygdom, såkaldt nydiagnosticeret metastatisk hormonfølsom prostatakræft (mHSPC). De fleste patienter med mHSPC har få metastaser, er asymptomatiske og har forholdsvis uforandret livskvalitet. Patienter med udbredte metastaser vil typisk have symptomer og nedsat livskvalitet.

---

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



Medicinerådet vurderer, at ca. 500 patienter årligt bliver diagnosticeret med mHSPC, hvoraf 300 forventes at være patienter med højvolumen mHSPC.

Medicinerådet estimerer, at median radiografisk progressionsfri overlevelse blandt patienter med mHSPC er hhv. ca. 18 måneder for højvolumen og ca. 30 måneder for lavvolumen ved nuværende standardbehandling. Medicinerådet estimerer, at medianoverlevelsen ved nuværende behandling er ca. 4 år for patienter med højvolumen mHSPC og > 5 år for patienter med lavvolumen mHSPC.

### 1.3 Apalutamid

Apalutamid hører under kategorien af 2. generations androgenreceptorhæmmere sammen med abirateron, enzalutamid og darolutamid. 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.

Apalutamid er godkendt af EMA som førstelinjebehandling i kombination med ADT til voksne patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakkræft. Produktresuméet anbefaler, at apalutamid gives som 60 mg tabletter i én daglig dosis à 240 mg (4 tabletter). Behandling med apalutamid i kombination med ADT fortsættes indtil sygdomsprogression.

Apalutamid er i forvejen godkendt af EMA som førstelinjebehandling i kombination med ADT til voksne patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft (nmCRPC). Medicinerådet har anbefalet denne behandling som standardbehandling til nmCRPC ([Medicinerådets anbefaling vedr. apalutamid til nmCRPC](#)). Der er ikke overlap mellem patienter med nmCRPC og mHSPC.

Hvis apalutamid anbefales, vil det få betydning for valg af behandling i senere behandlingslinjer, da Medicinerådet forudsætter, at lægemidler med samme virkningsmekanisme ikke anvendes sekventielt (apalutamid og enzalutamid). Abirateron kan i udvalgte tilfælde gives i senere behandlingslinjer efter behandling med apalutamid (se Tabel 27 og Tabel 28).

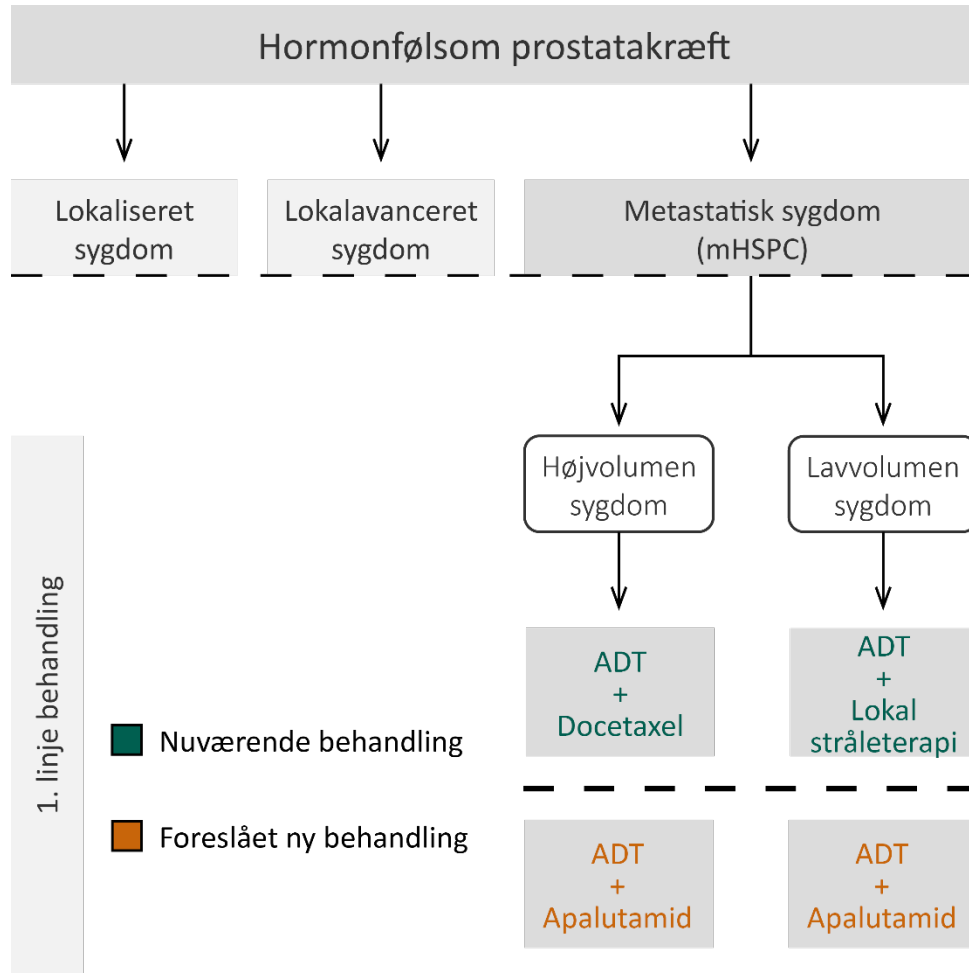
### 1.4 Nuværende behandling

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 [4]. Behandling med ADT er livslang.

Patienter med højvolumen mHSPC tilbydes kombinationsbehandling med docetaxel i kombination med ADT. Docetaxel gives intravenøst i en dosis på 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 6 serier. En lille gruppe patienter, der vurderes ikke at kunne tåle docetaxel, tilbydes abirateron i stedet ([Medicinerådets anbefaling vedrørende abirateron acetat til nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakkræft](#)).



Patienter med lavvolumen mHSPC bliver tilbudt lokal strålebehandling mod prostata i kombination med ADT. Strålebehandlingen gives over 4 uger, typisk 60 Gy over 20 fraktioner [5].



Figur 3. Nuværende dansk klinisk praksis og foreslået ny behandling for patienter med mHSPC



## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning af flere omgange, hvor den seneste opdatering blev foretaget den 17. juni 2021. Litteratursøgningen havde til formål at identificere relevante studier til at vurdere effekt og sikkerhed af apalutamid sammenlignet med docetaxel og strålebehandling til behandling af hhv. lavvolumen og højevolumen mHSPC. Relevant for vurderingen af apalutamid i kombination med ADT var 5 forskellige studier, hvor ét af studierne både indeholder docetaxel og strålebehandling. Interventionen var i 4 af studierne docetaxel i kombination med ADT og i 2 af studierne strålebehandling i kombination med ADT. Der blev ikke fundet studier med direkte sammenligninger mellem lægemidlerne.

Medicinerådet accepterer litteratursøgningen.



## 2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

**Tabel 3. Oversigt over identificerede kliniske studier**

Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
TITAN	Patienter med mHSPC	Apalutamid (240 mg/dag) + ADT	Placebo + ADT	OS, rPFS, TTPSA, sikkerhed	OS, rPFS
CHAARTED	Patienter med mHSPC	Docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uge i 6 serier) + ADT	ADT alene	OS	OS
GETUG-AFU 15	Patienter med mHSPC	Docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uge op til 9 serier) + ADT	ADT alene	OS, rPFS, tid til efterfølgende behandlingslinje	OS, rPFS
HORRAD	Nydiagnosticeret mHSPC (knoglemetastaser)	Strålebehandling (70 Gy over 35 fraktioner på 7 uger) + ADT	Placebo + ADT	OS, TTPSA	OS
STAMPEDE-HA	Nydiagnosticeret mHSPC	Strålebehandling (36 Gy over 6 fraktioner på 4 uger eller 55 Gy over 20 fraktioner på 4 uger) + ADT	ADT alene	OS, PFS	OS, PFS
STAMPEDE-CA	Nydiagnosticeret mHSPC	Docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uge i 6 serier) + Prednisolon (10 mg/dag) + ADT	ADT alene	OS, PFS	OS, PFS

TTPSA: Tid til PSA-progression, DOC: docetaxel.





### 2.2.1 TITAN

TITAN er et randomiseret kontrolleret fase 3-studie, hvor effekten af apalutamid i kombination med ADT sammenlignes med ADT alene blandt patienter med mHSPC. Patienterne blev randomiseret til behandling med apalutamid (240 mg/dag) + ADT eller placebo + ADT. Det var et krav, at alle patienterne skulle have mindst én knoglemetastase. Patienterne blev ekskluderet, hvis metastaserne var begrænset til enten lymfeknuder og/eller øvrige organer (fx lever eller lunge). Ca. 11 % af patienterne havde tidligere fået behandling med docetaxel (op til 6 serier, sidste dosis  $\leq$  2 måneder før randomiseringen og havde fortsat respons før randomiseringen). I studiet deltog 1.052 patienter med metastatisk hormonfølsom prostatakræft, hvoraf 660 (62,7 %) havde højvolumen sygdom, og 392 (37,3 %) havde lavvolumen sygdom. Median alder var 68 år (43-94 år). Kun patienter med performance status 0-1 var inkluderet i studiet.

Primært endemål var rPFS (radiografisk progressionsfri overlevelse), og sekundære endemål var OS, tid til PSA progression (TTPSA) og sikkerhedsdata.

Median follow-up var 22,7 måneder for første interimanalyse (IA1), som er anvendt til opgørelse af rPFS. Herefter havde patienter randomiseret til placebo + ADT mulighed for at krydse over til behandling med apalutamid + ADT. Efterfølgende follow-up var 44 måneder, hvor data vedrørende samlet overlevelse, TTPSA og sikkerhedsdata blev opgjort.

### 2.2.2 GETUG-AFU 15

GETUG-AFU 15 er et open-label, randomiseret og kontrolleret studie, hvor effekten af docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge op til 9 serier) i kombination med ADT sammenlignes med ADT alene blandt patienter med mHSPC.

I alt blev 385 patienter med mHSPC randomiseret til enten docetaxel + ADT eller ADT alene i forholdet 1:1. Andelen af patienter med højvolumen sygdom var 52 %. Median alder var 64 år (57-70 år). Patienter med performance status 0-2 var inkluderet i studiet.

Endemål var OS, rPFS og tid til efterfølgende behandlingslinje for prostatakræft.

Median opfølgningstid var 83,9 måneder.

### 2.2.3 CHARTED

CHARTED er et open-label, randomiseret studie, hvor effekten af docetaxel + ADT sammenlignes med ADT alene blandt patienter med mHSPC.

I alt blev 790 patienter med mHSPC randomiseret til enten docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge op til 6 serier) + ADT eller ADT alene. 65 % af patienterne var højvolumen mHSPC, og 35 % var lavvolumen-patienter. Median alder i studiet var 64 år (36-91 år), og 98 % af patienterne havde performance status 0-1.

Primære endemål i CHARTED var OS.

Median opfølgningstid var 28,9 måneder.



#### **2.2.4 STAMPEDE-CA og STAMPEDE-HA**

STAMPEDE er et multi-arm randomiseret studie med i alt 10 interventionsarme, som sammenlignes over for standardbehandlingen med ADT alene (arm A). Det er arm C (STAMPEDE-CA) og arm H (STAMPEDE-HA) over for arm A, som er relevante i denne vurdering.

I STAMPEDE-CA inkluderes både patienter med og uden metastatisk sygdom. Relevant for denne vurdering er populationen af patienter med metastatisk sygdom, som er beskrevet i artiklen af Clarke et al. I STAMPEDE-HA baserer populationen sig alene på patienter med nydiagnosticeret metastatisk sygdom. I begge arme kunne patienterne inkluderes uafhængigt af tumorbyrde, men med efterfølgende mulighed for at opdele dem i lav og høj metastatisk byrde (bruges som surrogat for lav- og højvolumen sygdom).

##### **STAMPEDE-HA**

I arm H gives lokal strålebehandling af prostata (36 Gy over 6 fraktioner over 6 uger eller 55 Gy over 20 fraktioner på 4 uger).

Der blev allokeret 1.032 nydiagnosticerede patienter med metastatisk prostatakræft til at modtage strålebehandling og 1.029 til at modtage standardbehandling med ADT alene. Primært endemål var samlet overlevelse. Derudover var metastatisk PFS blandt de sekundær endemål. Metastatisk PFS blev defineret som tid fra randomisering til ny metastase eller progression af eksisterende metastase eller død.

Median opfølgningstid var 37 måneder.

##### **STAMPEDE-CA**

I arm C gives docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 6 serier) sammen med prednisolon (10 mg/dag).

Der blev allokeret 592 til at modtage docetaxel i kombination med ADT og 1.184 til at modtage standardbehandling med ADT. Blandt patienter allokeret til docetaxel + ADT havde 362 metastatisk sygdom, mens dette var tilfældet for 724 af patienterne i kontrolgruppen. Blandt patienter med metastatisk sygdom havde 54 % højvolumen sygdom (høj metastatisk byrde).

I populationen af patienter med mHSPC omfattede endemålene samlet overlevelse og PFS som beskrevet i STAMPEDE-HA.

Median opfølgningstid var 78,2 måneder.

#### **2.2.5 HORRAD**

HORRAD er et randomiseret kontrolleret studie, som undersøger effekten af strålebehandling sammen med ADT over for ADT alene.

Inden for de første 3 måneder, efter at ADT startes, gives strålebehandling (70 Gy over 35 fraktioner på 7 uger) i kombination med ADT.



I studiet blev 216 patienter allokeret til at modtage strålebehandling i kombination med ADT, og 216 blev allokeret til at modtage ADT alene. I studiet var det et krav, at patienterne havde et PSA > 20 ng/ml og havde primære knoglemetastaser. Studiet indeholder ikke en opdeling af patienter i høj- og lavvolumen hormonfølsom prostatakræft.

Opfølgningstiden i studiet var 47 måneder.

## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

**Table 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse**

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med højvolumen mHSPC Patienter med lavvolumen mHSPC	Medicinrådet vurderer, at studiepopulationen vil være i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.	I den sundhedsøkonomiske analyse benyttes patientkarakteristika fra TITAN-studiet opdelt på høj- og lavvolumen patienter.
Intervention	Apalutamid (240 mg dagligt i kombination med ADT)	Medicinrådet vurderer, at dosering af apalutamid i TITAN vil svare til doseringen i dansk klinisk praksis.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis som i TITAN.
Komparator	For patienter med højvolumen mHSPC er komparator docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> ) i kombination med ADT. Antal serier varierer en smule mellem studierne. For patienter med lavvolumen mHSPC er komparator strålebehandling i kombination med ADT. Dosis varierer en smule mellem studierne.	Medicinrådet accepterer ansøgers valg af komparator.	Patienter med højvolumen mHSPC fra TITAN: 75 mg/m <sup>2</sup> docetaxel hver 3. uge i op til 6 serier i kombination med ADT. Patienter med lavvolumen mHSPC fra TITAN: lokal strålebehandling (60 Gy over 20 fraktioner på 4 uger) i kombination med ADT.
Effektmål	OS, rPFS OS, PFS Tid til PSA-progression Deskriptiv sammenligning for sikkerhed og livskvalitet	Medicinrådet inkluderer OS, og PFS som relevante effektmål i NMA'en. Deskriptiv gennemgang af effektmålene sikkerhed og livskvalitet accepteres.	I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderes OS og PFS.



### 2.3.1 Population

Populationen bygger på patienter med mHSPC med hhv. høj- og lavvolumen sygdom. Dog ikke for HORRAD, hvor populationen ikke kan opdeles i sygdomsvolumen. Baselinekarakteristika for de kliniske studiers ITT-population er beskrevet i Tabel 5. Ansøger har oplyst, at der ikke findes baselinekarakteristika opdelt på høj- og lavvolumen mHSPC for andre studier end TITAN. Data opdelt på høj- og lavvolumen sygdom fra TITAN fremgår af Tabel 6.

#### Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at populationerne i de fem studier overordnet set er sammenlignelige i forhold til ITT-populationerne (Tabel 5). Medicinerådet finder det dog problematisk, at populationerne ikke kan sammenlignes for høj- og lavvolumen sygdom hver for sig. Medicinerådet er opmærksomt på, at variationer i fordelingen af prognostiske faktorer, antallet af metastaser, efterfølgende (CRPC) behandlinger og evt. tidligere lokalbehandling vanskeliggør sammenligningen mellem studiepopulationerne. Medicinerådet bemærker, at flere af de inkluderede studier tidligere har været inkluderet i metaanalyser for patienter med mHSPC, hvor de har været vurderet at være tilstrækkeligt homogene [6].

TITAN vurderes ligeledes at være repræsentativ for patienterne med mHSPC og svarer overordnet set til de patienter, man ville behandle i dansk klinisk praksis. Dog bemærkes, at det var et inklusionskriterie i TITAN, at patienterne skulle have mindst én knoglemetastase, hvilket ikke er et krav i indikationen for apalutamid. Da hovedparten af patienter med mHSPC har knoglemetastaser, vurderes dette ikke at have væsentlig betydning.

På den baggrund accepterer Medicinerådet opdelingen af populationen i højvolumen og lavvolumen mHSPC.



Tabel 5. Baselinekarakteristika for inkluderende studier

	TITAN	CHAARTED	GETUG-AFU 15	HORRAD	STAMPEDE-CA	STAMPEDE-HA
<b>Intervention</b>	APA + ADT*	DOC + ADT	DOC + ADT	Strålebehandling + ADT	DOC + Prednisolon + ADT	Strålebehandling + ADT
<b>Komparator</b>	Placebo + ADT	ADT alene	ADT alene	ADT	ADT alene	ADT alene
<b>Nydiagnosticeret mHSPC<sup>1</sup></b>	81 %	75 %	71 %	100 %	95 %	100 %
<b>Højvolumen sygdom</b>	63 %	65 %	52 %	NR	54 %	56 %
<b>Median alder, år (rækkevidde)</b>	68 (43-94)	64 (36-91)	64 (57-70)	NR	65 (42-84)	65 (42-84)
<b>Gleason score mellem 8 og 10</b>	67 %	61 %	56 %	66 %	70 %	70 %
<b>Median opfølgningstid</b>	22,7 mdr. for rPFS og 44 mdr. for OS	28,9 mdr.	83,9 mdr.	47 mdr.	78,2 mdr.	37 mdr.

mHSPC: metastatisk hormonfølsom prostatakæft. OS: samlet overlevelse. rPFS: radiografisk progressionsfri overlevelse. DOC: docetaxel. ADT: kastrationsbehandling.

<sup>1</sup> Patienter med nydiagnosticeret mHSPC har ikke tidligere modtaget primær lokalbehandling.

\* Ca. 10 % af patienterne i TITAN havde modtaget tidligere docetaxel.



