

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af abirateron acetat til behandling af nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakrcft

Handelsnavn	ZYTIGA
Generisk navn	Abirateron acetat
Firma	Janssen A/S
ATC-kode	L02BX03
Virkningsmekanisme	Abirateron acetat konverteres <i>in vivo</i> til abirateron, som hæmmer androgenbiosyntese ved selektivt at inhibere enzymet 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17), som er nødvendig for androgenbiosyntese i testikler, binyrer og prostatakarcinomvæv.
Administration/dosis	Abirateron acetat er tilgængelig som 500 mg-tabletter til oral brug. Abirateron acetat administreres som en daglig dosis a 1000 mg (2 tabletter) i kombination med prednison eller prednisolon i en dosis på 5 mg dagligt. Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
EMA-indikation	Behandling af nydiagnosticeret, metastaserende hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) med højrisiko hos voksne mænd i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT).
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	19. februar 2018 19. februar 2018 8521 1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling	5
2.2	Abirateron acetat	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Valg af effektmål.....	6
	Kritiske effektmål.....	7
	Vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser	12
7	Referencer	12
8	Bilag Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	14

Forkortelser

ADT:	Androgen deprivationsterapi (kastrationsbehandling)
CI:	Konfidensinterval
CYP17:	17 α -hydroxylase/C17,20-lyase
EMA:	European Medicines Agency
EPAR:	European Public Assessment Report
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System)
GS:	Gleason score (skala fra 6 til 10 som bruges til at vurdere, hvor aggressiv kræften er)
HR:	Hazard Ratio
ITT:	Intention-to-treat
LHRH:	Luteinising Hormone Releasing Hormone
MDT:	Multidisciplinært team
mCRPC:	Metastaserende kastrationsresistent prostatakræft
mCSPC:	Metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft
mHSPC:	Metastaserende hormonsensitiv prostatakræft
OR:	Odds Ratio
OS:	Overlevelse (overall survival)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (progression free survival)
PS:	Performance status
RECIST:	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR:	Relativ Risiko

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af abirateron acetat med henblik på anvendelse som mulig standardbehandling til patienter med nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakrcæft (mCSPC) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende abirateron acetat modtaget den 16. oktober 2017.

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

2 Baggrund

Prostatakrcæft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakrcæft forekommer sjældent hos mænd under 50 år, men incidensen er herefter stærkt stigende [1]. Incidensen for perioden 2011-2015 er angivet til 4519 tilfælde per år. Ved udgangen af 2017 levede 38.210 mænd med prostatakrcæft [1]. Den relative overlevelse for patienter diagnosticeret med prostatakrcæft i perioden 2013-2015 er efter 1 år 98 % og efter 5 år 88 % [2].

Fagudvalget estimerer, at ca. 500 af de årligt diagnosticerede vil have fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Heraf anslås det, at ca. 250 vil have højvolumen sygdom. 5-års-overlevelsen for denne patientgruppe er 25 % [3]. Disse patienter vil på nuværende tidspunkt kunne tilbydes tidlig behandling med docetaxel i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) [4]. Fagudvalget vurderer, at denne patientgruppe også vil være kandidater til behandling med abirateron acetat, da der er et væsentligt sammenfald mellem patienter med højvolumen sygdom og højrisiko sygdom.

I forhold til prognose og behandling inddeles prostatakrcæft i tre kategorier: lokaliseret, lokalavanceret og metastaserende sygdom. I den nuværende praksis skelnes mellem høj- og lavvolumen metastaserende kastrationssensitiv prostatakrcæft (mCSPC). Højvolumen sygdom er defineret ved visceral metastasering og/eller udbredt knoglemetastasering defineret som 4 eller flere knoglemetastaser, hvoraf mindst 1 ligger uden for bækkenet/columna. Lavvolumen sygdom er defineret ved mindre end 4 knoglemetastaser og ingen viscerale metastaser.

Patienter vurderes at have højrisiko sygdom, hvis mindst to af følgende gør sig gældende: Gleason Score \geq 8, 3 eller flere metastaser på knogleskanning, viscerale metastaser (lymfeknuder undtaget) på CT- eller MR-skanning [5].

