

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af abirateron acetat til behandling af nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakrcæft

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 administreres som en daglig dosis a 1000 mg (2 tabletter a 500 mg) 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 prostatakarcinom (mHSPC) med højrisiko hos voksne mænd i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT).
Godkendelsesdato	30. maj 2018
Offentliggørelsesdato	30. maj 2018
Dokumentnummer	19789
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1	

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at abirateron acetat til patienter med nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakkræft (mCSPC) med performance status 0-1 giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

ADT:	Androgen deprivationsterapi (kastrationsbehandling)
CI:	Konfidensinterval
CYP17:	17 α -hydroxylase/C17,20-lyase
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FACT-P:	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>
GS:	<i>Gleason score</i> (skala fra 6 til 10 som bruges til at vurdere, hvor aggressiv kræften er)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LHRH:	<i>Luteinising Hormone Releasing Hormone</i>
MDT:	Multidisciplinært team
mCRPC:	Metastaserende kastrationsresistent prostatakraft
mCSPC:	Metastaserende kastrationssensitiv prostatakraft
mHSPC:	Metastaserende hormonsensitiv prostatakraft
OR:	<i>Odds Ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
PS:	<i>Performance status</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret forsøg (<i>randomized controlled trial</i>)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR:	Relativ Risiko

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling	9
6	Klinisk merværdi	9
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	9
6.1.1	Gennemgang af studier	10
6.1.2	Resultater og vurdering	12
6.1.3	Evidensens kvalitet	18
6.1.4	Konklusion	18
7	Andre overvejelser	18
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	19
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	19
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	19
11	Referencer	19
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	21
13	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	22
13.1	Cochrane Risk of Bias.....	22
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af abirateron acetat	
	25	

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af abirateron acetat til patienter med nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til gældende standardbehandling (docetaxel).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros, vurderer Medicinrådet, om abirateron acetat anbefales som mulig standardbehandling.

Vurderingsrapporten beror på den endelige ansøgning fra ansøgende virksomhed Janssen A/S.

2 Baggrund

Metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC)

Prostatakræft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakræft 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 prostatakræft [1]. Den relative overlevelse for patienter diagnosticeret med prostatakræft i perioden 2013-2015 var efter 1 år 98 % og efter 5 år 88 % [2].

I forhold til prognose og behandling inddeles prostatakræft i tre kategorier: lokaliseret, lokalavanceret og metastaserende sygdom. I den nuværende praksis skelnes herudover mellem høj- og lavvolumen metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (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.

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

Fagudvalget estimerer, at ca. 500 af de årligt nydiagnosticerede 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 blive tilbudt 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.

Nuværende behandling

I henhold til RADS-vejledningen fra 2016 [4] tilbydes nydiagnosticerede patienter med højvolumen mCSPC 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].

RADS-vejledningen 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].

Anvendelse af det nye lægemiddel

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 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 til behandling af mCRPC-patienter, hvis sygdom er progredieret under eller efter docetaxelbaseret kemoterapibehandling [10].

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt af Medicinrådet den 19. februar 2018.

Den endelige ansøgning fra Janssen blev modtaget den 13. april 2018.

I forbindelse med validering af ansøgningen har Medicinrådets sekretariat efterspurgt og modtaget yderligere informationen vedrørende udførelse af litteratursøgning, analyser af effektmål samt betydningen af forskelle i administrationsmåde for abirateron acetat (tablet) og docetaxel (intravenøs infusion).

Da Medicinrådet ikke anvender data estimeret ved brug af ekstrapoleringsmetoder, er resultater fra sådanne analyser ikke inkluderet i vurderingen.

Medicinrådets sekretariat har efterspurgt nedenstående data, men ansøger har ikke haft mulighed for at levere dette:

- Konfidensinterval for andelen af patienter i live efter 2 år, opgjort i absolutte tal
- Konfidensinterval for andelen af patienter uden progression, opgjort i absolutte tal
- Konfidensinterval for median PFS, opgjort i absolutte tal
- Opgørelse af uønskede hændelser grad 3-5
- Opgørelse af uønskede hændelser grad 5

Der findes ingen studier som direkte sammenligner effekten af abirateron acetat og docetaxel i den valgte population, som specificeret i protokollen. Ansøger har derfor udarbejdet en netværksmetaanalyse (NMA) baseret på data fra tre kliniske studier. Studierne inkluderer, i overensstemmelse med Medicinrådets protokol, data på patienter behandlet med enten abirateron acetat i kombination med ADT eller docetaxel i kombination med ADT. Vurderingen af abirateron acetats merværdi vil derfor basere sig herpå.