**Tabel 6. Baselinekarakteristika for høj- og lavvolumen mHSPC fra TITAN**

	Lavvolumen mHSPC (n = 392)		Højvolumen mHSPC (n = 660)	
	APA + ADT n (%)	ADT n (%)	APA + ADT n (%)	ADT n (%)
<b>Alder</b>				
Gennemsnitlig alder	69,1 (7,6)	68,6 (8,0)	68,8 (8,4)	67,5 (8,6)
>= 75 år	50 (25)	44 (22,9)	83 (25,5)	69 (20,6)
<b>Etnicitet</b>				
Asiatisk	43 (21,7)	39 (20,6)	76 (24,1)	73 (22,1)
Kaukasisk	139 (70,2)	130 (68,8)	215 (68,0)	235 (71,2)
Andet	16 (8,1)	20 (10,6)	25 (7,9)	22 (6,7)
<b>ECOG performance status</b>				
0	142 (71,0)	145 (75,5)	186 (57,2)	203 (60,6)
1	58 (29,0)	47 (24,5)	139 (42,8)	132 (39,4)
<b>Antal knoglemetastaser</b>				
<= 10	193 (96,5)	187 (97,4)	125 (38,5)	144 (43)
> 10	7 (3,5)	5 (2,6)	200 (61,5)	191 (57)
<b>Gleason score ved diagnose</b>				
<= 7	84 (42)	69 (35,9)	90 (27,7)	100 (29,9)
> 7	116 (58)	123 (64,1)	235 (72,3)	235 (70,1)

mHSPC: metastatisk hormonfølsom prostatakæft. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.



### 2.3.2 Intervention

Apalutamid er godkendt i dosis på 240 mg dagligt, som administreres oralt ved 4 tabletter. Behandlingen gives indtil sygdomsprogression. Apalutamid gives sammen med ADT-behandling.

#### Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet vurderer, at interventionen og den valgte dosering afspejler forventet dansk klinisk praksis, og accepterer derved interventionen.

### 2.3.3 Komparator

For patienter med højvolumen mHSPC er komparator docetaxel, som i studierne gives intravenøst i en dosis på 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel hver 3. uge i 6-9 serier. Docetaxel gives i kombination med ADT.

For patienter med lavvolumen mHSPC er komparator lokal strålebehandling, hvor der i de to inkluderede studier gives enten 70 Gy over 35 fraktioner på 7 uger (2 Gy/fraktion) (HORRAD) eller 36 Gy over 6 fraktioner på 6 uger (ugentlig behandling med 6 Gy)(STAMPEDE) eller 55 Gy over 20 fraktioner (2,75 Gy/fraktion) på 4 uger (STAMPEDE). Lokal strålebehandling gives i kombination med ADT.

#### Medicinerådets vurdering af komparator

For patienter med højvolumen mHSPC er nuværende dansk klinisk praksis docetaxel, hvor der gives 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 6 serier. Medicinerådet vurderer, at de små forskelle, der er mellem studierne i behandlingens længde (Tabel 5), ikke har væsentlig betydning for effektestimaterne, og Medicinerådet accepterer ansøgers håndtering af komparator i den kliniske og sundhedsøkonomiske del.

For patienter med lavvolumen mHSPC gives strålebehandlingen i dansk klinisk praksis som 3 Gy gange 20 fraktioner (STAMPEDE). Medicinerådet vurderer, at de små forskelle, der er mellem studierne i behandlingen, ikke har væsentlig betydning for effektestimaterne, og Medicinerådet accepterer ansøgers valg af komparator.

### 2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for effektmålene OS, rPFS og PFS opdelt på høj- og lavvolumen sygdom. Ansøger har indsendt en overordnet analyse af tid til PSA-progression baseret på data fra TITAN og HORRAD, men som ikke er opdelt på sygdomsvolumen.

OS defineres i alle studierne som tiden fra randomisering til død, uanset årsag.

Effektmålet progressionsfri overlevelse er medtaget, fordi det er relevant, om behandlingen kan forsinke progressionen og forlænge den tid, patienterne har med færre symptomer. I de identificerede studier er der forskellige mål for PFS. I TITAN og GETUG-AFU 15 er PFS målt som radiografisk PFS i henhold til enten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) eller Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2



criteria. Endelig defineres PFS for metastatisk sygdom i STAMPEDE som tiden fra randomisering til ny metastase eller progression af eksisterende metastase eller død.

#### **Medicinerådets vurdering af effektmål**

Medicinerådet vurderer, at effektmålene er relevante for vurderingen af apalutamid. Dog er analysen af tid til PSA-progression ikke medtaget, da den ikke er opgjort i forhold til sygdomsvolumen.

## Sammenligning af effekt

### **2.3.5 Analysemetode for sammenligning af effekt**

#### **Ansøgers valg af analysemetode**

Ansøger har udført en Bayesiansk netværksmetaanalyse (NMA), som danner grundlag for vurderingen af effektmålene OS, rPFS og PFS. Ansøger har udført en NMA for apalutamid + ADT over for relevante komparatorer for ITT-populationen samt for høj- og lavvolumen patienter.

Ansøger har valgt en *fixed-effect*-model, da der kun er få studier i hver sammenlignende analyse, men har også sendt resultaterne fra *random-effects*-analysen.

#### **Medicinerådets vurdering af analysemetode**

Medicinerådet vurderer, at NMA'en kan ligge til grund for vurderingen af apalutamid + ADT, men ser bort fra NMA'en, hvor der sammenlignes med ADT alene (placebo + ADT), da komparator ikke er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

Medicinerådet er kritisk i sin vurdering af resultaterne, da der er flere væsentlige metodiske udfordringer, som skaber usikkerhed om estimerne, herunder:

- at der ikke er informationer om baggrundskarakteristika opdelt på sygdomsvolumen for andre studier end TITAN. Dette vanskeliggør vurderingen af, om patienterne er sammenlignelige mellem studierne.
- at der er forskelle i inklusionskriterierne studierne imellem, hvilket gør, at populationerne varierer i fordelingen af prognostiske faktorer, antallet af metastaser, efterfølgende (CRPC) behandlinger og evt. tidligere lokalbehandling, og dermed vanskeliggør sammenligningen mellem studiepopulationerne.
- at NMA'en bygger på et begrænset antal studier med begrænset styrke.
- at der er problemer med antagelsen om *proportional hazards* i TITAN-studiet, særligt for opgørelsen af PFS for højvolumen mHSPC (se afsnit 2.3.8).
- at antagelsen om *proportional hazard* er ikke vurderet i de øvrige studier, som indgår i NMA'en.
- at der er forskelle i definitionen af PFS.
- at HORRAD ikke kan opdeles i høj- og lavvolumen mHSPC.
- at opfølgningstiden i TITAN på ca. 3,5 år er kort i forhold til patienternes prognose.





### 2.3.6 Oversigt over effektestimater

Tabel 7. Resultaterne for NMA

Studier i NMA		HR (95 % CI*)
<b>Højvolumen mHSPC (apalutamid + ADT over for docetaxel + ADT)</b>		
OS	TITAN vs. CHAARTED, GETUG-AFU 15, STAMPEDE-CA	0,95 (0,72; 1,26)
PFS	TITAN (rPFS) vs. GETUG-AFU 15 (rPFS), STAMPEDE-CA (PFS)	0,81 (0,60; 1,10)
<b>Lavvolumen mHSPC (apalutamid + ADT over for strålebehandling + ADT)</b>		
OS	TITAN vs. HORRAD, STAMPEDE-HA	0,77 (0,47; 1,25)
PFS	TITAN (rPFS), STAMPEDE (PFS)	0,46 (0,27; 0,78)

\*CI: credible intervals. NMA: netværksmetaanalyse. HR: hazard ratio. mHSPC: metastatisk hormonfølsom prostatakkræft. OS: samlet overlevelse. PFS: progressionsfri overlevelse. rPFS: radiografisk progressionsfri overlevelse.

### 2.3.7 Samlet overlevelse

#### Overkrydsning i TITAN

Ansøger oplyser også, at patienter randomiseret til placebo + ADT havde mulighed for at krydse over til behandling med apalutamid + ADT efter første interimanalyse (median opfølgningstid på 22,7 måneder). Resultaterne for OS efter 44 måneder med justering for overkrydsning viste en HR på 0,65 (95 % CI: 0,50; 0,85) for patienter med højvolumen mHSPC (uden overkrydsning HR på 0,70 (95 % CI: 0,56; 0,88)) og 0,48 (95 % CI: 0,29; 0,78) for patienter med lavvolumen mHSPC (uden overkrydsning HR på 0,52 (95 % CI: 0,35; 0,79)).

#### Højvolumen mHSPC

For effektmålet OS for patienter med højvolumen mHSPC sammenlignes effekten af apalutamid over for docetaxel. Der estimeres en HR på 0,95 (95 % CI: 0,72; 1,26), se Tabel 7.

I Tabel 8 ses resultaterne for OS i de individuelle studier. Hvor apalutamid + ADT viste en HR på 0,70 (95 % CI: 0,56; 0,88) over for ADT alene (TITAN), lå HR mellem 0,81 og 0,60 for docetaxel + ADT over for ADT (CHAARTED, GETUG-AFU 15 og STAMPEDE-CA). Komparatorarmene blandt patienter med højvolumen mHSPC viser ingen væsentlige forskelle.



### Lavvolumen mHSPC

For patienter med lavvolumen mHSPC sammenlignes OS for apalutamid over for strålebehandling, og resultaterne fra NMA'en viste en HR på 0,77 (95 % CI: 0,47; 1,25), se Tabel 7.

Resultaterne fra de individuelle studier viste en HR på 0,52 (95 % CI: 0,35; 0,79), når apalutamid + ADT sammenlignes med ADT alene (TITAN), mens sammenligningen mellem strålebehandling + ADT over for ADT alene viste en HR på 0,68 (95 % CI: 0,52; 0,90) i STAMPEDE-HA. I HORRAD var HR 0,90 (95 % CI: 0,70; 1,14), men med forbehold for, at der ikke opdeles på sygdomsvolumen, hvilket er problematisk, når strålebehandling ikke har effekt på højvolumen mHSPC (Tabel 8). Estimerne i komparatorarmene viser nogen variation i median OS. Dette understreger usikkerheden i datamaterialet.

**Tabel 8. Resultaterne for OS fra individuelle studier**

	Median opfølgningstid	Median OS	HR (95 % CI)
<b>Højvolumen mHSPC (intervention over for komparator)</b>			
TITAN	44 mdr.	APA + ADT: Ikke nået PL + ADT: 38,7 mdr. (52,2 mdr.*)	0,70 (0,56-0,88)
CHAARTED	28,9 mdr.	DOC + ADT: 49,2 mdr. ADT: 32,2 mdr.	0,60 (0,45-0,81)
GETUG-AFU 15	83,9 mdr.	DOC + ADT*: 58,9 mdr. PL + ADT*: 54,2 mdr.	0,78 (0,56-1,09)
STAMPEDE-CA	78,2 mdr.	DOC + ADT: 39,9 mdr. ADT: 35,2 mdr.	0,81 (0,64-1,02)
<b>Lavvolumen mHSPC (intervention over for komparator)</b>			
TITAN	44 mdr.	APA + ADT: Ikke nået PL + ADT: Ikke nået (52,2 mdr.*)	0,52 (0,35-0,79)
STAMPEDE-HA	37 mdr.	RT + ADT: 49,1 mdr. ADT: 45,4 mdr.	0,68 (0,52-0,90)
HORRAD	47 mdr.	RT + ADT*: 45 mdr. ADT*: 43 mdr.	0,90 (0,70-1,14)

\*Median OS er kun opgjort for den samlede population og ikke separat for høj- og lavvolumen mHSPC.  
DOC: docetaxel. PL: placebo. RT: Strålebehandling.

### Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse

I NMA'en anvendes data, som ikke tager højde for betydningen af de patienter, som krydser over fra komparatorarmen. Resultaterne fra TITAN viser, at overkrydsningen ikke



har væsentlig betydning på sammenligningen mellem apalutamid + ADT og placebo + ADT, og derfor vurderer Medicinrådet, at det heller ikke udgør et væsentligt problem i NMA'en.

På baggrund af en HR på 0,95 (95 % CI: 0,72; 1,26) for samlet overlevelse vurderer Medicinrådet, at der ikke er dokumenteret forskel på effekten af OS for apalutamid + ADT over for docetaxel + ADT for patienter med højvolumen mHSPC (Tabel 7).

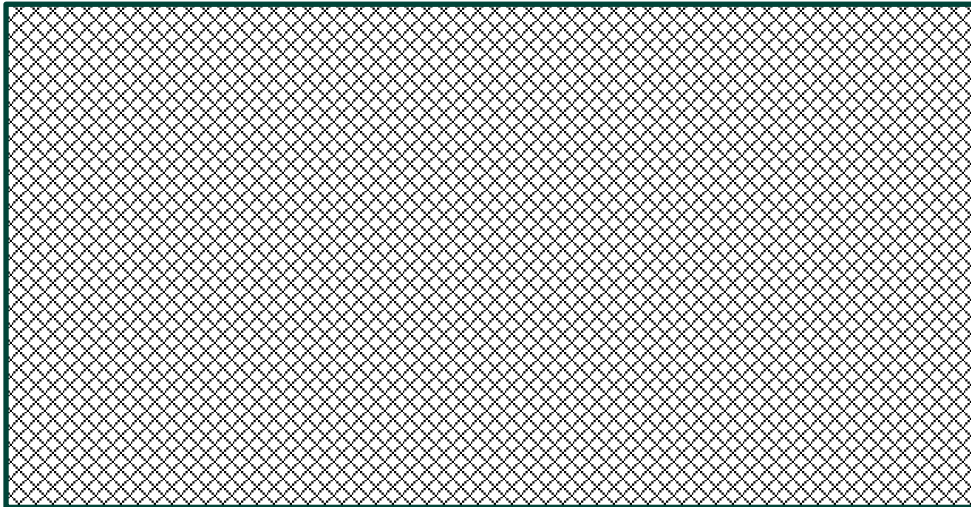
For lavvolumen mHSPC viser NMA'en en HR på 0,77 (95 % CI: 0,47; 1,25) for OS, når apalutamid + ADT sammenlignes med strålebehandling + ADT, og Medicinrådet vurderer, at apalutamid + ADT kan have en positiv effekt på OS sammenlignet med strålebehandling + ADT. Medicinrådet understreger, at der er stor usikkerhed forbundet med dette resultat (se afsnit 2.5).

#### **Ekstrapolering af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse**

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende apalutamid + ADT er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data med en parametrisk model, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont i modellen. Til at generere OS-kurver for patienter med høj- og lavvolumen mHSPC, der behandles med komparatorerne; docetaxel + ADT og strålebehandling + ADT, anvender ansøger hazard ratioer for komparatorerne over for apalutamid + ADT udledt fra NMA'en præsenteret i Tabel 7. Hazard ratioen for komparator vs. apalutamid + ADT (dvs. den inverse af hazard ratioen i Tabel 7) ganges på den estimerede hazard-funktion for apalutamid + ADT, hvorefter OS-kurven udledes på sædvanlig vis (som eksponentialfunktionen til minus den kumulative hazard-funktion).

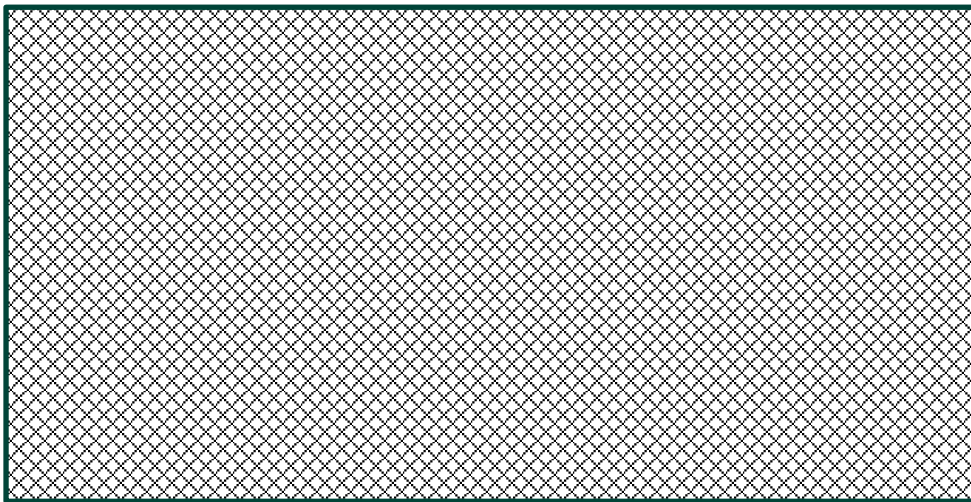
#### **Patienter med højvolumen mHSPC**

For patienter med højvolumen mHSPC vurderer ansøger på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualerne, at hazard-raterne for OS for apalutamid + ADT og ADT alene kan antages at være proportionale. Ansøger vælger på den baggrund at estimere en samlet model for OS baseret på apalutamid + ADT og ADT alene, men bruger kun modellen til at ekstrapolere apalutamid + ADT. Ansøger har testet de 6 standardparametriske modeller til ekstrapolering af OS. Ansøger har valgt at anvende en log-normal funktion til at ekstrapolere OS for apalutamid + ADT, se den grønne kurve i Figur 4. Ansøger vurderer, at ekstrapolering af det observerede OS-data med en log-normal fordeling giver et statistisk godt fit (jf. AIC/BIC) og samtidig repræsenterer et klinisk plausibelt billede af den forventede overlevelse.



**Figur 4. Ekstrapoleringer af samlet overlevelse for apalutamid + ADT for patienter med højevolumen mHSPC**

Til at generere en OS-kurve for patienter med højevolumen mHSPC, der behandles med docetaxel + ADT, anvender ansøger hazard ratioen for docetaxel + ADT over for apalutamid + ADT på 1,05 (0,80-1,38) udledt fra NMA'en. Figur 5 viser den observerede og ekstrapolerede OS-kurve for apalutamid + ADT samt den genererede OS-kurve for docetaxel + ADT.