2.1 Nuværende behandling

Nydiagnosticerede patienter med højvolumen mCSPC tilbydes på nuværende tidspunkt ADT, enten ved bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH)-analoger, i kombination med docetaxel (75 mg/m² docetaxel hver 3. uge i op til 6 serier), såfremt de er i en god performance status (PS) 0-1 og har tilfredsstillende organfunktion [4]. Patienter med lavvolumen sygdom kan diskuteres på konference i et multidisciplinært team (MDT) og vurderes med henblik på en eventuel gavnlig effekt af tidlig behandling med docetaxel [4].

De nuværende retningslinjer for behandling af mCSPC er baseret på data fra randomiserede kontrollerede studier, som har vist, at behandling med docetaxel i kombination med ADT er forbundet med en forlænget overlevelse sammenlignet med ADT alene [6,7]. Resultaterne fra tre studier, CHAARTED, STAMPEDE og GETUG-AFU 15, som har sammenlignet effekten af ADT i kombination med docetaxel med ADT alene, er sammenfattet i en metaanalyse. Denne fandt, at anvendelse af docetaxel til patienter med mCSPC er forbundet med signifikant længere overlevelse og progressionsfri overlevelse end ADT alene [8]. Subgruppeanalyse i CHAARTED viste, at patienter med højvolumen sygdom havde størst fordel af behandling med docetaxel. Behandling med docetaxel i kombination med ADT sammenlignet med ADT alene var forbundet med 17 måneders forlænget overlevelse i højvolumengruppen [6].

2.2 Abirateron acetat

Abirateron acetat gives sammen med prednison eller prednisolon og er indiceret til 1. linjebehandling af nydiagnosticerede patienter med højrisiko mHSPC, som har påbegyndt ADT inden for de sidste 3 måneder. I dansk kontekst vil man for den pågældende population benytte begrebet metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC) frem for metastaserende hormonsensitiv prostatakræft (mHSPC) for at undgå begrebsforvirring, da mange kastrationsrefraktære patienter stadig er hormonsensitive; mCSPC er derfor en mere retvisende betegnelse. Ved nydiagnosticerede patienter forstås patienter diagnosticeret inden for 3 måneder.

ADT virker ved at reducere androgenproduktionen i testiklerne, men påvirker ikke androgenproduktionen i binyrerne eller i tumoren, hvorfor testosteron stadig kan detekteres i serum. Abirateron acetat omdannes *in vivo* til abirateron, som hæmmer enzymet 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17), som er nødvendig for androgenbiosyntese i både testiklerne, binyrerne og tumoren. Behandling med abirateron acetat i kombination med ADT, som LHRH-analoger eller orkiektomi, vil derfor resultere i, at serumtestosteronniveauet reduceres yderligere [9].

Abirateron acetat er tilgængelig som 500 mg-tabletter til oral brug. Abirateron acetat administreres som en daglig dosis a 1000 mg (2 tabletter) i kombination med prednison eller prednisolon i en dosis på 5 mg dagligt. Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Abirateron acetat plus prednison eller prednisolon er på nuværende tidspunkt allerede godkendt af EMA til behandling af metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (mCRPC)-patienter, som er asymptomatiske eller har lette symptomer efter progression på ADT, hvor kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret, samt behandling af mCRPC-patienter, hvis sygdom er progredieret under eller efter docetaxelbaseret kemoterapibehandling [10].

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvad er den kliniske merværdi af abirateron acetat plus prednison eller prednisolon i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med standardbehandling til mænd med nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC)?*

Population

Nydiagnosticerede patienter med højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC), som har påbegyndt ADT inden for 3 måneder.

Intervention

Abirateron acetat plus 5 mg prednison eller prednisolon i kombination med ADT, jf. afsnit 2.2.

Komparator

Docetaxel i kombination med ADT.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse Andel patienter i live efter 2 år	En median forskel på 4 måneder En forskel på 10 procentpoint
Uønskede hændelser	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med grad 3-5 AE'er	En forskel på 10 procentpoint

			Andel af patienter med grad 5 AE'er Derudover en kort beskrivelse af disse events	En forskel på 2 procentpoint
			Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne baseret på de kliniske studier med henblik på at vurdere hændelsernes alvorlighed, håndterbarhed og tyngde.	Narrativ vurdering
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS Andel af patienter der er progressionsfri efter 12 måneder	En median forskel på 5 måneder En forskel på 8 procentpoint
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet	FACT-P: Gennemsnitlig ændring over tid Tid: Efter 3, 6, 12 og 24 måneders behandling	Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline på 10 point [11]

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).
* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Den samlede kliniske merværdi af abirateron acetat forventes baseret på en median opfølgningstid på 30,4 måneder [5].