4 Litteratursøgning

Ansøger har udført to systematiske litteratursøgninger: en primær søgning foretaget den 10. juli 2017 og en supplerende søgning foretaget den 21. februar 2018, hvor der blev søgt efter litteratur udgivet efter den 10. juli 2017. Derudover, har ansøger under udarbejdelse af den endelige ansøgning, identificeret yderligere én relevant artikel.

Tre randomiserede kontrollerede fase 3-studier (GETUG-AFU 15, CHAARTED og LATITUDE) blev inkluderet i analysen, da de opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier og således kunne besvare det kliniske spørgsmål i protokollen. LATITUDE fremgår af EMAs offentlige vurderingsrapport (EPAR) for abirateron acetat. I tillæg til dette har ansøger yderligere identificeret ét randomiseret kontrolleret fase 3-studie (STAMPEDE), som ansøger benytter i sensitivitetsanalyser, som understøtter deres primære analyser. Da vurderingen ikke baserer sig på resultaterne fra sensitivitetsanalyserne, vil dette studie ikke blive nærmere beskrevet.

Herudover har ansøger inkluderet yderligere én artikel, som beskriver livskvalitetsdata fra CHAARTED. Denne artikel blev ikke fundet i den supplerende søgning, da den ikke var publiceret, da søgningen blev udført.

Nedenfor følger en tabel over samtlige inkluderede publikationer i analysen af den kliniske merværdi af abirateron acetat i kombination med ADT sammenlignet med docetaxel i kombination med ADT.

Tabel 1. Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi af abirateron acetat i kombination med ADT sammenlignet med docetaxel i kombination med ADT.

Reference	Klinisk forsøg	NCT-nummer
Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Gravis et al. 2013. The Lancet Oncology.	GETUG-AFU 15, hovedanalyse	NCT00104715
Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU 15 Trial. Gravis et al. 2016. European urology.	GETUG-AFU 15, yderligere analyse	NCT00104715
Burden of metastatic hormon-sensitiv prostate cancer to identify men more likely to benefit from early docetaxel. Gravis et al. 2017. Abstract (#136) presented at ASCO GU 2017. Journal of Clinical Oncology.	GETUG-AFU 15, yderligere analyse	NCT00104715
Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Sweeney et al. 2015. The New England journal of medicine.	CHAARTED, hovedanalyse	NCT00309985
Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy (C-HT) in low and high volume hormone naïve metastatic prostate cancer (prCa): E3805 CHAARTED trial. Sweeney et al. 2016. Abstract presented at ESMO 2016. Annals of Oncology 27.	CHAARTED, yderligere analyse	NCT00309985
Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. Morgans et al. 2018. Journal of Clinical Oncology.	CHAARTED, yderligere analyse	NCT00309985
Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. Kyriakopoulos et al. 2017. Journal of Clinical Oncology.	CHAARTED, yderligere analyse	NCT00309985
Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. Fizazi et al. 2017. The New England journal of medicine.	LATITUDE, hovedanalyse	NCT01715285
Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomized phase 3 trial. Chi et al. 2018. The Lancet Oncology.	LATITUDE, yderligere analyse	NCT01715285

Tabel 2. Publikationer inkluderet i sensitivitetsanalyser

Reference	Klinisk forsøg	NCT-nummer
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. James et al. 2016. The Lancet.	STAMPEDE, hovedanalyse	NCT00268476
Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. James et al. 2017. The New England journal of medicine.	STAMPEDE, hovedanalyse	NCT00268476

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige". I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen per effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Da der ikke foreligger kliniske studier, der direkte sammenligner effekten af abirateron acetat og docetaxel, har ansøger lavet en indirekte sammenligning ved anvendelse af en Bayesiansk netværksmetaanalyse (NMA). Den Bayesianske model sammenligner data fra de enkelte studier med parametre, der afspejler den relative behandlingseffekt af hver intervention (abirateron acetat plus prednison i kombination med ADT og docetaxel i kombination med ADT), sammenlignet med referencebehandlingen, ADT. Baseret på disse grundlæggende parametre bliver den relative effekt mellem abirateron acetat og docetaxel beregnet.

I analysen anvendes data fra ITT-populationen fra LATITUDE og data fra subgrupperne indeholdende nydiagnosticerede, højvolumen patienter fra GETUG-AFU 15 og CHARTED, da disse populationer anses for at være relativt ens, og de svarer til den definerede population i protokollen.