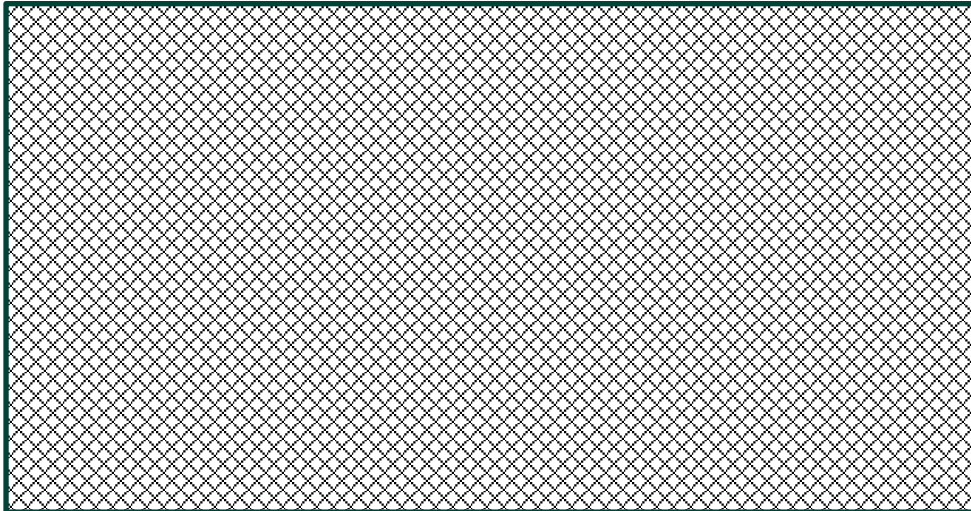
**Figur 5. Den observerede og ekstrapolerede OS-kurve for apalutamid + ADT samt den genererede OS-kurve for docetaxel + ADT for patienter med højevolumen mHSPC i ansøgers analyse**

#### Patienter med lavvolumen mHSPC

For patienter med lavvolumen mHSPC vurderer ansøger på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualerne, at hazard-raterne for OS for apalutamid + ADT og ADT alene kan antages at være proportionale. Ansøger vælger på den baggrund at estimere en samlet model for OS baseret på apalutamid + ADT og ADT alene, men bruger kun modellen til at ekstrapolere apalutamid + ADT. Ansøger har testet de 6

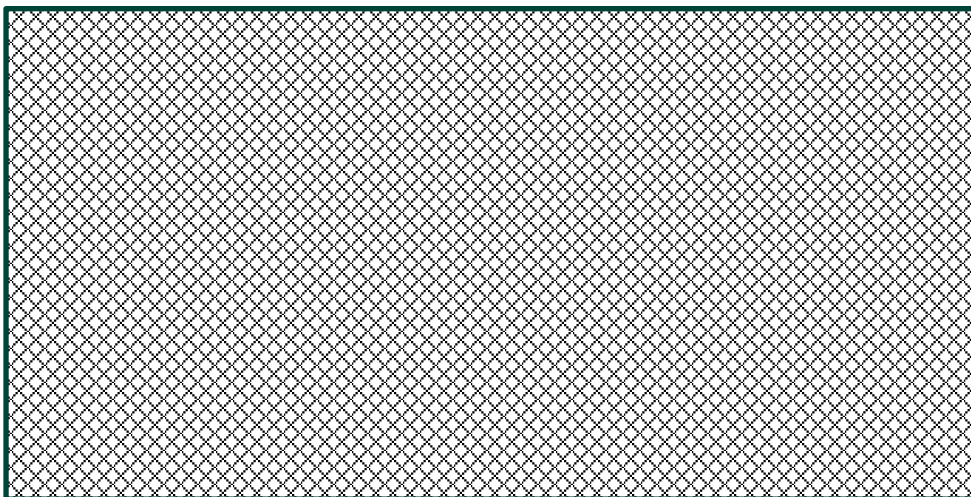


standardparametriske modeller til ekstrapolering af OS. Ansøger har valgt at anvende en Weibull-fordeling til at ekstrapolere OS for apalutamid + ADT, se den mørkeblå kurve i Figur 6. Ansøger vurderer, at ekstrapolering af det observerede OS-data med en Weibull-fordeling giver et statistisk godt fit (jf. AIC/BIC) og samtidig repræsenterer et klinisk plausibelt billede af den forventede overlevelse.



**Figur 6. Ekstrapoleringer af samlet overlevelse for apalutamid + ADT for patienter med lavvolumen mHSPC**

Til at generere en OS-kurve for patienter med lavvolumen mHSPC, der behandles med strålebehandling + ADT, anvender ansøger hazard ratioen for strålebehandling + ADT over for apalutamid + ADT på 1,31 (0,80-2,13) udledt fra NMA'en. Figur 7 viser den observerede og ekstrapolerede OS-kurve for apalutamid + ADT samt den genererede OS-kurve for strålebehandling + ADT.



**Figur 7. Den observerede og ekstrapolerede OS-kurve for apalutamid + ADT samt den genererede OS-kurve for strålebehandling + ADT for patienter med lavvolumen mHSPC i ansøgers analyse**



Den gennemsnitlige og mediane samlede overlevelse, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 9 for patienter med hhv. høj- og lavvolumen mHSPC.

**Tabel 9. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige OS, ikke-diskonterede tal**

Behandling	Median OS fra individuelle studier [år]	Median OS i ansøgers model [år]	Gennemsnitlig OS i ansøgers model [år]
<b>Patienter med højvolumen mHSPC</b>			
Apalutamid + ADT	N/A (TITAN)	XXXX	XXXX
	4,1 (CHAARTED)		
Docetaxel + ADT	4,9 (GETUG-AFU 15)	XXXX	XXXX
	3,3 (STAMPEDE-CA)		
<b>Patienter med lavvolumen mHSPC</b>			
Apalutamid + ADT	N/A (TITAN)	XXXX	XXXX
Strålebehandling + ADT	4,1 (STAMPEDE-HA)	XXXX	XXXX
	3,8 (HORRAD)		

#### Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for samlet overlevelse

Medicinerådet vurderer, at ekstrapolering af OS-data er behæftet med væsentlig usikkerhed, da det er baseret på umodne data for apalutamid, hvor medianen endnu ikke er nået. Derudover bidrager anvendelsen af HR'er fra NMA'en til at estimere OS-kurverne for komparator til yderligere usikkerhed af to årsager: 1) Det er tvivlsomt, om resultaterne fra NMA'en er valide, da denne er baseret på studier, som har store forskelle, og 2) når man herudover anvender en HR fra NMA'en til at estimere kurverne for komparator ved at gange denne på kurven for apalutamid + ADT, antages det i modellen, at der er proportional hazards, og effektforskellen mellem intervention og komparator antages dermed at være til stede i hele modellens tidshorisont. Det er ved denne metode ikke muligt, at de ekstrapolerede kurver kan konvergere over tid. Disse antagelser om proportional hazards er samtidig meget usikre, da modellen er baseret på kort opfølgning i forhold til sygdommens prognose.

Som beskrevet tidligere i dette afsnit indikerer resultaterne for patienter med højvolumen mHSPC, at der ikke er forskel i effekt af apalutamid + ADT over for docetaxel + ADT på samlet overlevelse. Medicinerådet vælger derfor at sætte overlevelsen til at være ens mellem apalutamid + ADT og docetaxel + ADT (HR = 1,0). I vurderingen af ansøgers valgte ekstrapolering fra apalutamid + ADT har Medicinerådet anvendt klinisk erfaring med docetaxel + ADT, hvor den mediane overlevelse ligger på ca. 4 år (se afsnit 1.2). Medicinerådet vurderer, at ekstrapolering af OS for apalutamid + ADT, og dermed docetaxel + ADT, giver estimater for median overlevelse og gennemsnitlig overlevelse, som stemmer godt overens med klinisk erfaring. Medicinerådet accepterer derfor ansøgers valgte ekstrapolering for patienter med højvolumen mHSPC, men ændrer HR til



1,0 for docetaxel + ADT over for apalutamid + ADT i Medicinrådets hovedanalyse. Denne ændring i HR har stor betydning for analysens resultat.

Baseret på klinisk erfaring vurderer Medicinrådet, at medianen for patienter med lavvolumen mHSPC, der modtager strålebehandling + ADT, vil være > 5 år (se afsnit 1.2). Når disse estimater sammenholdes med ansøgers estimerede OS-kurve for strålebehandling + ADT, stemmer estimaterne godt overens. Medicinrådet accepterer derfor ansøger anvendte ekstrapolering for apalutamid + ADT og estimering af OS for strålebehandling + ADT for patienter med lavvolumen mHSPC. Ekstrapoleringerne er dog baseret på meget umodne data, hvorfor Medicinrådet udarbejder følsomhedsanalyser, hvor de ekstrapolerede kurver, der ligger tættest på ansøgers valgte kurve, anvendes til at estimere overlevelse, dvs. gamma-fordelingen og log-logistisk fordeling.

Den gennemsnitlige og mediane samlede overlevelse baseret på de ekstrapolerede kurver i Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 10 for patienter med hhv. høj- og lavvolumen mHSPC.

**Tabel 10. Medicinrådets antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige OS, ikke-diskonterede tal**

Behandling	Median OS fra individuelle studier [år]	Median OS i modellen [år]	Gennemsnitlig OS i modellen [år]
<b>Patienter med højvolumen mHSPC</b>			
Apalutamid + ADT	N/A (TITAN)	XXXX	XXXX
	4,1 (CHAARTED)		
Docetaxel + ADT	4,9 (GETUG-AFU 15)	XXXX	XXXX
	3,3 (STAMPEDE-CA)		
<b>Patienter med lavvolumen mHSPC</b>			
Apalutamid + ADT	N/A (TITAN)	XXXX	XXXX
Strålebehandling + ADT	4,1 (STAMPEDE-HA)	XXXX	XXXX
	3,8 (HORRAD)		

### 2.3.8 PFS

Effektmålet progressionsfri overlevelse er et vigtigt effektmål, da det måler forsinkelse af progressionen og dermed den tid, patienterne har med en mindre symptombyrde. I de inkluderede studier måles PFS enten som PFS eller rPFS. TITAN og GETUG-AFU 15 har i studiet målt rPFS, mens STAMPEDE-HA anvender målet PFS (se afsnit 2.3.4). Da biokemisk progression ikke inkluderes i definitionen i STAMPEDE, vurderes det, at der er et stort overlap mellem de to definitioner.



### Højvolumen mHSPC

Resultatet af NMA'en viste, at for patienter med højvolumen mHSPC er HR for PFS 0,81 (95 % CI: 0,60; 1,10), når apalutamid + ADT sammenlignes med docetaxel + ADT (Tabel 7).

I Tabel 11 ses effekten på PFS i de individuelle studier. Hvor apalutamid + ADT gav en HR på 0,53 (95 % CI: 0,41; 0,67) over for ADT alene (TITAN), lå HR på 0,61 (95 % CI: 0,44; 0,83) i GETUG-AFU 15, når docetaxel + ADT sammenlignes med ADT alene.

Komparatorarmene i de to studier lå på et sammenligneligt niveau.

### Lavvolumen mHSPC

For patienter med lavvolumen mHSPC viste NMA'en en HR for PFS på 0,46 (95 % CI: 0,27; 0,78), når apalutamid (TITAN) sammenlignes med strålebehandling (STAMPEDE) (Tabel 7).

Resultaterne fra de individuelle studier viste, at apalutamid + ADT medførte en HR på 0,36 (95 % CI: 0,22; 0,57) over for ADT alene, mens sammenligningen mellem strålebehandling + ADT i STAMPEDE-HA viste en HR på 0,78 (95 % CI: 0,63; 0,98) over for ADT alene (Tabel 11). Estimerne i komparatorarmene viser nogen variation i median PFS. Dette understreger usikkerheden i datamaterialet.

**Tabel 11. Resultaterne for rPFS/PFS fra individuelle studier**

	Median opfølgningstid	Median PFS	HR (95 % CI)
<b>Højvolumen mHSPC (intervention over for komparator)</b>			
TITAN	22,7 mdr.	APA + ADT: Ikke nået PL + ADT: 14,9 mdr.	0,53 (0,41; 0,67)
CHAARTED	-	Ikke angivet	Ikke angivet
GETUG-AFU 15	83,9 mdr.	DOC + ADT*: 22,9 mdr. ADT*: 15,3 mdr.	0,61 (0,44; 0,83)
STAMPEDE-CA	-	Ikke angivet	Ikke angivet
<b>Lavvolumen mHSPC (intervention over for komparator)</b>			
TITAN	22,7 mdr.	APA + ADT: Ikke nået PL + ADT: 30,5 mdr. (22,1 mdr.*)	0,36 (0,22; 0,57)
STAMPEDE-HA	37 mdr.	RT + ADT: 42,9 mdr. ADT: 39,4 mdr.	0,78 (0,63; 0,98)
HORRAD	-	Ikke angivet	Ikke angivet

\*Median PFS er opgjort for den samlede population og ikke for høj- og lavvolumen mHSPC.  
DOC: docetaxel. PL: placebo. RT: strålebehandling.





### Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse

For højvolumen mHSPC viser NMA'en en HR på 0,81 (95 % CI: 0,60; 1,10) for apalutamid + ADT sammenlignet med docetaxel + ADT, og Medicinerådet vurderer, at der ikke er dokumenteret forskel i effekten af PFS for apalutamid + ADT over for docetaxel + ADT. På baggrund af log-kumulative hazard plots og trends i Schoenfeld-residualerne vurderes det at være problematisk at antage, at hazard-raterne for PFS er proportionale og dermed ændrer HR sig over tid. Dette bidrager med yderligere usikkerhed i forhold til estimaterne vedrørende PFS fra NMA'en.

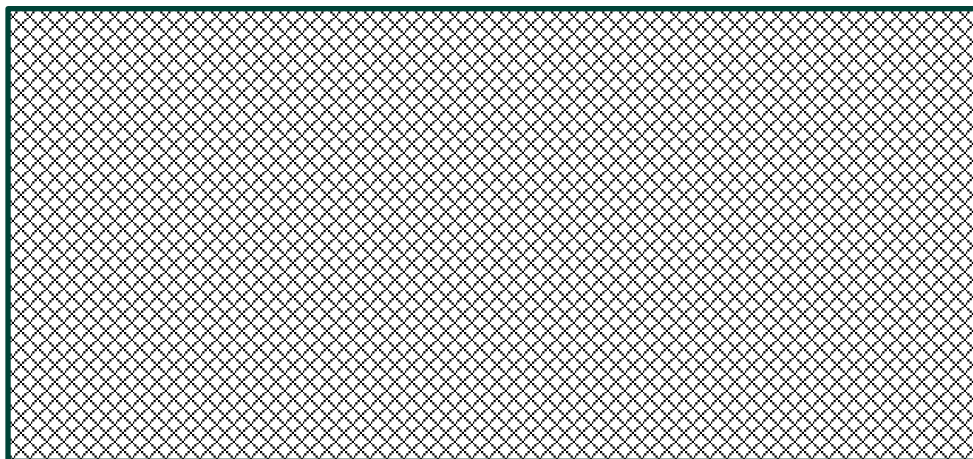
For lavvolumen mHSPC viser HR'en en HR på 0,46 (95 % CI: 0,25; 0,80) for PFS, og Medicinerådet vurderer, at apalutamid + ADT kan have en positiv effekt på PFS sammenlignet med strålebehandling + ADT. Medicinerådet understreger, at der er stor usikkerhed forbundet med dette estimat (se side 23 og afsnit 2.5).

### Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

På samme vis som for OS-data ekstrapoleres PFS-data, se afsnit 2.3.7.

#### Patienter med højvolumen mHSPC

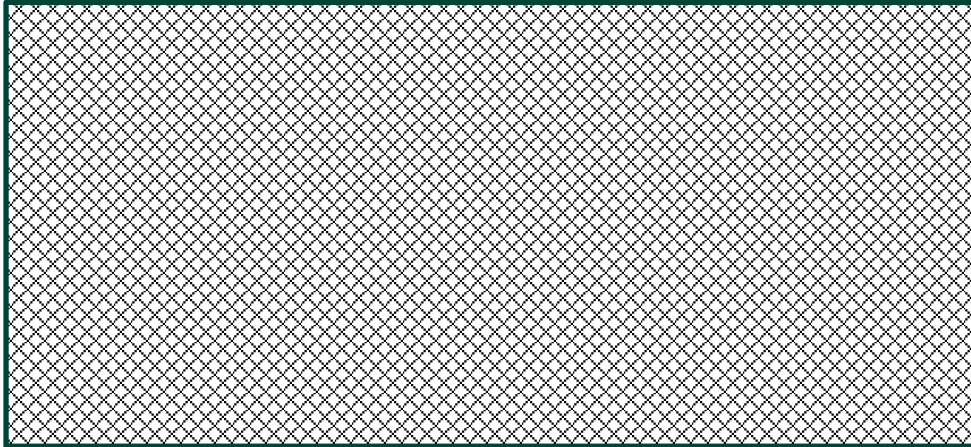
For patienter med højvolumen mHSPC vurderer ansøger på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualerne, at hazard-raterne for rPFS for apalutamid + ADT og ADT alene kan antages at være proportionale. Ansøger vælger på den baggrund at estimere en samlet model for rPFS baseret på apalutamid + ADT og ADT alene, men bruger kun modellen til at ekstrapolere apalutamid + ADT. Ansøger har testet de 6 standardparametriske modeller til ekstrapolering af rPFS. Ansøger har valgt at anvende en Weibull-fordeling til at ekstrapolere rPFS for apalutamid + ADT, se den mørkeblå kurve i Figur 8. Ansøger vurderer, at ekstrapolering af det observerede rPFS-data med en Weibull-fordeling giver et statistisk godt fit (jf. AIC/BIC) og samtidig repræsenterer et klinisk plausibelt billede af den forventede overlevelse.



Figur 8. Ekstrapoleringer af progressionsfri overlevelse for apalutamid + ADT for patienter med højvolumen mHSPC



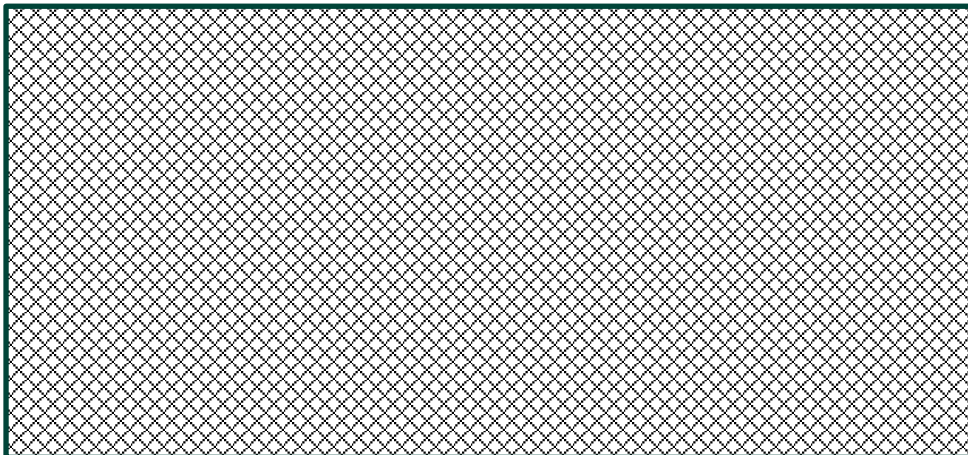
Til at generere en rPFS-kurve for patienter med højvolumen mHSPC, der behandles med docetaxel + ADT, anvender ansøger hazard ratioen for docetaxel + ADT over for apalutamid + ADT på 1,24 (0,91-1,68) udledt fra NMA'en. Figur 9 viser den observerede og ekstrapolerede rPFS-kurve for apalutamid + ADT samt den genererede rPFS-kurve for docetaxel + ADT.