Kritiske effektmål

Overlevelse (OS)

Overlevelse (overall survival, OS) er guldstandard for at demonstrere klinisk effekt i kræftstudier, herunder prostatakræft. Det er et patientrelevant effektmål, der belyser patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering til død uanset årsag.

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for median overlevelse er 4 måneder. Fagudvalget har baseret den mindste klinisk relevante forskel på den observerede forskel i median

overlevelse i studier af lægemidler, der er godkendt til brug ved mCRPC. Forskellen i median overlevelse i disse studier er observeret til at være i spændet fra 2-4 måneder. Den fastsatte grænse kan sættes i forhold til ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale, som er et redskab til vurdering af størrelsen af kræftlægemidlers kliniske værdi. For lægemidler, som er livsforlængende og ikke kurative, hvor den mediane overlevelse for standardbehandling er over 24 måneder, svarer grad 1 til en triviel klinisk betydende effekt og grad 4 til en væsentlig klinisk betydende effekt [12]. Den valgte mindste klinisk relevante forskel på 4 måneder svarer til en grad 2-kategorisering, hvilket fagudvalget vurderer vil give merværdi for patienten.

Fagudvalget ønsker desuden opgørelse over patienter i live efter 2 år. Taget 5-års-overlevelsen for den aktuelle patientgruppe i betragtning, vurderer fagudvalget at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der er i live efter 2 år, er klinisk relevant. Som for median overlevelse har fagudvalget baseret den mindste klinisk relevante forskel på den observerede forskel i overlevelse i studier af lægemidler, der er godkendt til brug ved mCRPC. I disse studier er forskellen i 2-års-overlevelse 5-10 procentpoint.

Uønskede hændelser (AE)

Uønskede hændelser har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Da det optimale mål for kræftbehandling er forbedret overlevelse med mindst mulig toksicitet vægter fagudvalget dette effektmål som kritisk.

Der ønskes en sammenligning af andelen af patienter, der får grad 3-5 uønskede hændelser (AE). Den mindste klinisk relevante forskel er sat til 10 procentpoint. Herudover ønskes en opgørelse over andelen af patienter, der får grad 5 uønskede hændelser samt en kort beskrivelse af disse. Fagudvalget vurderer, at grad 5 uønskede hændelser er særligt kritisk, idet det omhandler mortalitet. For dette effektmål er den mindste klinisk relevante forskel sat til 2 procentpoint. Da der ikke foreligger kliniske studier, der direkte sammenligner effekten af abirateron acetat og docetaxel, bør ansøger lave en vurdering af, om sammenligning af hændelsesfrekvenser kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign og dataindsamling i disse. Overvejelser omkring dette skal indgå i den endelige ansøgning.

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne for abirateron acetat og docetaxel med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne. Ansøger bedes derfor bidrage med en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for hvert lægemiddel baseret på de i analysen inkluderede kliniske studier og eventuelt produktresumé.

Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse (PFS) defineres som tiden fra randomisering til observeret radiologisk progression eller død uanset årsag. Radiologisk progression er defineret ved forekomst af knoglemetastaser bestemt ved knogleskanning [13] eller forekomst af bløddelsmetastaser bestemt ved CT- eller MR-skanning i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) [14]. Fagudvalget vurderer, at dette er et vigtigt effektmål, da det belyser perioden under sygdomsforløbet, hvor sygdommen er i ro og patienten eventuelt er behandlingsfri, hvilket har stor betydning for patientens livskvalitet.

Der ønskes en opgørelse over forskellen i median PFS. Fagudvalget vurderer, at en median forskel på 5 måneder er klinisk relevant.

Desuden ønskes en sammenligning af andelen af patienter, der er progressionsfri efter 12 måneder. Her er den mindste klinisk relevante forskel sat til 8 procentpoint.

Livskvalitet

Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål, som vurderes at være af vigtig betydning for den samlede vurdering.

Patienter behandlet med abirateron acetat eller docetaxel gennemlever meget forskellige behandlingsforløb, idet abirateron acetat gives kontinuert i tabletform, og docetaxel gives intravenøst hver 3. uge til maksimalt 6 serier over en periode på cirka 15 uger med start mediant 1 måned efter påbegyndelse af androgen deprivationsterapi [6,7]. Derfor ønsker fagudvalget, at data for livskvalitet opgøres efter 3, 6, 12 og 24 måneder. Dette effektmål forventes derfor også at kunne give en indikation af, om der er en væsentlig forskel imellem bivirkningerne fra et behandlingsforløb med tidlig abirateron acetat og tidlig docetaxel.