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion 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 prostatakraft (mCSPC)?

Fagudvalget vurderer, at abirateron acetat til patienter med nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC) med performance status 0-1 giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

Der indgår 3 relevante kliniske studier i netværksmetaanalysen (NMA). Disse studier er kort beskrevet nedenfor og studiekarakteristik er anført i tabel 3.

GETUG-AFU 15 (NCT00104715): Resultaterne fra GETUG-AFU 15 er publiceret fra 2013 til 2017 og er baseret på et open-label, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 385 mCSPC-patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til behandling med enten ADT plus docetaxel (75 mg/m²) hver 3. uge i maksimalt 9 serier eller behandling med ADT alene. Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalysen er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der blev eksponeret for behandling.

CHAARTED (NCT00309985): Resultaterne fra CHAARTED er publiceret fra 2015 til 2018 og er baseret på et open-label, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 790 mCSPC-patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til behandling med enten ADT plus docetaxel (75 mg/m²) hver 3. uge i maksimalt 6 serier eller behandling med ADT alene. Analyse af det primære endepunkt blev udført på data fra ITT-populationen. Uønskede hændelser blev kun systematisk rapporteret for patienter behandlet med ADT plus docetaxel.

LATITUDE (NCT01715285): Resultaterne fra LATITUDE er publiceret fra 2017 til 2018 og er baseret på et dobbelt-blindet, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 1198 nydiagnosticerede, højrisiko mCSPC-patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til behandling med enten ADT plus abirateron acetat (1000 mg dagligt) og prednison (5 mg dagligt) eller behandling med ADT alene. Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen og sikkerhedsanalysen er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der blev eksponeret for behandling.

Tabel 3. Karakteristika af studier inkluderet i analysen

	GETUG-AFU 15 2013 [11–13]	CHAARTED 2015 [14–17]	LATITUDE 2017 [18,19]
Studiedesign	Open-label RCT	Open-label RCT	Dobbelt-blindet RCT
Intervention og komparator	ADT ± docetaxel	ADT ± docetaxel	ADT ± abirateron acetat + prednison
Antal patienter med mCSPC	385	790	1198
Median opfølgning	83,9 måneder	53,7 måneder	30,4 måneder
Primære endepunkt	OS	OS	OS
Sekundære endepunkter	PFS - bestemt biokemisk/symptomatisk/radiologisk	Tid til kastration-resistent prostatakræft (PC) -	Tid til skeletrelaterede hændelser (SRE)

	Tid til næste efterfølgende terapi til prostatakræft (PC)	bestemt biokemisk/symptomatisk/radiologisk Tid til klinisk progression Andel patienter med PSA < 0,2 ng/ml ved 6 måneder Andel patienter med PSA < 0,2 ng/ml ved 12 måneder	Tid til smerteprogession Tid til efterfølgende behandling Tid til initiering af kemoterapi Tid til PSA-progression
Sikkerhedsdata	Rapporteret	Rapporteret for docetaxel-armen	Rapporteret
Redskaber brugt ved bestemmelse af livskvalitet	EORTC QLQ C30	FACT-P, Brief Pain Inventory-Short Form	FACT-P, Brief Pain Inventory-Short Form, BFI og EQ-5D-5L
Databehandling	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen Sikkerhedsanalysen er baseret på sikkerhedspopulationen	Analyse af det primære endepunkt blev udført på data fra ITT-populationen Uønskede hændelser er kun rapporteret for docetaxel-armen	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen Sikkerhedsanalysen er baseret på sikkerhedspopulationen

Population

Baselinekarakteristika for patienterne i de inkluderede studier er beskrevet kort nedenfor og anført i tabel 4.

I alt 2373 mCSPC-patienter er inkluderet i de 3 identificerede studier. Den gennemsnitlige alder var 63 år i GETUG-AFU 15, 64 år i CHAARTED og 68 år i LATITUDE.

I GETUG-AFU 15 og CHAARTED indgik både nydiagnosticerede og tidligere behandlede lav- og højvolumen mCSPC-patienter, mens der i LATITUDE kun indgik nydiagnosticerede, højrisiko mCSPC-patienter. I GETUG-AFU 15 og CHAARTED var andelen af nydiagnosticerede patienter henholdsvis 72 % og 73 %, mens andelen i LATITUDE var 100 %. Patienter med højvolumen sygdom udgjorde 52 % og 65 % i henholdsvis GETUG-AFU 15 og CHAARTED, mens de udgjorde 79,7 % i LATITUDE.