**Figur 9. Den observerede og ekstrapolerede rPFS-kurve for apalutamid + ADT samt den genererede rPFS-kurve for docetaxel + ADT for patienter med højvolumen mHSPC i ansøgers analyse**

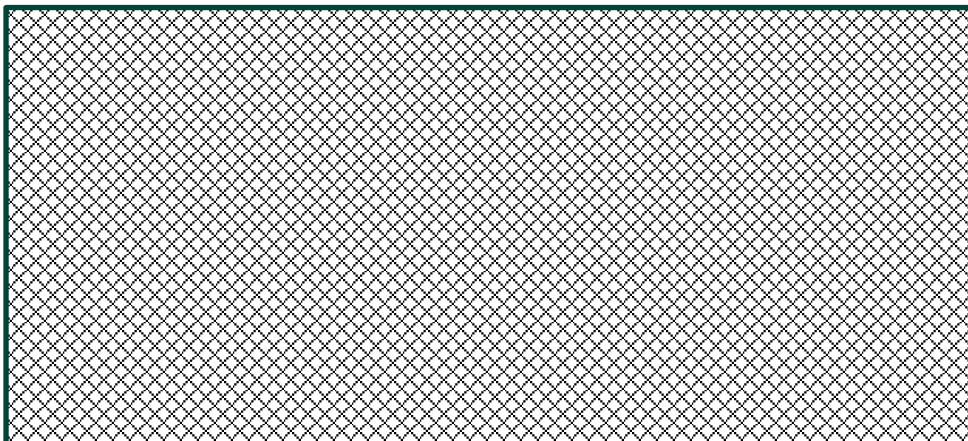
#### Patienter med lavvolumen mHSPC

For patienter med lavvolumen mHSPC vurderer ansøger på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualerne, at hazard-raterne for PFS for apalutamid + ADT og ADT alene kan antages at være proportionale. Ansøger vælger på den baggrund at estimere en samlet model for PFS baseret på apalutamid + ADT og ADT alene, men bruger kun modellen til at ekstrapolere apalutamid + ADT. Ansøger har testet de 6 standardparametriske modeller til ekstrapolering af PFS. Ansøger har valgt at anvende en Gompertz-fordeling til at ekstrapolere PFS for apalutamid + ADT, se den lyseblå kurve i Figur 10. Ansøger vurderer, at ekstrapolering af det observerede PFS-data med en Gompertz-fordeling giver et statistisk godt fit (jf. AIC/BIC) og samtidig repræsenterer et klinisk plausibelt billede af den forventede overlevelse.



**Figur 10. Ekstrapoleringer af progressionsfri overlevelse for apalutamid + ADT for patienter med lavvolumen mHSPC**

Til at generere en PFS-kurve for patienter med lavvolumen mHSPC, der behandles med strålebehandling + ADT, anvender ansøger hazard ratioen for strålebehandling + ADT over for apalutamid + ADT på 2,17 (1,28-3,66) udledt fra NMA'en. Figur 11 viser den observerede og ekstrapolerede PFS-kurve for apalutamid + ADT samt den genererede PFS-kurve for strålebehandling + ADT.



**Figur 11. Den observerede og ekstrapolerede PFS-kurve for apalutamid + ADT samt den genererede PFS-kurve for strålebehandling + ADT for patienter med lavvolumen mHSPC i ansøgers analyse**

Den gennemsnitlige og mediane progressionsfri overlevelse, baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, er præsenteret i Tabel 12 for både patienter med høj- og lavvolumen mHSPC.



**Table 12. Applicants' assumptions regarding the medians and average PFS, undiscounted figures**

Behandling	Median PFS fra individuelle studier [år]	Median PFS i ansøgers model [år]	Gennemsnitlig PFS i ansøgers model [år]
<b>Patienter med højvolumen mHSPC</b>			
Apalutamid + ADT	N/A (TITAN)	XXXX	XXXX
Docetaxel + ADT	1,9 (GETUG-AFU 15)	XXXX	XXXX
<b>Patienter med lavvolumen mHSPC</b>			
Apalutamid + ADT	N/A (TITAN)	XXXX	XXXX
Strålebehandling + ADT	3,5 (STAMPEDE-HA)	XXXX	XXXX

#### **Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for progressionsfri overlevelse**

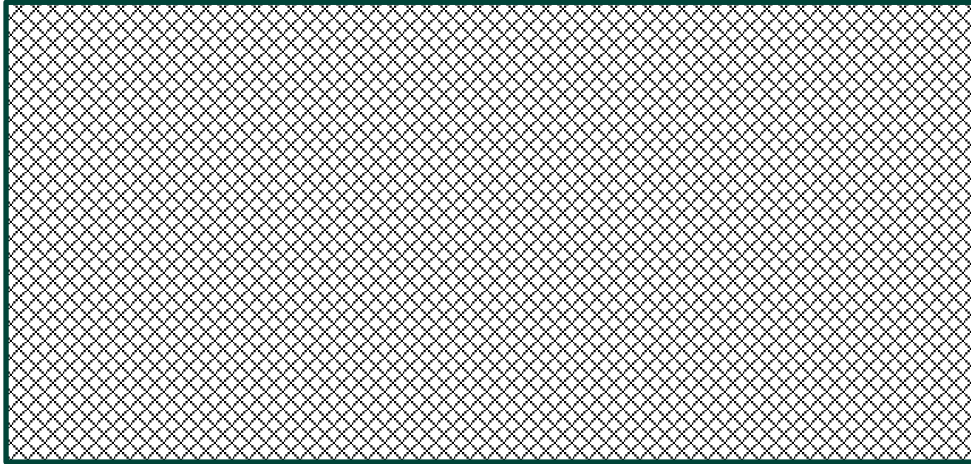
På samme vis som for OS vurderer Medicinerådet, at ekstrapolering af PFS-data er behæftet med væsentlig usikkerhed, da det er baseret på umodne data for apalutamid, hvor medianen endnu ikke er nået. Derudover bidrager anvendelsen af HR'er til at estimere OS-kurverne for komparator til yderligere usikkerhed, da det er tvivlsomt, om resultaterne fra NMA'en er valide. Denne effektforskel mellem intervention og komparator antages at være til stede i hele modellens tidshorisont.

Som beskrevet tidligere i dette afsnit vurderer Medicinerådet, at der ikke kan antages at være proportional hazard i estimerne for rPFS mellem apalutamid + ADT og ADT alene for patienter med højvolumen mHSPC. Medicinerådet accepterer dog anvendelsen af den estimerede HR fra NMA'en grundet det begrænsede data, men er opmærksomt på, at dette er en kilde til usikkerhed i modellen. Som beskrevet tidligere i dette afsnit indikerer resultaterne for patienter med højvolumen mHSPC, at der ikke er dokumenteret forskel i effekt af apalutamid + ADT over for docetaxel + ADT på progressionsfri overlevelse. Medicinerådet vælger derfor at anvende en HR på 1,0 for docetaxel + ADT over for apalutamid + ADT. Denne ændring har stor betydning for analysens resultat.

Grundet manglende proportional hazard mellem apalutamid + ADT og ADT alene vurderer Medicinerådet, at ansøger anvender en forkert tilgang til at ekstrapolere rPFS-data for apalutamid + ADT for patienter med højvolumen mHSPC. Dette skyldes, at det kun er optimalt at estimere en samlet model for både apalutamid + ADT og ADT alene, hvis antagelsen om proportional hazard er opfyldt. Ansøger har dog tilføjet muligheden for at estimere og ekstrapolere rPFS separat for apalutamid + ADT og ADT alene, hvilket Medicinerådet anvender i Medicinerådets hovedanalyse. Medicinerådet vurderer, at ansøgers estimer for median og gennemsnitlig tid til progression stemmer overens med erfaring fra dansk klinisk praksis. Medicinerådet vælger derfor at anvende en ekstrapolering, som ligger tættest på ansøgers fortrukne ekstrapolering. Denne ændring har mindre betydning for analysens resultat.

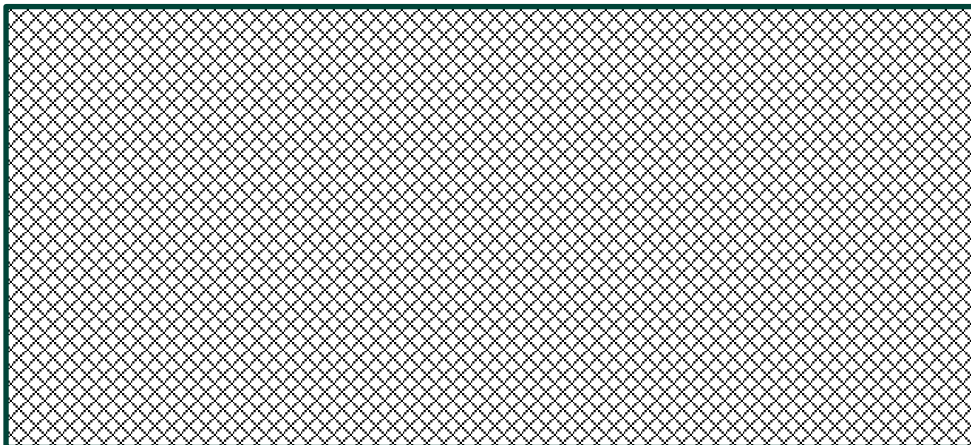


Medicinrådet vælger at anvende en gamma-fordeling til at ekstrapolere rPFS for apalutamid + ADT, hvilket er den parametriske fordeling, som giver estimater for gennemsnitlig og median rPFS, og som ligger tættest på ansøgers fortrukne ekstrapolering, se den orange kurve i Figur 12.



**Figur 12. Ekstrapoleringer af progressionsfri overlevelse for apalutamid + ADT for patienter med højvolumen mHSPC med separate modeller for apalutamid + ADT og ADT alene**

Figur 13 viser den observerede og ekstrapolerede rPFS-kurve for apalutamid + ADT samt den genererede rPFS-kurve for docetaxel + ADT, som anvendes i Medicinrådets hovedanalyse.



**Figur 13. Den observerede og ekstrapolerede PFS-kurve for apalutamid + ADT samt den genererede PFS-kurve for docetaxel + ADT for patienter med højvolumen mHSPC i Medicinrådets hovedanalyse**

Som beskrevet tidligere i dette afsnit kan patienternes progression måles på tre forskellige måder: biokemisk progression, radiologisk progression og klinisk progression. På trods af at der er forskelle i måling af rPFS for apalutamid + ADT og PFS for strålebehandling + ADT for patienter med lavvolumen mHSPC, vurderer Medicinrådet alligevel, at ansøgers estimater for median og gennemsnitlig tid til progression stemmer overens med erfaring fra dansk klinisk praksis.



Den gennemsnitlige og mediane progressionsfri overlevelse, baseret på de ekstrapolerede kurver i Medicinrådets hovedanalyse, er præsenteret i Tabel 13 for patienter med hhv. høj- og lavvolumen mHSPC.

**Tabel 13. Medicinrådets antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige PFS, ikke-diskonterede tal**

Behandling	Median PFS fra individuelle studier [år]	Median PFS i modellen [år]	Gennemsnitlig PFS i modellen [år]
<b>Patienter med højvolumen mHSPC</b>			
Apalutamid + ADT	N/A (TITAN)	XXXX	XXXX
Docetaxel + ADT	1,9 (GETUG-AFU 15)	XXXX	XXXX
<b>Patienter med lavvolumen mHSPC</b>			
Apalutamid + ADT	N/A (TITAN)	XXXX	XXXX
Strålebehandling + ADT	3,5 (STAMPEDE-HA)	XXXX	XXXX

### 2.3.9 Livskvalitet

Ansøger angiver, at det ikke har været muligt at lave en sammenlignende analyse mellem apalutamid og hhv. docetaxel + ADT og strålebehandling + ADT. I stedet har ansøger foretaget en deskriptiv sammenligning mellem apalutamid og docetaxel + ADT. Dette har ikke været muligt for strålebehandling, da der ikke findes data herom.

Ansøger har indsendt data vedrørende livskvalitet fra TITAN-studiet. Ansøger har indsendt data for ITT-populationen, og det er derved ikke opgjort i forhold til sygdomsvolumen.

I TITAN blev følgende måleinstrumenter brugt til måling af patientrapporterede oplysninger.

- Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)
- EuroQol-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) Visual Analog Scale (EQ VAS)
- Brief Pain Index-Short Form (BPI-SF) interference subscale
- Brief Fatigue Inventory (BFI).

Der er indsamlet data i hver serie for serie 1-7 og derefter i hver anden serie indtil behandlingsophør. Efter behandlingsophør blev der indsamlet data ved 4-måneders opfølgning, 8-måneders opfølgning og 12-måneders opfølgning. Ansøger har ikke oplyst antallet af besvarelser og responsraten for de enkelte måleinstrumenter over tid.

Resultaterne fra FACT-P- og EQ-VAS-skalaen præsenteres af ansøger.

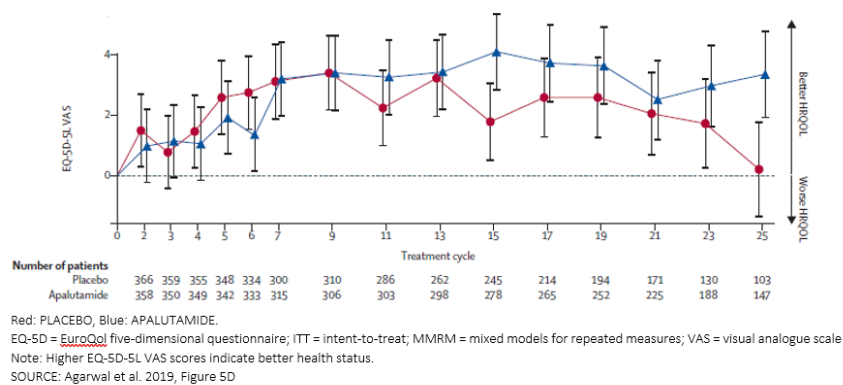


## FACT-P

Ansøger oplyser, at patienter, som skulle behandles med apalutamid, havde en gennemsnitlig score på niveau med komparatorgruppen, hvilket svarer til baggrundsbefolkningen. Ansøger vurderer, at resultaterne fra FACT-P sub-skalaerne over tid viser, at behandling med apalutamid ikke har en negativ påvirkning på patienternes fysiske, sociale og følelsesmæssige velvære.

## EQ-VAS

Ansøger oplyser, at resultaterne fra EQ-VAS viser, at patienternes helbredsrelaterede livskvalitet ikke var væsentlig forskellig mellem interventions- og komparatorarm ved baseline og over tid. Figur 14 viser resultaterne fra EQ-VAS over tid.



**Figur 14. Gennemsnitlig ændring fra baseline for EQ-VAS over tid (ITT-population)**

## Deskriptiv sammenligning med docetaxel

Ansøger argumenterer for, at livskvaliteten bibeholdes hos patienter, som modtager apalutamid i kombination med ADT sammenlignet med ADT alene. På tværs af de forskellige måleinstrumenter vurderes det, at behandling med apalutamid gav et sammenligneligt niveau af træthed, fysisk, socialt og følelsesmæssigt velvære som behandling med ADT alene.

Derimod argumenterer ansøger for, at behandling med docetaxel kan påvirke livskvaliteten negativt, hvor data fra CHARTED (målt ved FACT-P) og GETUG-AFU 15 (målt ved EORTC-C30) viser et forbigående fald i helbredsrelateret livskvalitet i starten af behandlingen.

## Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Medicinerådet accepterer ansøgers deskriptive sammenligning.

I forhold til TITAN vurderer Medicinerådet, at det er plausibelt, at patienter med mHSPC har en livskvalitet på niveau med baggrundsbefolkningen ved baseline, og at livskvaliteten vil være sammenlignelig for høj- og lavvolumen patienter. Ydermere vurderer Medicinerådet, at det er plausibelt, at livskvaliteten er stabil over tid, og at der ikke ses en væsentlig forskel i livskvaliteten ved behandling med apalutamid + ADT over for ADT alene.



I forhold til docetaxel vurderer Medicinrådet, at patienternes livskvalitet kan være påvirket under docetaxel-behandlingen, men at data fra CHAARTED viser, at patienternes livskvalitet faktisk ligger på et højere niveau ved behandling med docetaxel sammenlignet med ADT alene efter 12 måneder [7].

Medicinrådet finder, at det er en væsentlig kilde til usikkerhed, at der ikke findes data, som sammenligner livskvaliteten ved behandling med apalutamid mod behandling med docetaxel, og at data for strålebehandling slet ikke foreligger. Dette forhold er kritisk for såvel gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed samt for den sundhedsøkonomiske analyse.

## 2.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhed som effektmål belyser, hvor godt patienterne tolererer interventionen sammenlignet med komparator.

I TITAN-studiet er sikkerhed opgjort som uønskede hændelser (TEAE), alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør forårsaget af uønskede hændelser. Der er ikke opgjort sikkerhedsdata for lav- og højvolumen patienter. Da der ikke er fundet studier med tilstrækkelig information om sikkerhedsprofilen for komparatorerne, har det ikke været muligt at lave en indirekte sammenligning. I stedet har ansøger foretaget en deskriptiv sammenligning mellem apalutamid og hhv. docetaxel og strålebehandling.

### Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet accepterer ansøgers deskriptive sammenligning. Medicinrådet har valgt at søge yderligere oplysninger om sikkerhedsprofilen fra blandt EMA-produktresumé som supplement til ansøgers gennemgang for apalutamid og docetaxel. For strålebehandling har Medicinrådet valgt at lægge vægt på de bivirkninger, som er medtaget i den sundhedsøkonomiske model, og som stammer fra Parker et al. [8].

### Apalutamid

Tabel 14 viser en oversigt over sikkerhedsdata fra TITAN.

**Tabel 14. Oversigt over sikkerhedsdata fra TITAN**

	Apalutamid + ADT (n = 524) n (%)	ADT alene (n = 527) n (%)
TEAE, alle grader	507 (96,8)	509 (96,6)
Alvorlige TEAE (SAE)	153 (29,2)	115 (21,8)
Dødsfald	18 (3,4)	23 (4,4)
Dødsfald forårsaget af TEAE	10 (1,9)	16 (3,0)
Behandlingsophør grundet AE	42 (8,0)	28 (5,3)

AE = adverse event. SAE = serious adverse event.





Af EMAs produktresumé fremgår det, at de mest almindelige bivirkninger forbundet med apalutamid er træthed (26 %), hududslæt (alle grader: 26 % og grad 3 eller 4: 6 %), hypertension (22 %), hedeture (18 %), artralgi (17 %), diarré (16 %), fald (13 %) og vægttab (13 %). Andre vigtige bivirkninger omfatter frakturer (11 %) og hypothyreoidisme (8 %).