Til måling af livskvalitet kan FACT-P anvendes. FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate) er et valideret spørgeskema, der bruges i vurdering af den helbredsrelaterede livskvalitet hos mænd med prostatakræft. Spørgeskemaet adresserer fem forskellige domæner, som er fysisk velvære, social-/familievelvære, følelsesmæssigt velvære, funktionelt velvære og yderligere bekymringer [15]. En ændring i score på mindst 6-10 point på en skala fra 0-156 indikerer en klinisk relevant forbedring eller forværring i livskvalitet [16]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for FACT-P er 10 point baseret på Basch et al. 2013, som benytter en mere konservativ grænse [11].

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European Public Assessment Report (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

<p>Lægemiddel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron acetat <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>Indikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prostatakræft • Androgen deprivationsterapi (ADT) <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR</i></p>		
<p>Komparator</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

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

Studier ekskluderes på baggrund af de PICO-beskrivelser, der er angivet under det kliniske spørgsmål. Studierne skal rapportere mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål. Hvis der findes randomiserede kontrollerede studier, som kan besvare de kliniske spørgsmål, inkluderes data fra disse. Hvis der ikke findes randomiserede kontrollerede studier, kan data fra ukontrollerede kliniske studier inddrages. Data kan også ekstraheres fra EMAs EPAR, selvom denne ikke identificeres i litteratursøgningen.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks.

abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedrørende klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

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

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

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

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

For effektmål (OS, grad 3-5 AE'er, grad 5 AE'er, PFS) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode eller tilsvarende), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Såfremt dette er relevant, ønskes der en vurdering af, om studierne er homogene nok til at sammenligne. Derudover skal det angives, hvilke studier der benyttes til at besvare relevante PICO-spørgsmål. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

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

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

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

6 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker fra ansøger en kort gennemgang, som beskriver forskelle i administrationsprocedurer mellem intervention og komparator, samt hvilken betydning disse forskelle har for patienten. Fagudvalget ønsker desuden en opgørelse over, hvor mange patienter der har højvolumen sygdom inden for højrisikogruppen i LATITUDE-studiet.

7 Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark - Cancerregisteret. 2016;51.
2. Sundhedsdatastyrelsen. Kræftoverlevelse i Danmark 2001-2015. 2017.
3. Sturge J, Caley MP, Waxman J. Bone metastasis in prostate cancer: Emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(6):357–68.
4. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Tidlig kemoterapi til patienter som påbegynder kastrationsbehandling for metastaserende prostatacancer. Tillæg til Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastaserende kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2016.
5. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;NEJMoa1704174.
6. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737–46.
7. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163–77.
8. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Buttigliero C, Fiori C, Porpiglia F, et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;69(4):563–73.
9. Attard G, Reid AHM, Yap TA, Raynaud F, Dowsett M, Settatree S, et al. Phase I clinical trial of a

selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol.* 2008;26(28):4563–71.

10. EMA - European Medicines Agency. Bilag 1 produktresumé - ZYTIGA. 2017;1–39.
11. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: Patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1193–9.
12. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol.* 2015;26(8):1547–73.
13. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1148–59.
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47.
15. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta K. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Adult Urol.* 1997;4295(97).
16. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. Estimating clinically meaningful changes for the functional assessment of cancer therapy - Prostate: Results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Value Heal.* 2009;12(1):124–9.

8 Bilag Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Inge Mejlholm Overlæge	LVS
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Kan ikke udpege	Region Nordjylland
Simon Buus <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Michael Borre <i>Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., ph.d.</i>	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Ulla Geertsen <i>Ledende overlæge</i>	Region Syddanmark
Hans-Erik Wittendorff <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Niels Henrik Holländer <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Rasmus Bisbjerg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Annette Nørkær Pedersen <i>Afdelingsleder, farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Stefan Tiessen <i>Overlæge</i>	Dansk Urologisk Selskab
Ahmed H. Zedan <i>Ph.d.-studerende</i>	Inviteret af formanden
2 patientrepræsentanter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
--

Sekretariatets arbejdsgruppe:

Ditte Marie Brix (projekt- og metodeansvarlig)

Anette Pultera Nielsen (koordinator)

Gedske Thomsen, Annemette Anker Nielsen og Jan Odgaard Jensen