#### Docetaxel

Af EMAs produktresumé [9] fremgår det, at de hyppigste bivirkninger ved behandling med docetaxel på tværs af sygdomme er reversibel neutropeni, anæmi, hårtab, kvalme, opkast, mundbetændelse, kraftløshed og diarré. Derudover fremhæver Medicinrådet, at neuropati, som forekommer hos en del patienter, kan være særligt invaliderende, fordi tilstanden kan blive kronisk.

Hyppigste bivirkninger for mHSPC er hæmatologiske, hvor omkring 12-15 % af patienterne oplever grad 3-4 neutropeni (lavt antal neutrofile granulocytter), og 6-15 % oplever febril neutropeni.

#### Strålebehandling

Bivirkninger ved strålebehandling af metastatisk prostatakæft er beskrevet i STAMPEDE, mens HORRAD ikke indeholder informationer om sikkerheden. Bivirkningerne relateret til strålebehandlingen omfattede primært tarm-/blæregener, hvor ca. 60 % oplevede grad 1-2 gener under behandlingen. Forekomsten af grad 3-4 bivirkninger var begrænset (5 %). Alvorlige senbivirkninger til strålebehandlingen var sjældne.

#### Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet accepterer ansøgers deskriptive sammenligning, da der ikke er identificeret tilstrækkelige informationer fra komparatorerne til at foretage en indirekte sammenligning. Medicinrådet hæfter sig ved, at apalutamid, docetaxel og strålebehandling har forskellige bivirkningsprofiler, hvilket er forventeligt, da behandlingerne har forskellige virkningsmekanismer.

Medicinrådet vurderer, at bivirkningerne generelt er velkendte for alle tre behandlinger, men at behandling med apalutamid på udvalgte kliniske parametre (særligt febril neutropeni og kronisk neuropati) vil være bedre tolereret end behandling med docetaxel. Frekvensen af betydelige bivirkninger ved behandling med apalutamid og lokal strålebehandling vurderes generelt at være lav og i øvrigt sammenlignelig med placebogrupeerne i de respektive studier.

## 2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Vurderingen af apalutamid til patienter med højvolumen og lavvolumen mHSPC er behæftet med stor usikkerhed.

For analysen af både høj og lavvolumen mHSPC gælder:



- at der ikke findes en direkte sammenligning af effekten af apalutamid + ADT over for docetaxel + ADT til højvolumen mHSPC og strålebehandling + ADT til lavvolumen mHSPC.
- at der ikke er informationer om baggrundskarakteristika opdelt på sygdomsvolumen for andre studier end TITAN. Dette vanskeliggør vurderingen af, om patienterne er sammenlignelige mellem studierne og repræsentative i forhold til dansk klinisk praksis.
- at der er forskelle i inklusionskriterierne studierne imellem, hvilket gør, at populationerne varierer i fordelingen af prognostiske faktorer, antallet af metastaser, efterfølgende (CRPC) behandlinger og evt. tidligere lokalbehandling, og dermed vanskeliggør sammenligningen mellem studiepopulationerne. Dette kan være årsagen til forskellene i estimerne i placeboarmene.
- at studiets (TITAN) opfølgningstid på ca. 3,5 år er kort i forhold til patienternes prognose.
- at forholdet mellem median PFS og OS varierer mellem studierne.
- at de kliniske studier ikke er designet til at opdele populationerne i høj og lavvolumen patienter, hvilket forringer den statistiske styrke i både de individuelle studier og i NMA'en.
- at PFS er defineret på forskellig måde.
- at NMA'en bygger på et begrænset antal studier.
- at antagelsen om proportional hazard alene er vurderet i TITAN, og hvis der ikke er *proportional hazards* i de øvrige studier, kan det skævvride resultaterne af NMA'en.

Dette er metodiske og datamæssige udfordringer, som kan skævvride resultaterne af NMA'en, og som gør vurderingen af effekten af apalutamid + ADT meget usikker. Det vurderes, at de ovenstående punkter kan påvirke resultaterne fra NMA'en i begge retninger.

For vurderingen af lavvolumen mHSPC er der en række yderligere elementer, som skaber usikkerhed om resultaterne fra NMA'en. Det gælder:

- manglende opdeling i høj- og lavvolumen mHSPC i HORRAD. Dette kan påvirke resultaterne vedrørende OS for patienter med lavvolumen mHSPC, hvor det forventes at overestimere effekten af apalutamid + ADT, da HORRAD vil indeholde patienter med højvolumen mHSPC, som har en dårligere prognose.
- problemer med antagelsen om *proportional hazards* i TITAN-studiet for opgørelsen af PFS for højvolumen mHSPC.

Medicinerådet er også opmærksomt på, at muligheden for at skifte fra placebo + ADT til apalutamid i TITAN kan påvirke resultaterne. I NMA'en anvendes data, som ikke tager højde for betydningen af de patienter, der krydser over fra komparatorarmen. Resultaterne fra TITAN viser dog, at overkrydsningen ikke har væsentlig betydning for



sammenligningen mellem apalutamid + ADT og placebo + ADT, og derfor vurderer Medicinrådet, at det heller ikke udgør et væsentligt problem i NMA'en.

## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en *cost-utility*-analyse, der sammenligner apalutamid + ADT med docetaxel + ADT for patienter med højvolumen mHSPC og strålebehandling + ADT for patienter med lavvolumen mHSPC. Behandlingen gives til patienter med metastatisk hormonfølsom kræft i blærehalskirtlen. Dette stemmer overens med den forventede kliniske anvendelse og komparator i den kliniske vurdering.

Analysen er for apalutamid + ADT baseret på ITT-populationen fra TITAN-studiet [10], mens NMA'en, som er beskrevet i afsnit 2.2, danner grundlag for effektmålene OS, rPFS og PFS for strålebehandling + ADT og docetaxel + ADT.

### 3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en livslang tidshorisont på 30 år, da patienterne i gennemsnit var ca. 69 år ved studiestart.

Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.

#### **Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv**

Medicinrådet accepterer ansøgers valgte tidshorisont, da analysens tidshorisont er så lang, at alle væsentlige forskelle i effekter og omkostninger mellem apalutamid + ADT og komparatorerne er opfanget. Det indebærer, at forlængelse af tidshorizonten ikke vil påvirke resultaterne i betydelig grad. Medicinrådet accepterer desuden ansøgers valg ift. analyseperspektiv og diskontering.

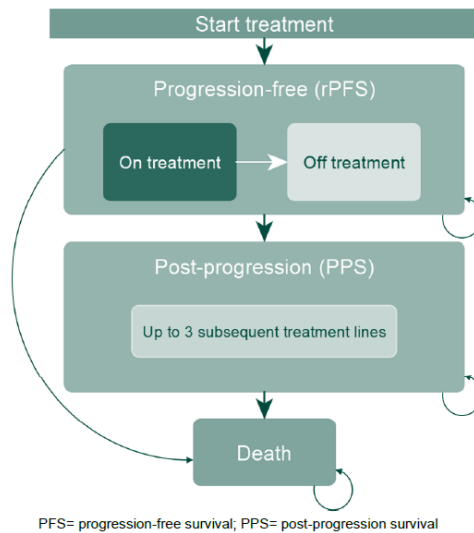
### 3.2 Model

Ansøger har benyttet en *partitioned survival*-model til at estimere de inkrementelle omkostninger og QALY forbundet med behandling med apalutamid + ADT sammenlignet med docetaxel + ADT og strålebehandling + ADT for både patienter med høj- og lavvolumen mHSPC. Ansøgers model består af tre stadier: progressionsfri, progredieret og død. Se Figur 15 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem. Alle patienter starter i sygdomsstadiet progressionsfri, som er opdelt i, om patienten modtager behandling eller ej. Patientens bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata. Patientens tid i det progressionsfri stadie bestemmes ud fra rPFS-data fra TITAN og HR fra NMA'en, mens patientens tid i behandling bestemmes ud fra *time on treatment* (TOT)-data fra TITAN. Fra det progressionsfri stadie kan patienten bevæge sig videre til det progredierede stadie og til stadiet død. Den samlede tid, patienterne befinder sig i det progredierede stadie,



estimeres ud fra rPFS- og OS-data fra TITAN og HR fra NMA'en som den andel af patienter, der hverken befinder sig i det progressionsfrie stadie eller i stadiet død. Fra det progredierede stadie kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret ud fra OS-data fra TITAN og HR fra NMA'en.

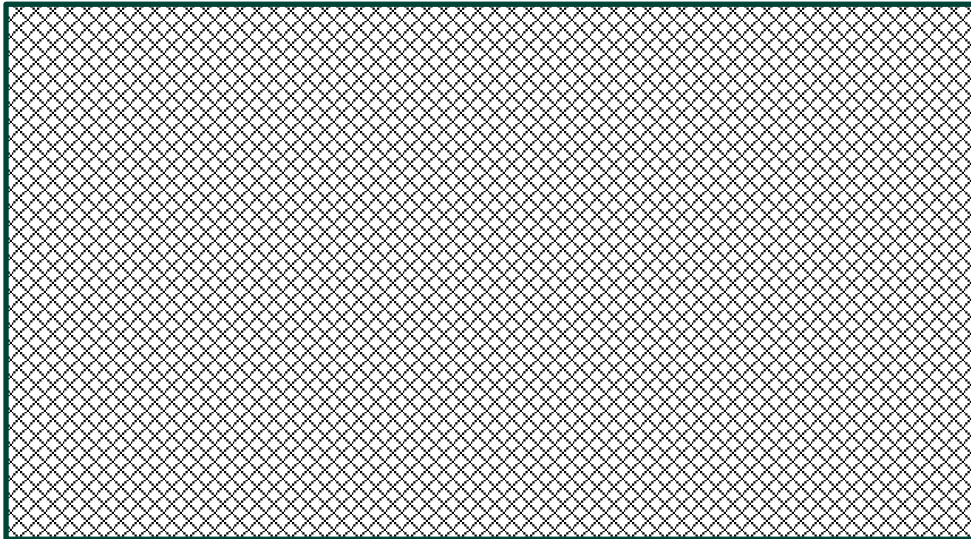
Modellen har en cykluslængde på 7 dage. Grundet den korte cykluslængde benytter ansøger ikke *half-cycle correction*.



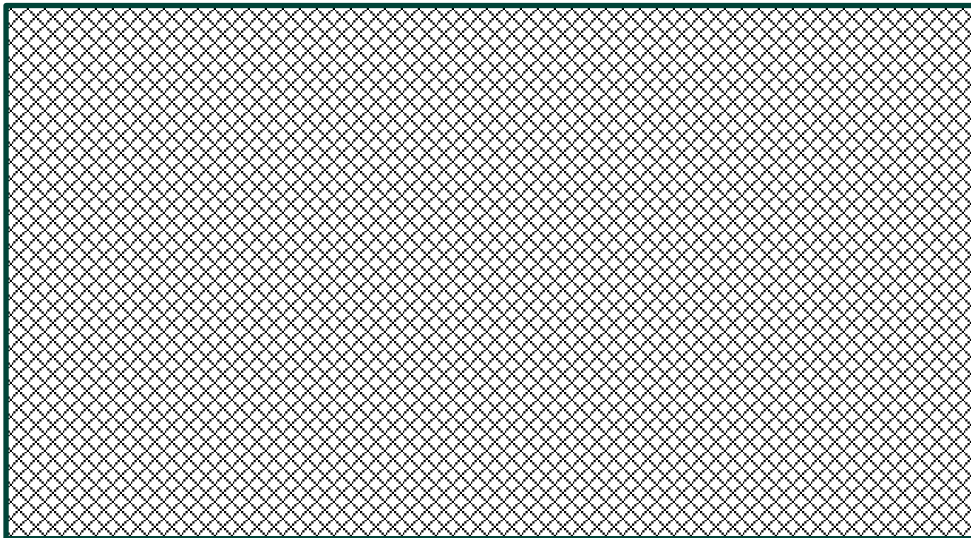
**Figur 15. Beskrivelse af modelstrukturen for både patienter med høj- og lavvolumen mHSPC**

Idet opfølgningen i TITAN-studiet er kortere end den anvendte tidshorisont i modellen, er det nødvendigt at ekstrapolere forløbsdata, hvilket er beskrevet i afsnit 2.3.7 og 2.3.8.

Ud over effektmålene, OS og rPFS, er det også nødvendigt med et estimat for behandlingsvarigheden (TOT) for apalutamid. Ansøger har baseret behandlingsvarigheden for apalutamid på den gennemsnitlige tid til behandlingsophør fra TITAN-studiet for både patienter med høj- og lavvolumen mHSPC. Ansøger har testet de 6 standardparametriske modeller til ekstrapolering af ToT. Ansøger har valgt at anvende en Weibull-fordeling og en Gompertz-fordeling til at ekstrapolere ToT for apalutamid for hhv. patienter med højvolumen mHSPC og patienter med lavvolumen mHSPC, se Figur 16 og Figur 17. Alle ekstrapoleringerne overestimerer dog behandlingsvarigheden, da ekstrapoleringerne for ToT krydser de ekstrapolerede kurver for rPFS. For ikke at estimere at progredierede patienter modtager behandling med apalutamid, vælger ansøger at anvende de ekstrapolerede rPFS-kurver til at estimere behandlingsvarigheden, efter kurverne krydser. Behandlingen med ADT er livslang og gives derfor både, når patienterne er progressionsfrie og progredieret.



**Figur 16. Ekstrapolering af behandlingsvarigheden for apalutamid for patienter med højvolumen mHSPC**



**Figur 17. Ekstrapolering af behandlingsvarigheden for apalutamid for patienter med lavvolumen mHSPC**

**Medicinrådets vurdering af model**

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedrørende valg af model og estimering af behandlingsvarigheden. Tabel 15 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, PFS og OS, som benyttes i Medicinrådets hovedanalyse.



**Tabel 15. Modelleret gennemsnitlig varighed af behandling, progressionsfri, progredieret og OS, ikke-diskonterede tal**

Behandling	Behandlingsvarighed (år)	Progressionsfri (år)	Progredieret (år)	OS (år)
<b>Patienter med højvolumen mHSPC</b>				
Apalutamid + ADT	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Docetaxel + ADT	-	XXXX	XXXX	XXXX
<b>Patienter med lavvolumen mHSPC</b>				
Apalutamid + ADT	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Strålebehandling + ADT	-	XXXX	XXXX	XXXX

OS: samlet overlevelse.

### 3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I TITAN-studiet blev helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) indsamlet med det generiske instrument EQ-5D-5L med det formål at identificere gennemsnitlige EQ-5D-værdier i form af HRQoL tildelt sundhedsstadiene progressionsfri og progredieret. Data blev indsamlet ved baseline og på dag 1 i cyklus 1 (før dosis), dag 1 i hver af cyklus 2-43, slutningen af behandling, 4-måneders opfølgning, 8-måneders opfølgning og 12-måneders opfølgning. Cyklusserne har en varighed af 28 dage.

Ansøger antager, at HRQoL i de forskellige sundhedsstadier er uafhængig af, hvilken behandling patienterne modtager. Ansøger anvender derfor de samlede gennemsnitlige værdier for apalutamid + ADT og ADT fra TITAN-studiet. De anvendte værdier for livskvalitet er baseret på de danske præferencevægte [11] og efterfølgende aldersjusteret for at tage højde for den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder. De gennemsnitlige værdier for sundhedsstadiene progressionsfri og progredieret er præsenteret i Tabel 16.

**Tabel 16. Estimeret helbredsrelateret livskvalitet for sundhedsstadiene progressionsfri og progredieret**

Sygdomsstadie	HRQoL (95 % CI)	Antal besvarelser	Reference
<b>Patienter med højvolumen mHSPC</b>			
Progressionsfri	XXXX	XXXX	TITAN
Progredieret	XXXX	XXXX	TITAN



Sygdomsstadie	HRQoL (95 % CI)	Antal besvarelser	Reference
<b>Patienter med lavvolumen mHSPC</b>			
Progressionsfri	XXXX	XXXX	TITAN
Progredieret	XXXX	XXXX	TITAN

Ansøger har inkluderet fald i patientens HRQoL i forbindelse med behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3+ for at reflektere det midlertidige fald i livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med bivirkninger. I TITAN er HRQoL for patienter uden bivirkning sammenholdt med HRQoL for patienter med bivirkning, hvorefter der er estimeret et gennemsnitligt fald i HRQoL i forbindelse med bivirkninger. Ansøger antager, at andelen af patienterne, der får en af nedenstående bivirkninger, oplever en reduceret livskvalitet i én cyklus (7 dage).

De anvendte estimerer for fald i HRQoL er baseret på data fra TITAN, se Tabel 17.

**Tabel 17. Anvendte fald i HRQoL for behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3+**

	Fald i HRQoL (95 % CI)	Antal besvarelser	Reference
<b>Patienter med højevolumen mHSPC</b>			
Bivirkning	XXXX	XXXX	TITAN
<b>Patienter med lavvolumen mHSPC</b>			
Bivirkning	XXXX	XXXX	TITAN

#### **Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet**

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedrørende estimering af HRQoL for patienter baseret på EQ-5D-5L med danske præferencevægte og aldersjustering.

Efter første interimanalyse, IA1 (median opfølgningstid: 22,7 måneder), blev studieblindingen brudt, hvorefter patienter i placeboarmen, der endnu ikke havde oplevet progression, kunne krydse over til den aktive behandlingsarm. Det betyder også, at patienterne er klar over, at de modtager den aktive behandling, hvilket kan påvirke patienternes livskvalitet i en positiv retning. Dog anvender ansøger ikke behandlingsspecifikke værdier, hvorfor det vurderes at have mindre betydning for analysens resultat.

Den estimerede livskvalitet for progressionsfri patienter, der har lavvolumen mHSPC, ligger højere end livskvaliteten for en gennemsnitlige person i Danmark (0,9). Medicinerådet vurderer, at det måske skyldes, at patienterne deltager i et klinisk forsøg. Den rutinemæssige opfølgning af deres sygdom giver patienterne en vis sikkerhed, hvilket kommer til udtryk i den estimerede livskvalitet. Da apalutamid + ADT øger



patienternes tid til progression sammenlignet med strålebehandling + ADT, har værdien for livskvalitet for de progressionsfri patienter betydning for analysens resultat. Medicinrådet udarbejder derfor en følsomhedsanalyse, hvor patienternes livskvalitet nedjusteres til baggrundsbefolkningen, for at undersøge betydningen på analysens resultat.

Medicinrådet vurderer, at patienter, der progredierer, ikke forventes at have et stort fald i livskvalitet, da hovedparten af patienterne progredierer biokemisk eller radiologisk, mens de oftest ikke vil kunne mærke det fysisk. Dog bemærker Medicinrådet, at der blev indsamlet langt færre besvarelser for patienter, der var progredieret, hvilket bidrager til usikkerhed i analysen, se Tabel 16. Det er uklart, hvad årsagen til det lavere antal besvarelser skyldes, men den estimerede livskvalitet i det progredierede stadie har mindre betydning for analysens resultat, da patienter med lavvolumen mHSPC kun har en mindre gevinst i tiden i det progredierede stadie.

Medicinrådet bemærker, at usikkerheden ved de inkluderede bivirkningsfrekvenser er meget stor, idet det er baseret på en naiv sammenligning og uden hensyntagen til forskelle i behandlingernes varighed. Bivirkningerne afspejler forskellige typer af patientgrupper, og hvor patienterne er i deres sygdom, hvorfor en del af de inkluderede bivirkninger skyldes patienternes sygdomsprogression og ikke de specifikke lægemidler. Det er derfor ikke muligt at sammenligne på tværs af lægemidlerne. Det er yderligere et problem, at bivirkningsopgørelserne for apalutamid + ADT ikke er opdelt i høj- og lavvolumen mHSPC. Medicinrådet vælger derfor ikke at justere livskvaliteten i forbindelse med bivirkninger. Dette har minimal betydning for analysens resultat.

## 3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedrørende omkostningerne ved apalutamid + ADT sammenlignet med strålebehandling + ADT og docetaxel + ADT. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patient- og transportomkostninger.

### 3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doseringen for apalutamid er beskrevet i afsnit 2.3.2, mens doseringen for behandling med docetaxel er beskrevet i afsnit 2.3.3. Ansøger har på baggrund af TITAN-studiet antaget en relativ dosisintensitet på  $\times\times\times$  % og  $\times\times\times$  % for hhv. apalutamid og ADT. For docetaxel antager ansøger en relativ dosisintensitet på  $\times\times\times$  % baseret på et studie, der undersøger behandling med docetaxel på patienter med avanceret prostatakræft [12].

Ansøger antager, at ADT udgøres af fire ADT-regimer bestående af goserelin, leuprorelin, triptorelin og bicalutamid, der hver udgør 25 %. Denne fordeling mellem ADT-regimerne anvendes, både når ADT gives alene og i kombination med apalutamid, docetaxel og strålebehandling:





- Goserelin: 10,80 mg subkutan hver 3. måned
- Leuprorelin: 22,50 mg subkutan hver 3. måned
- Triptorelin: 11,25 mg subkutan hver 3. måned
- Bicalutamid: 150 mg oralt dagligt.

#### Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet vurderer, at kun leuprorelin og triptorelin anvendes i dansk klinisk praksis, og hvert lægemiddel udgør 50 % af ADT-behandling. Derfor ekskluderes goserelin og bicalutamid i Medicinrådets hovedanalyse, mens andelen af leuprorelin og triptorelin øges til 50 % hver. Derudover får patienter i dansk klinisk praksis en depotinjektion med ADT hver 6. måned i stedet for hver 3. måned, hvoraf det i dansk klinisk praksis vurderes, at alle patienter modtager fuld dosis hver 6. måned. Derfor ændrer Medicinrådet RDI'en for ADT til 100 % i Medicinrådets hovedanalyse.

For docetaxel vurderer Medicinrådet, at der er risiko for, at den gennemsnitlige RDI kan være en anelse for høj, når det tages i betragtning, at man i dansk klinisk praksis dosisreducerer omkring 20 % af patienterne. Medicinrådet har undersøgt betydningen af at variere RDI'erne for hhv. ADT og docetaxel. Idet disse ændringer ikke vurderes at have stor betydning for analysens resultat, udføres der ikke følsomhedsanalyser vedrørende lægemidlernes RDI.

Medicinrådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 18.

**Tabel 18. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (maj 2022)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Reference
Apalutamid	60 mg	112 stk.	XXXX	Amgros
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	80 mg	XXXX	Amgros
Leuprorelin	45 mg	1 stk.	XXXX	Amgros
Triptorelin	22,5 mg	1 stk.	XXXX	Amgros

#### 3.4.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til administration af lægemidler, monitorering af patienterne og terminale omkostninger.

##### Administrationsomkostninger

Goserelin, leuprorelin og triptorelin gives subkutan og docetaxel gives intravenøst, og derfor har ansøger inkluderet administrationsomkostninger i form af DRG-takster. Ansøger anvender 2022 DRG-taksten 17MA98 (MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), svarende til 3.235 DKK som enhedsomkostning for et administrationsbesøg.



Strålebehandling mod prostata foregår på hospitalet og gives som 60 Gy over 20 fraktioner på 4 uger. Ansøger har derfor inkluderet administrationsomkostninger i form af DRG-takster. Ansøger anvender 2022 DRG-taksten 27MP04 (Strålebehandling, kompleks, 1 fraktion), svarende til 3.235 DKK som enhedsomkostning for et administrationsbesøg.

### Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssig monitorering i form af 2022-DRG-takster og honorartabellen fra Praktiserende Lægers Organisation (PLO).

Ansøger differentierer mellem, om patienterne modtager apalutamid + ADT eller docetaxel + ADT/strålebehandling + ADT, men differentierer ikke mellem, om patienterne har høj- eller lavvolumen mHSPC. Ansøger inkluderer omkostninger til konsultation ved onkolog, konsultation ved sygeplejerske, konsultation ved urolog, konsultation ved egen læge, CT-scanning, MR-scanning, knogleskintigrafi, røntgen af thorax og EKG-måling, se Tabel 19. De anvendte enhedsomkostninger til estimering af omkostninger for rutinemæssig monitorering kan ses i Tabel 20.

**Tabel 19. Monitoreringsfrekvenser for patienter med både høj- og lavvolumen mHSPC**

	Apalutamid + ADT		Docetaxel + ADT/strålebehandling + ADT	
	Andel patienter	Frekvens	Andel patienter	Frekvens
Konsultation ved onkolog	100 %	Hver 8. uge	100 %	Hver 3. uge
Konsultation ved sygeplejerske	100 %	Hver 4. uge	0 %	-
Konsultation ved urolog	100 %	Hver 25. uge	100 %	Hver 12. uge
Konsultation ved egen læge	100 %	Hver 10. uge	100 %	Hver 10. uge
CT-scanning	50 %	Hver 18. uge	50 %	Hver 18. uge
MR-scanning	100 %	Hver 18. uge	100 %	Hver 18. uge
Knogleskintigrafi	75 %	Hver 18. uge	75 %	Hver 18. uge
Røntgen af thorax	50 %	Hver 18. uge	50 %	Hver 18. uge
EKG-måling	100 %	Hver 18. uge	100 %	Hver 18. uge



**Table 20. Anvendte enhedsomkostninger til rutinemæssig monitorering for patienter med både høj- og lavvolumen mHSPC**

Ressource	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-2022
Konsultation ved onkolog	2.038	DRG 2022, 11MA98
Konsultation ved sygeplejerske	2.038	DRG 2022, 11MA98
Konsultation ved urolog	2.038	DRG 2022, 11MA98
Konsultation ved egen læge	149	PLO honorartabel
CT-scanning	2.411	DRG 2022, 30PR06
MR-scanning	2.057	DRG 2022, 30PR03
Knogleskintigrafi	3.399	DRG 2022, 30PR17
Røntgen af thorax	1.640	DRG 2022, 30PR18
EKG-måling	2.038	DRG 2022, 11MA98

#### Terminale omkostninger

Ansøger inkluderer terminale omkostninger for alle patienter for at tage højde for de øgede omkostninger til pleje, som patienterne modtager i forbindelse med den sidste måned inden død. Den terminale omkostning er baseret på et britisk studie fra 2014 [13], som opgør gennemsnitlige omkostninger for terminal pleje i England for forskellige kræftsygdomme. Ansøger har omregnet estimatet fra britiske pund til danske kroner ved anvendelse af den gennemsnitlige valutakurs for 2021. Efterfølgende har ansøger justeret engangsomkostningen for inflation ved brug af en konstant inflationsrate på 0,8 % (2014-2021) pr. år. Det giver en engangsomkostning på 85.453 DKK, der tilskrives patienter, som dør.

#### Medicinrådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at der skal anvendes en DRG-takst for det fulde behandlingsforløb med stråling, hvilket består af 20 fraktioner over 4 uger. Derfor anvender Medicinrådet DRG-taksten 27MP01 (Strålebehandling, kompleks, mindst 5 fraktioner el. helkropsbestråling), svarende til en samlet pris på 93.326 kr. i Medicinrådets hovedanalyse.

For lægemidler, der gives intravenøst og subkutant, anvender ansøger en DRG-takst for administrationsbesøg, der dækker over *Major Diagnostic Categories* (MDC)-kategorien Svulster i lymfatisk og bloddannende væv. Medicinrådet udskifter taksten, så enhedsomkostningen for et administrationsbesøg er baseret på 2022 DRG-taksten 11MA98 (MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), svarende til 2.038 DKK. Denne DRG-takst dækker over MDC-kategorien Nyre- og urinvejs sygdomme, som inkluderer CRPC.

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedrørende monitorering af patienter. På trods af at monitoreringsfrekvenserne ikke er helt ens på tværs af landet, har



Medicinerådet enkelte ændringer til ansøgers estimerede monitoreringsfrekvenser, se Tabel 21 for patienter med højvolumen mHSPC og Tabel 22 for patienter lavvolumen mHSPC. Ud over de inkluderede ressourcer i Tabel 21 og Tabel 22 vil der også være behov for yderligere scanning, hvis der er tegn på progression. Da dette er svært at estimere, vil disse ikke inkluderes i analysen.

**Tabel 21. Monitoreringsfrekvenser for patienter med højvolumen mHSPC**

	Apalutamid + ADT		Docetaxel + ADT	
	Andel patienter	Frekvens	Andel patienter	Frekvens
Konsultation ved onkolog/urolog/sygeplejerske	100 %	Hver 26. uge (under behandling) Hver 12. uge (efter behandling)	100 %	Hver 3. uge (under behandling) Hver 12. uge (efter behandling)
CT-scanning	100 %	Hver 52. uge	100 %	Hver 52. uge
MR-scanning	5 %	Hver 52. uge	5 %	Hver 52. uge
Knogleskintigrafi	100 %	Hver 52. uge	100 %	Hver 52. uge
EKG-måling	5 %	Hver 52. uge	5 %	Hver 52. uge

**Tabel 22. Monitoreringsfrekvenser for patienter med lavvolumen mHSPC**

	Apalutamid + ADT		Strålebehandling + ADT	
	Andel patienter	Frekvens	Andel patienter	Frekvens
Konsultation ved onkolog/urolog/sygeplejerske	100 %	Hver 26. uge (under behandling) Hver 12. uge (efter behandling)	100 %	Én gang (under behandling) Hver 26. uge (efter behandling)
CT-scanning	75 %	Hver 52. uge	75 %	Hver 52. uge
MR-scanning	5 %	Hver 52. uge	5 %	Hver 52. uge
Knogleskintigrafi	75 %	Hver 52. uge	75 %	Hver 52. uge
EKG-måling	5 %	Hver 52. uge	5 %	Hver 52. uge



Derudover ekskluderer Medicinrådet terminale omkostninger i Medicinrådets hovedanalyse, da estimatet for terminale omkostninger er meget usikkert, da det baseres på et britisk studie fra 2014. Ressourceforbruget er anderledes i England end i dansk klinisk praksis, og det er dermed usikkert hvad enhedsomkostningen dækker over.

### 3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling af alle bivirkninger af grad 3-4 i TITAN for apalutamid + ADT og STAMPEDE for docetaxel + ADT og strålebehandling + ADT (se afsnit 2.4). Ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostninger forbundet med behandlingen af bivirkningerne. De inkluderede bivirkninger kan ses i Tabel 23. Ansøger inkluderer enhedsomkostninger, der dækker over en indlæggelse for bivirkningerne anæmi, febril neutropeni, rygmarvskompression og urinvejsinfektion. De øvrige bivirkninger antages kun at kræve et ambulant besøg.

**Tabel 23. Rapporterede bivirkningsfrekvenser fra TITAN og STAMPEDE**

	Apalutamid + ADT	Docetaxel + ADT	Strålebehandling + ADT
Øget alanin-aminotransferase	0,6 %	1,1 %	0,0 %
Anæmi	2,3 %	3,6 %	0,0 %
Øget aspartat-aminotransferase	0,4 %	1,1 %	0,0 %
Rygmerter	2,5 %	2,8 %	0,0 %
Øget alkalisk fosfatase	0,4 %	2,5 %	0,0 %
Smerter i knoglerne	1,1 %	1,7 %	0,0 %
Hjertelidelse	5,2 %	1,9 %	0,0 %
Blærebetændelse	0,2 %	0,0 %	0,7 %
Endokrine lidelser	0,0 %	0,2 %	0,0 %
Fald	1,3 %	0,9 %	0,0 %
Træthed	3,6 %	1,9 %	0,0 %
Febril neutropeni	0,2 %	0,0 %	0,0 %
Gastrointestinale lidelser	3,1 %	1,9 %	2,4 %



	Apalutamid + ADT	Docetaxel + ADT	Strålebehandling + ADT
Hæmaturi	1,7 %	0,6 %	0,6 %
Hyperglykæmi	1,1 %	0,6 %	0,0 %
Hyperkaliæmi	1,1 %	0,9 %	0,0 %
Hypertension	10,3 %	8,9 %	0,0 %
Hyponatriæmi	0,8 %	1,5 %	0,0 %
Lidelse i nervesystemet	7,4 %	4,0 %	0,0 %
Neutropeni	0,8 %	0,2 %	0,0 %
Pneumoni	2,3 %	0,8 %	0,0 %
Udslæt	6,7 %	0,8 %	0,0 %
Luftvejslidelser	4,2 %	2,3 %	0,0 %
Rygmarvskompression	0,6 %	1,7 %	0,0 %
Urinretention	1,0 %	2,1 %	0,4 %
Urinvejsinfektion	1,7 %	0,6 %	0,0 %
Vægtøgning	1,1 %	1,9 %	0,0 %

#### Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Som beskrevet i afsnit 3.3 vurderer Medicinerådet, at usikkerheden ved de inkluderede bivirkningsfrekvenser er meget stor, idet det er baseret på en naiv sammenligning og uden hensyntagen til forskelle i behandlingernes varighed. Medicinerådet vælger derfor at ekskludere omkostninger til bivirkninger i Medicinerådets hovedanalyse. Denne ændring har minimal betydning for analysens resultat.

#### 3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger inkluderer omkostninger til efterfølgende behandling. Ansøger antager, at alle patienter, som progredierer, vil modtage samme ADT-behandling som i mHSPC i kombination med én af nedenstående:

- Abirateron: 1.000 mg oralt i kombination med 10 mg prednisolon dagligt
- Enzalutamid: 160 mg oralt dagligt



- Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> kropsoverflade intravenøst hver 3. uge i 10 cyklusser
- Cabazitaxel: 25 mg/m<sup>2</sup> kropsoverflade intravenøst i kombination med 0,05 mg/kg filgrastim subkutant hver 3. uge i 10 cyklusser
- Radium-223: 55 kBq/kg intravenøst hver 4. uge i 6 cyklusser.

For patienter med højvolumen mHSPC antager ansøger en gennemsnitlig legemsoverfladearealet (BSA) på 1,91 m<sup>2</sup> og en gennemsnitlig vægt på 78 kg fra TITAN-studiet. For patienter med lavvolumen mHSPC antager ansøger en gennemsnitlig BSA på 1,94 m<sup>2</sup> og en gennemsnitlig vægt på 80 kg fra TITAN-studiet.

Alle anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling er i SAIP, se Tabel 24.

**Tabel 24. Anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling, SAIP (maj 2022)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Abirateron	500 mg	56 stk.	XXXX	Amgros
Prednisolon	5 mg	100 stk.	XXXX	Amgros
Enzalutamid	40 mg	112 stk.	XXXX	Amgros
Docetaxel	160 mg/8 ml	8 ml	XXXX	Amgros
Dexamethason	4 mg	100 stk.	XXXX	Amgros
Cabazitaxel	60 mg/1,5 ml	1,5 ml	XXXX	Amgros
Filgrastim	30 ME/0,5 ml	2,5 ml	XXXX	Amgros
Radium-223	1.000 mg	6 ml	XXXX	Bayer

Ansøger antager, at alle patienter, der progredierer, får både 1. linje-, 2. linje- og 3. linjebehandling. Ansøger antager, at fordelingen af efterfølgende behandling består af tre behandlingslinjer, og at fordelingen er afhængig af, hvilken behandling patienterne modtog.

Til at estimere den gennemsnitlige tid til at patienterne påbegynder næste efterfølgende behandling, tager ansøger udgangspunkt i mediane behandlingslængder på 10,0 måneder, 8,3 måneder og 6,6 måneder for hhv. 1. linje-, 2. linje-, og 3. linjebehandling. Disse medianer er baseret på et prospektivt studie, som undersøger patienter med mCRPC, der modtog abirateron i 1. linjebehandling i mCRPC [14]. Efterfølgende justerer ansøger de mediane behandlingslængder proportionalt i forhold til tiden i det progredierede stadie i modellen, idet de mediane behandlingslængder fra det prospektive studie er kortere end tiden i det progredierede stadie i modellen. Se de estimerede tider til næste behandling i Tabel 25 for patienter med højvolumen mHSPC og Tabel 26 for patienter med lavvolumen mHSPC.



**Tabel 25. Estimerede tider til næste behandling for efterfølgende behandlingslinjer for patienter med højvolumen mHSPC**

Behandlingslinje	Median behandlingslængde	Estimeret tid til næste behandling for apalutamid + ADT	Estimeret tid til næste behandling for docetaxel + ADT
1. linjebehandling	10,0 mdr.	19,1 mdr.	19,1 mdr.
2. linjebehandling	8,3 mdr.	15,9 mdr.	15,9 mdr.
3. linjebehandling	6,6 mdr.	12,6 mdr.	12,6 mdr.

**Tabel 26. Estimerede tider til næste behandling for efterfølgende behandlingslinjer for patienter med lavvolumen mHSPC**

Behandlingslinje	Median behandlingslængde	Estimeret tid til næste behandling for apalutamid + ADT	Estimeret tid til næste behandling for strålebehandling + ADT
1. linjebehandling	10,0 mdr.	26,3 mdr.	24,4 mdr.
2. linjebehandling	8,3 mdr.	21,8 mdr.	20,3 mdr.
3. linjebehandling	6,6 mdr.	17,3 mdr.	16,1 mdr.

Ansøger antager, at den relative dosisintensitet for den efterfølgende behandling er 100 %, men for docetaxel, cabazitaxel og radium-223 er den mediane behandlingsvarighed hhv. 9,5 cyklusser, 6 cyklusser og 58 % injektioner. For docetaxel og cabazitaxel er disse estimater baseret på medianer, mens estimatet for radium-223 er et gennemsnit.

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af de lægemidler, der gives intravenøst, hvilket er gældende for docetaxel, cabazitaxel og radium-223. Ansøger antager, at hver administration af intravenøse lægemidler kræver et ambulante besøg med medicingivning ved intravenøs infusion på hospitalet. Ansøger har valgt en enhedsomkostning for et ambulante besøg baseret på 2022 DRG-taksten 17MA98 (MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), svarende til 3.235 DKK.

Derudover inkluderer ansøger også monitoreringsomkostninger i forbindelse med efterfølgende behandling. Disse er dog ikke specificeret i ansøgers ansøgning.

#### **Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger**

Medicinerådet vurderer, at det er urealistisk at antage, at alle patienter, der progredierer, vil modtage både 1. linje-, 2. linje- og 3. linjebehandling, da der ses et væsentligt frafald mellem behandlingslinjerne grundet forringet almentilstand. Medicinerådet estimerer, at 80 % vil modtage 1. linjebehandling, 50 % vil modtage 2. linjebehandling, og 33 % vil modtage 3. linjebehandling. Medicinerådet har derudover mindre ændringer til ansøgers estimater vedrørende fordelingen af efterfølgende behandling for patienter med høj- og lavvolumen mHSPC baseret på erfaring fra dansk klinisk praksis, se Tabel 27 og Tabel 28.





**Tabel 27. Medicinrådets estimat af fordelingen af efterfølgende behandling for patienter med højevolumen mHSPC**

Behandling i mHSPC	Apalutamid + ADT			Docetaxel + ADT		
	1. linje	2. linje	3. linje	1. linje	2. linje	3. linje
Abirateron	5 %	10 %	50 %	10 %	10 %	50 %
Enzalutamid	0 %	0 %	0 %	70 %	10 %	0 %
Docetaxel	90 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Cabazitaxel	5 %	80 %	0 %	20 %	70 %	0 %
Radium-223	0 %	10 %	50 %	0 %	10 %	50 %

**Tabel 28. Medicinrådets estimat af fordelingen af efterfølgende behandling for patienter med lavvolumen mHSPC**

Behandling i mHSPC	Apalutamid + ADT			Strålebehandling + ADT		
	1. linje	2. linje	3. linje	1. linje	2. linje	3. linje
Abirateron	5 %	10 %	50 %	10 %	10 %	10 %
Enzalutamid	0 %	0 %	0 %	70 %	10 %	10 %
Docetaxel	90 %	0 %	0 %	20 %	60 %	0 %
Cabazitaxel	5 %	80 %	0 %	0 %	20 %	70 %
Radium-223	0 %	10 %	50 %	0 %	0 %	10 %

I dansk klinisk praksis anvendes en dosis for cabazitaxel på 20 mg/m<sup>2</sup> kropsoverflade, og både cabazitaxel og docetaxel gives i kombination med 10 mg prednisolon. Medicinrådet bemærker, at SPC'et for cabazitaxel ikke beskriver en maksimal behandlingsvarighed på 10 cyklusser, som ansøger har antaget. I dansk klinisk praksis kan cabazitaxel gives i mere end 10 cyklusser, dog vurderer Medicinrådet, at medianen er 7 cyklusser. Medicinrådet vurderer derudover, at filgrastim kun gives som profylaktisk behandling til 50 % af de patienter, som behandles med cabazitaxel, for at minimere risikoen for hæmatologisk toksicitet. For docetaxel anslår Medicinrådet, at den mediane behandlingsvarighed for patienter, der behandles med docetaxel, er 8 cyklusser.

Derudover anser Medicinrådet ansøgers estimerede estimer for tid til næste behandling af efterfølgende behandlingslinjer for usikre, idet de gennemsnitlige tider vurderes at være for lange. Medicinrådet vurderer, at det er mere sikkert at anvende medianer, og vurderer derfor, at ansøgers estimer for median behandlingslængde for



patienter med højvolumen mHSPC synes plausible. Medicinrådet vurderer derimod, at de mediane behandlingstider for patienter med lavvolumen mHSPC er ca. 2 måneder længere, se Tabel 29.

**Tabel 29. Medicinrådets estimater af tid til næste behandling for efterfølgende behandlingslinjer**

Behandlingslinje	Tid til næste behandling for patienter med højvolumen mHSPC	Tid til næste behandling for patienter med lavvolumen mHSPC
1. linjebehandling	10,0 mdr.	12,0 mdr.
2. linjebehandling	8,3 mdr.	10,3 mdr.
3. linjebehandling	6,6 mdr.	8,6 mdr.

Ligesom administrationsomkostninger til behandling af mHSPC udskifter Medicinrådet DRG-taksten anvendt for et administrationsbesøg, idet ansøger også her har anvendt en DRG-takst, der dækker over MDC-kategorien Svulster i lymfatisk og bloddannende væv. DRG-taksten udskiftes til en enhedsomkostning for et administrationsbesøg baseret på 2022 DRG-taksten 11MA98 (MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), svarende til 2.038 DKK.

#### 3.4.5 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administration af subkutane og intravenøse lægemidler på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet samt transport til og fra hospitalet. Ansøger antager, at administration af både subkutane injektioner og intravenøs infusion varer én time, mens strålebehandling mod prostata varer to timer.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

#### Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet opdaterer enhedsomkostningerne for patientens tid og transport til hhv. 181 DKK pr. time og 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Medicinrådet vurderer, at subkutan injektion med ADT kun varer 30 minutter, intravenøs infusion varer 1,5 time, og stråling varer 15 minutter. Derudover vil der være tidsforbrug i forbindelse ventetid og transporttid, hvilket der ikke er taget højde for. Nationalt er der store variationer i, hvor lang transporttid en patient har til hospitalet. Medicinrådet vurderer, at det vil have mindre betydning for analysens resultat, hvorfor Medicinrådet accepterer, at analysen kun inkluderer patienternes effektive tid på hospitalet.



## 3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers hovedanalyse. De primære ændringer er listet i Tabel 30.

**Tabel 30. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger	Lægemiddelomkostninger	Afsnit 3.4.2 og 3.4.3
	Hospitalsomkostninger	Hospitalsomkostninger	
	Bivirkningsomkostninger	Omkostninger ved efterfølgende behandling	
	Terminalomkostninger	Patientomkostninger	
	Omkostninger ved efterfølgende behandling		
	Patientomkostninger		
Parametrisk fordeling for rPFS for patienter med højvolumen mHSPC			Afsnit 2.3.8
Apalutamid + ADT:	Weibull	Gamma	
HR for docetaxel + ADT over for apalutamid + ADT			Afsnit 2.3.7 og afsnit 2.3.8
rPFS	HR = 1,15	HR = 1,00	
OS	HR = 1,05	HR = 1,00	

## 3.6 Resultater

### 3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

#### Patienter med højvolumen mHSPC

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient til ca. XXXXXXXX DKK for apalutamid + ADT sammenlignet med docetaxel + ADT, mens effekten af de to behandlinger antages at være ens. Behandling med apalutamid er derfor domineret af docetaxel + ADT, da apalutamid har både lavere effekt og er omkostningsmæssigt dyrere end komparator. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 532.000 DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 31.



**Tabel 31. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for patienter med højvolumen mHSPC, diskonterede tal**

	Apalutamid + ADT	Docetaxel + ADT	Forskel
Lægemiddelomkostninger	XXXX	XXXX	XXXX
Hospitalsomkostninger	31.300	125.515	-94.215
Efterfølgende behandling	XXXX	XXXX	XXXX
Patientomkostninger	1.698	4.161	-2.463
<b>Totale omkostninger</b>	<b>XXXX</b>	<b>XXXX</b>	<b>XXXX</b>
<b>Inkrementelle omkostninger</b>		<b>Beregnet med AIP: 531.821</b>	
		<b>Beregnet med SAIP: XXXX</b>	

#### Patienter med lavvolumen mHSPC

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af apalutamid +ADT til 0,7 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. XXXXXXX DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. XXXXXXX DKK for patienter med lavvolumen mHSPC. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 697.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 951.000 DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 32.

**Tabel 32. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse for patienter med lavvolumen mHSPC, diskonterede tal**

	Apalutamid + ADT	Strålebehandling + ADT	Forskel
Lægemiddelomkostninger	XXXX	XXXX	XXXX
Hospitalsomkostninger	32.595	19.389	13.206
Efterfølgende behandling	XXXX	XXXX	XXXX
Patientomkostninger	1.938	11.709	-9.771
<b>Totale omkostninger</b>	<b>XXXX</b>	<b>XXXX</b>	<b>XXXX</b>
Totale leveår	7,10	6,23	0,86
<b>Totale QALY</b>	<b>6,03</b>	<b>5,30</b>	<b>0,73</b>
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet leveår</b>		<b>Beregnet med AIP: 808.012</b>	
		<b>Beregnet med SAIP: XXXX</b>	
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>		<b>Beregnet med AIP: 950.630</b>	
		<b>Beregnet med SAIP: XXXX</b>	



### 3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en lang række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Medicinrådet præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er relevante. Desuden vælger Medicinrådet at udføre følsomhedsanalyser for sammenligningen for patienter med lavvolumen mHSPC, hvor ekstrapolering af OS varieres, hvor HR for OS og PFS for docetaxel + ADT over for apalutamid + ADT varieres til øvre og nedre grænse af estimatets 95 % konfidensinterval, og hvor værdierne for livskvalitet i det progredierede og progressionsfri stadie nedjusteres. Da der ikke vurderes at være forskel i effekt mellem apalutamid + ADT og docetaxel + ADT, vil ændringer i omkostninger eller livskvalitet ikke have betydning for ICER'en. Derfor udfører Medicinrådet kun følsomhedsanalyser for sammenligningen for patienter med højvolumen mHSPC, hvor HR for OS og PFS for stråling over for apalutamid + ADT varieres til øvre og nedre grænse af estimatets 95 % konfidensinterval.

Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 33.

**Tabel 33. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

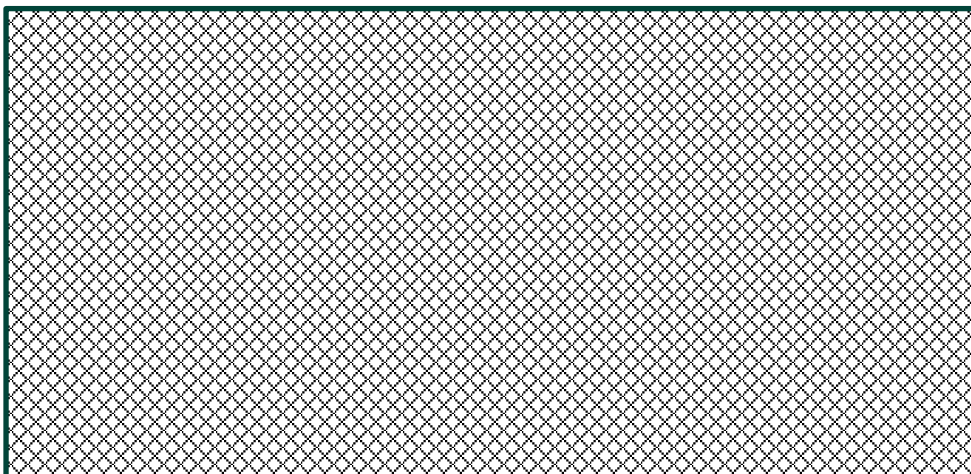
Parameter	Følsomheds-analyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
<b>Patienter med højvolumen mHSPC</b>				
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>		-	XXXXX	-
HR for OS	HR for OS varieres til øvre og nedre grænse af estimatets 95 % konfidensinterval	Øvre: 0,93 Nedre: -0,77	Øvre: XXXXX Nedre: XXXXX	Øvre: XXXXX Nedre: Domineret*
HR for PFS	HR for PFS varieres til øvre og nedre grænse af estimatets 95 % konfidensinterval	Øvre: 0,07 Nedre: -0,02	Øvre: XXXXX Nedre: XXXXX	Øvre: XXXXX Nedre: Domineret*
<b>Patienter med lavvolumen mHSPC</b>				
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>		0,73	XXXXX	XXXXX
Ekstrapolering af OS	Data for OS ekstrapoleres med gamma-	Gamma: 0,47 Log-logistisk: 0,98	Gamma: XXXXX	Gamma: XXXXX



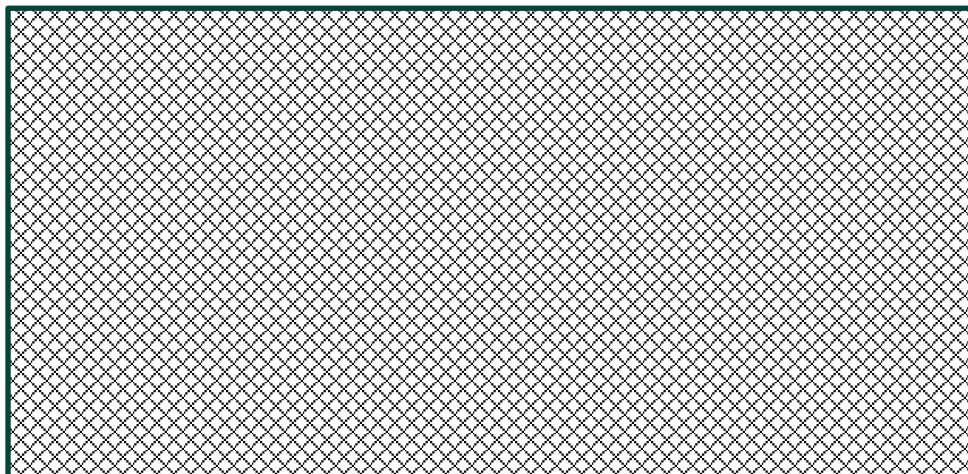
Parameter	Følsomheds-analyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
	fordelingen og log-normal fordelingen		Log-logistisk:	Log-logistisk:
HR for OS	HR for OS varieres til øvre og nedre grænse af estimatets 95 % konfidensinterval	Øvre: 1,83 Nedre: -0,57	Øvre: Nedre:	Øvre: Nedre: Domineret*
HR for PFS	HR for PFS varieres til øvre og nedre grænse af estimatets 95 % konfidensinterval	Øvre: 0,76 Nedre: 0,70	Øvre: Nedre:	Øvre: Nedre:
HRQoL i det progressionsfri stadie	HRQoL for progressionsfri patienter sættes lig den generelle befolkning	0,72		

\*Apalutamid + ADT har både lavere effekt og er omkostningsmæssigt dyrere end komparator.

Da lægemiddelprisen på apalutamid er afgørende for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, præsenteres også inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer af rabat på AIP for apalutamid i Figur 18 for patienter med højvolumen mHSPC og Figur 19 for patienter med lavvolumen mHSPC.



Figur 18. ICER for patienter med højvolumen sygdom ved forskellige niveauer af lægemiddelpris på apalutamid beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

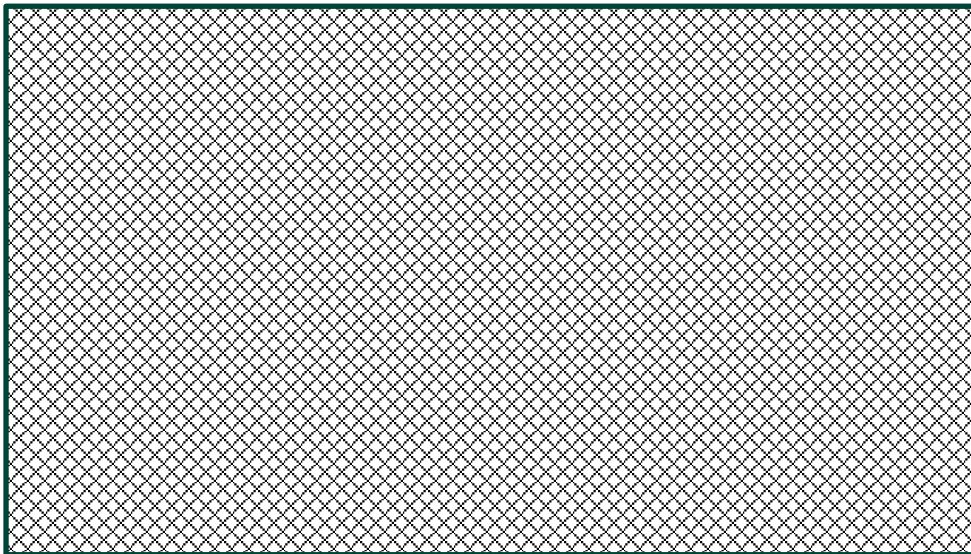


**Figur 19. ICER for patienter med lavvolumen sygdom ved forskellige niveauer af lægemiddelpris på apalutamid beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse**

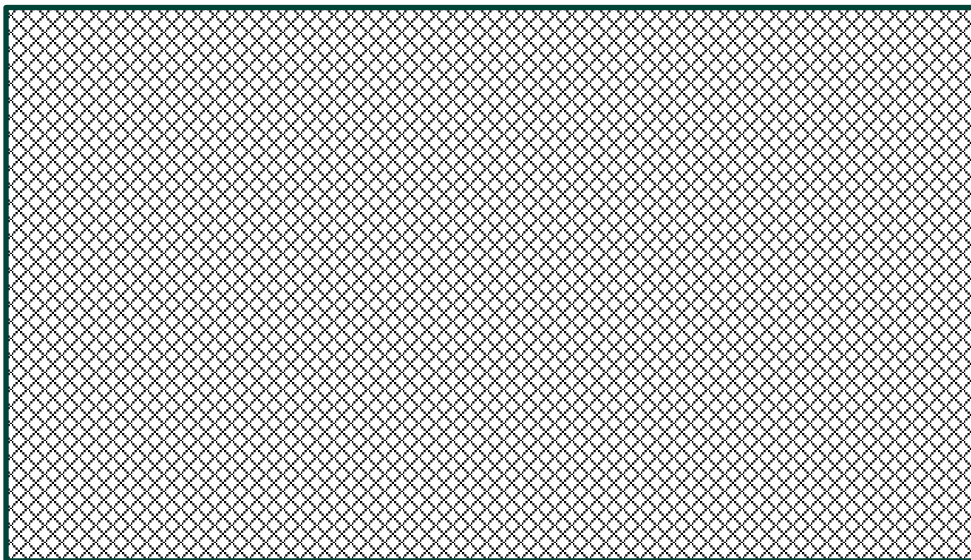
### 3.6.2.1 Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en PSA benyttes plausible sandsynlighedsfordelinger som input i modellen fremfor at benytte konkrete punktestimater. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre PFS, OS og livskvalitet. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i Bilag 9.1.

En illustration af spredningen på de enkelte simuleringer er præsenteret i Figur 20 for patienter med højvolumen mHSPC og Figur 22 for patienter med lavvolumen mHSPC. For patienter med højvolumen mHSPC viste ca. 68% af simuleringerne en bedre effekt med apalutamid + ADT sammenlignet med docetaxel + ADT. For patienter med lavvolumen mHSPC viste ca. 58% af simuleringerne en bedre effekt med apalutamid + ADT sammenlignet med strålebehandling + ADT. Figur 21 (patienter med højvolumen mHSPC) og Figur 23 (patienter med lavvolumen mHSPC) præsenterer sandsynligheden for, at apalutamid vil være omkostningseffektivt givet forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 20 og Figur 22.

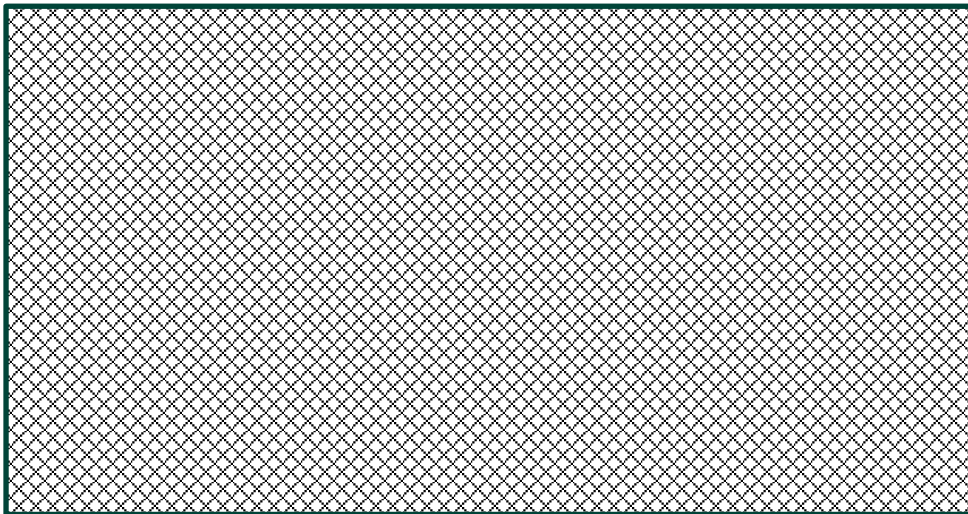


Figur 20. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. apalutamid + ADT for patienter med højvolumen mHSPC. Ca. **88** % af simulationerne viser, at apalutamid + ADT har bedre effekt end docetaxel + ADT.

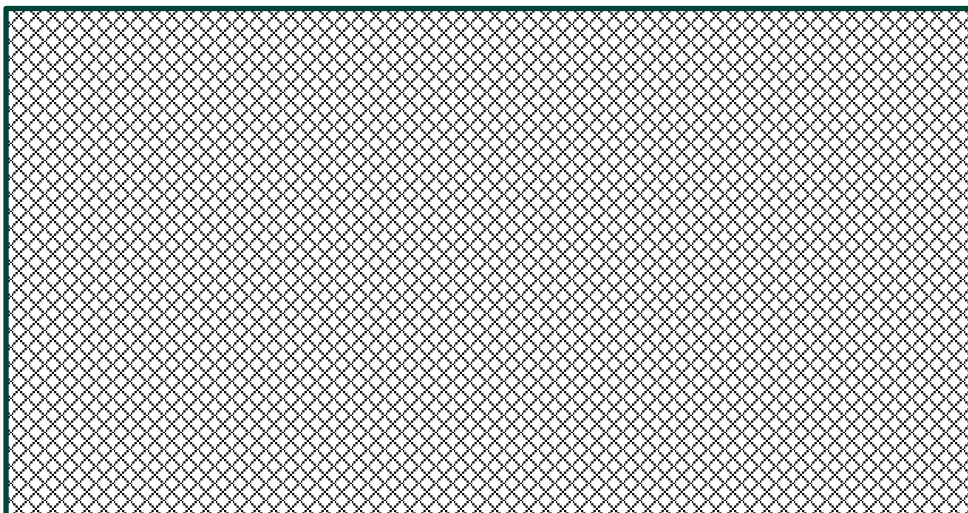


Figur 21. *Cost-effectiveness acceptability curve* for apalutamid + ADT for patienter med højvolumen mHSPC. Ved en betalingsvillighed på 2 mio. DKK pr. QALY vil der være ca. **88** % sandsynlighed for, at apalutamid + ADT er omkostningseffektiv sammenlignet med docetaxel + ADT.





**Figur 22. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. apalutamid + ADT for patienter med lavvolumen mHSPC. Ca.  $\blacksquare$  % af simulationerne viser, at apalutamid + ADT har bedre effekt end docetaxel + ADT.**



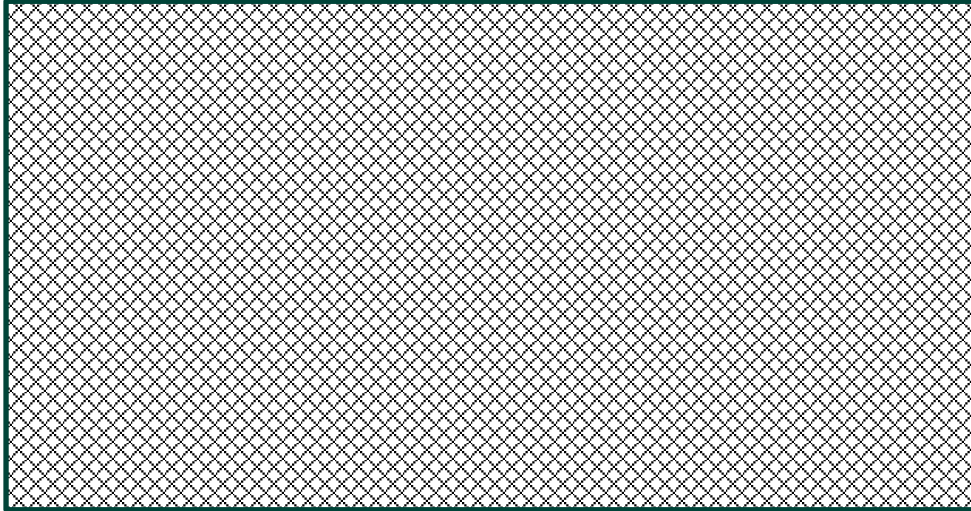
**Figur 23. Cost-effectiveness acceptability curve for apalutamid + ADT for patienter med lavvolumen mHSPC. Ved en betalingsvillighed på 2 mio. DKK pr. QALY vil der være ca.  $\blacksquare$  % sandsynlighed for, at apalutamid + ADT er omkostningseffektiv sammenlignet med docetaxel + ADT.**

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at disse analyser udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke centrale usikkerheder såsom validiteten af NMA'en, forskelle mellem PFS og rPFS samt valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering af progressionsfri eller samlet overlevelse. Da antagelser om ekstrapolering har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser, hvor disse usikkerheder belyses.

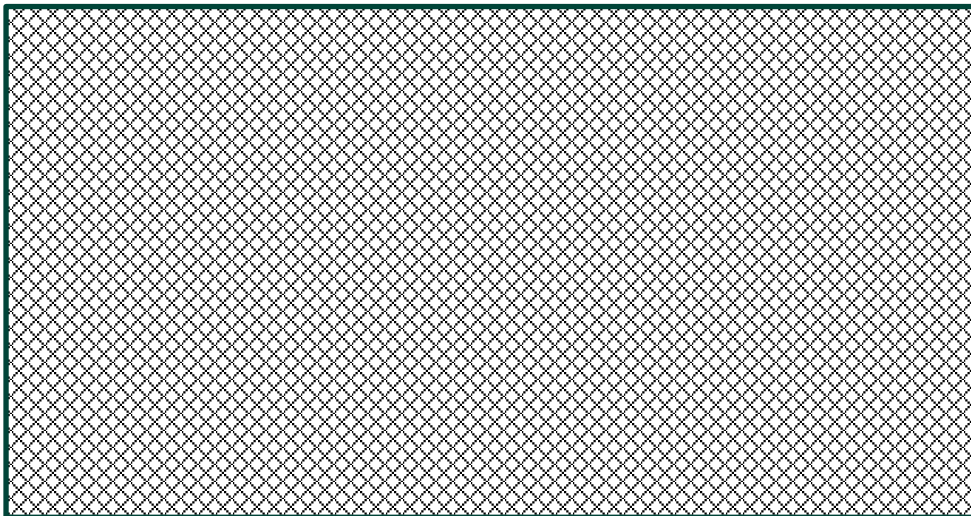
Den samlede usikkerhed vedrørende de udledte HR'er fra NMA'en er dog så stor, at Medicinrådet også har udarbejdet en PSA, hvor kun hazard rationerne for OS og PFS varieres inden for estimaternes 95 % konfidensinterval for både patienter med høj- og lavvolumen mHSPC. For patienter med højvolumen mHSPC viser ca.  $\blacksquare$  % af



simulationerne, at apalutamid + ADT har bedre effekt end docetaxel + ADT, se Figur 24. For patienter med lavvolumen mHSPC viser ca. **XX** % af simulationerne, at apalutamid + ADT har bedre effekt sammenlignet med strålebehandling + ADT, se Figur 25.



Figur 24. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. apalutamid + ADT for patienter med højvolumen mHSPC, hvor kun HR for OS og PFS varieres inden for estimatets 95 % konfidensinterval. Ca. **XX** % af simulationerne viser, at apalutamid + ADT har bedre effekt end docetaxel + ADT.



Figur 25. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. apalutamid + ADT for patienter med lavvolumen mHSPC, hvor kun HR for OS og PFS varieres inden for estimatets 95 % konfidensinterval. Ca. **XX** % af simulationerne viser, at apalutamid + ADT har bedre effekt end strålebehandling + ADT.

## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

For patienter med højvolumen mHSPC antager ansøger, at ca. 300 patienter om året vil være kandidater til behandling med apalutamid + ADT. Hvis behandlingen anbefales til



patienter med højvolumen mHSPC, antager ansøger, at apalutamid + ADT vil have et markedsoptag på 50 % i år 1 stigende til 70 % i år 2 og 80 % fra år 3.

For patienter med lavvolumen mHSPC antager ansøger, at ca. 200 patienter om året vil være kandidater til behandling med apalutamid + ADT. Hvis behandlingen anbefales til patienter med lavvolumen mHSPC, antager ansøger, at apalutamid + ADT vil have et markedsoptag på 50 % i år 1 stigende til 70 % i år 2 og 80 % fra år 3.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet vurderer, at en større andel af patienterne med højvolumen mHSPC vil foretrække apalutamid + ADT ved en anbefaling. Samtidig forventer Medicinrådet også, at patienterne hurtigt vil kunne starte op i behandling med apalutamid + ADT, så markedsoptaget for apalutamid + ADT vil være 80 % i år 1 og 95 % fra år 2 og fremefter.

For patienter med lavvolumen mHSPC vurderer Medicinrådet, at der stadig vil være en andel af patienterne, som vil fortrække strålebehandling + ADT, på trods af en anbefaling af apalutamid + ADT. Det skyldes, at det vil være lettere for patienterne at modtage strålebehandling + ADT i en kortere periode end kontinuerlig tabletbehandling med apalutamid + ADT. Medicinrådet forventer dog, at apalutamid + ADT vil have et markedsoptag på 80 % allerede fra år 1 og fremefter.

Patientantallet og markedsoptaget for apalutamid + ADT for patienter med hhv. høj- og lavvolumen mHSPC kan ses i Tabel 34 og Tabel 35.

**Tabel 34. Medicinrådets estimat af antal nye patienter med højvolumen mHSPC pr. år**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Apalutamid + ADT	240	285	285	285	285
Docetaxel + ADT	60	15	15	15	15
<b>Anbefales ikke</b>					
Apalutamid + ADT	0	0	0	0	0
Docetaxel + ADT	300	300	300	300	300

**Tabel 35. Medicinrådets estimat af antal nye patienter med lavvolumen mHSPC pr. år**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Apalutamid + ADT	160	160	160	160	160
Strålebehandling + ADT	40	40	40	40	40



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
	Anbefales ikke				
Apalutamid + ADT	0	0	0	0	0
Strålebehandling + ADT	200	200	200	200	200

## 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

### Patienter med højvolumen mHSPC

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af apalutamid + ADT til patienter med højvolumen mHSPC vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. XXXXXXXXXX DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 36. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 137,5 mio. DKK i år 5.

**Tabel 36. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser for patienter med højvolumen mHSPC, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>
Anbefales ikke	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>

### Patienter med lavvolumen mHSPC

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af apalutamid + ADT til patienter med lavvolumen mHSPC vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. XXXXXXXXXX DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 37. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 109,0 mio. DKK i år 5.

**Tabel 37. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser for patienter med lavvolumen mHSPC, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>
Anbefales ikke	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>



## 5. Diskussion

Medicinrådet har vurderet effekten af apalutamid til høj- og lavvolumen mHSPC baseret på en NMA. Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ikke er dokumenteret forskel i effekten på OS og PFS for apalutamid over for docetaxel for patienter med højevolumen mHSPC, men resultaterne antyder, at apalutamid kan have en positiv effekt på OS og PFS sammenlignet med strålebehandling for patienter med lavvolumen mHSPC. Medicinrådet understreger, at resultaterne fra NMA'en er behæftet med stor usikkerhed, særligt i forhold til forskelle i studiedesign, umodne data og uvished om, hvor sammenlignelige populationerne er, når de opdeles i forhold til sygdomsvolumen. Disse usikkerheder medfører, at validiteten af resultaterne fra NMA'en er tvivlsom.

Medicinrådet har vurderet omkostningseffektiviteten af behandling med apalutamid + ADT i forhold til docetaxel + ADT for patienter med højevolumen mHSPC. I den sundhedsøkonomiske analyse estimerer Medicinrådet, at de inkrementelle omkostninger forbundet med apalutamid + ADT sammenlignet med docetaxel + ADT er ca. [REDACTED] DKK. For patienter med lavvolumen mHSPC har Medicinrådet vurderet omkostningseffektiviteten af behandling med apalutamid + ADT i forhold til strålebehandling + ADT. I den sundhedsøkonomiske analyse estimerer Medicinrådet, at behandling med apalutamid + ADT giver en QALY-gevinst på 0,7 QALY, mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling er ca. [REDACTED] DKK. Dette resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK.

Resultaterne af de sundhedsøkonomiske analyser skal dog tolkes med stor forsigtighed, da HR for OS og PFS udledt af NMA'en er meget usikre. Derudover har resultaterne fra NMA'en også størst betydning for analysens resultat, da QALY-gevinsten er genereret ved den forlængede progressionsfri og samlet overlevelse med apalutamid + ADT, som er estimeret på baggrund af NMA'en og antagelsen om en konstant effektforskel mellem intervention og komparator i hele modellens tidshorisont.

Medicinrådet har udarbejdet probabilistiske følsomhedsanalyser, hvor kun HR for OS og PFS varieres inden for estimaternes 95 % konfidensinterval. For både patienter med høj- og lavvolumen mHSPC bemærker Medicinrådet, at en del af ICER-estimerne befinder sig i området, hvor apalutamid + ADT har både lavere effekt og er omkostningsmæssigt dyrere end docetaxel + ADT eller strålebehandling + ADT. For patienter med højevolumen mHSPC var andelen af simuleringer, der viste en bedre effekt med apalutamid + ADT sammenlignet med docetaxel + ADT, ca. [REDACTED] %. For patienter med lavvolumen mHSPC var andelen af simuleringer, der viste en bedre effekt med apalutamid + ADT sammenlignet med strålebehandling + ADT, ca. [REDACTED] %. Resultaterne af de probabilistiske følsomhedsanalyser skal ligeledes tolkes med forsigtighed, set i lyset af at validiteten af resultaterne fra NMA'en i sig selv er tvivlsom.



## 6. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark - Cancerregisteret 2017. 2018.
2. Dansk Prostata Cancer Gruppe (DAPROCA). DAPROCA Årsberetning 2020. 2021.
3. RADS. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2015;
4. DUCG - Dansk Urologisk Cancer Gruppe DaProCa (Prostatacancer). Kliniske retningslinjer 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://ducg.dk/daproca-prostatacancer/>
5. DaProCA. Kliniske retningslinjer for behandling af nydiagnosticeret metastatisk hormon sensitiv prostatacancer. 2021;
6. Mori K, Mostafaei H, Sari Motlagh R, Pradere B, Quhal F, Laukhtina E, et al. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis. Vol. 129, BJU International. John Wiley and Sons Inc; 2022. s. 423–33.
7. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2018;392(10162):2353–66.
8. EMA - European Medicines Agency. Erleada - produktresumé.
9. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(13):1191–203.
10. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Heal Econ Heal Policy* 2021 194. 2021;19(4):579–91.
11. Round J, Jones L, Morris S. Estimating the cost of caring for people with cancer at the end of life: A modelling study. *Palliative Medicine*. 2015;29(10):899–907.
12. Interim analysis of patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) who received abiraterone acetate as the first documented treatment for mCRPC following enrolment into a prospective registry (NCT02236637) 2016.



## 7. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Per Kongsted <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Edo Koco <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Jimmi Søndergaard <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Simon Buus <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Mads Hvid Aaberg Poulsen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Redas Trepiaikas <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Katharina Perell <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Rasmus Bisbjerg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Stine Trolle Poulsen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Leif Otterstrøm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Ole Jensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

#### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 8. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. september 2022	Godkendt af Medicinrådet.





## 9. Bilag

### 9.1 Oversigt over parametre inkluderet i probabilistisk sensitivetsanalyse

	Parametre	Statistisk fordeling antaget i PSA
Patient characteristics	Weight	Normal
	BSA	Normal
Clinical Inputs	OS HR	Lognormal
	PFS OS	Lognormal
Follow-up cost	Scheduled follow-up cost (per cycle)	Gamma
Compliance rates	APA_mHSPC_compliance rates	Beta
	ADT_mHSPC_compliance rates	Beta
	RT_mHSPC_compliance rates	Beta
	AAP_mCRPC_compliance rates	Beta
	ENZ_mCRPC_compliance rates	Beta
	DOC_mCRPC_compliance rates	Beta
	ADT_mCRPC_compliance rates	Beta
	Pred_mCRPC_compliance rates	Beta
	CAB_mCRPC_compliance rates	Beta
	Radium_mCRPC_compliance rates	Beta
One-time cost	AE cost mHSPC	Gamma
	End of life cost	Gamma
Subsequent treatments	SubTx_Onetime_Cost	Gamma
	Transp_mCRPC_Onetime_Cost	Gamma
	Patient_mCRPC_Onetime_Cost	Gamma
	MRU_mCRPC_Onetime_Cost	Gamma
Utility Inputs	Baseline utility (PFS Utility)	Beta
	Utility decrement from AEs	Beta
	PPS Utility	Beta

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

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