Performance status i GETUG-AFU 15 var angivet ved brug af Karnofsky score, som lå på 100 % for hele population. Performance status i CHAARTED og LATITUDE var angivet ved brug af ECOG. I CHAARTED indgik flere patienter med ECOG 0 (69-70 %) end i LATITUDE (55 %). Færre patienter i GETUG-AFU 15 (56 %) og CHAARTED (61 %) havde GS 8-10 end i LATITUDE (98 %).

Af det ovenstående kan det konkluderes, at patientpopulationen i LATITUDE er gennemsnitligt ældre og generelt mere syge end patientpopulationerne i GETUG og CHAARTED. I netværksmetaanalysen, som danner basis for vurderingen, anvendes data fra ITT-populationen fra LATITUDE og data fra subgrupperne indeholdende nydiagnosticerede, højvolumen patienter fra GETUG-AFU 15 og CHAARTED, da disse populationer anses for at være relativt ens. Fagudvalget vurderer, at der generelt er overensstemmelse mellem disse populationer og den danske population, som skal behandles.

Tabel 4. Baselinekarakteristika for patienter i de inkluderede studier

	GETUG-AFU 15 2013 [11–13]	CHAARTED 2015 [14–17]	LATITUDE 2017 [18,19]
Antal patienter med mCSPC	385 Inddelt i høj og lav volumen (retrospektivt)	790 Inddelt i høj og lav volumen (prospektivt)	1198 Højrisiko
Median alder, år (range)	63 (57–70)	64 (36–91)	68 (33-92)
Andel patienter med nydiagnosticeret mCSPC	72 %	73 %	100 %
Andel patienter med højvolumen mCSPC	52 % (202/385)	65 % (514/790)	79.7 % (955/1198)
Gleason score 8-10	56 %	61 %	98 %
Performance status	ADT alene: Median Karnofsky score: 100 % (80-100) ADT ± docetaxel Median Karnofsky score: 100 % (90-100)	ADT alene: ECOG 0: 69 % ECOG 1: 29 % ECOG 2: 1,5 % ADT ± docetaxel ECOG 0: 70 % ECOG 1: 29 % ECOG 2: 1,5 %	ADT alene: ECOG 0: 55 % ECOG 1: 42,4 % ECOG 2: 2,7 % ADT ± abirateron acetat + prednison ECOG 0: 54,6 % ECOG 1: 41 % ECOG 2: 4,4 %
Tidligere adjuvant hormonterapi	Tilladt, hvis ADT var afsluttet ≥ 12 måneder inklusion i studie.	Tilladt, hvis ADT var ≤ 24 måneder i varighed, og progression var sket > 12 måneder efter afslutning af behandling.	Forudgående farmakoterapi, strålebehandling eller operation for metastaserende prostatakræft var ikke tilladt, med undtagelse af ADT op til 3 måneder eller 1 palliativ strålebehandling eller kirurgisk behandling.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Samlet overlevelse (kritisk)

Resultatet fra netværksmetaanalysen er baseret på data fra GETUG-AFU 15, CHAARTED og LATITUDE.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Median overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	4 måneder		Median ikke nået for interventionen
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	HR: 0,92 [0,69; 1,23]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Andel patienter i live efter 2 år

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint		0,7 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	HR: 0,92 [0,69; 1,23]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Median overlevelse er ikke nået for patienter behandlet med abirateron acetat i LATITUDE, hvorfor der ikke kan angives en absolut effektforskel. Som følge af resultaterne fundet ved første interim analyse i LATITUDE blev studiet afblindet og cross over til interventionsarmen muliggjort.

Ved 2 år ses en absolut forskel i overlevelse mellem højrisiko/højvolumen mCSPC-patienter behandlet med abirateron acetat og docetaxel på 0,7 procentpoint. Dette overstiger ikke den prædefinerede grænse for den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint. Fagudvalget vurderer imidlertid, at man ved 2 år ikke kan forvente at se store effektforskelle mellem grupperne grundet patienternes prognose. 5-årsoverlevelsesraten for den pågældende patientgruppe er 25 %.

Den relative effektforskel (HR: 0,92 [0,69; 1,23]) indplacerer abirateron acetat i kategorien for ingen merværdi jf. væsentlighedskriterierne, da konfidensintervallets øvre grænse er ≥ 1,00.

Baseret på det tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at abirateron acetat har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med docetaxel, hvad angår samlet overlevelse.

Uønskede hændelser (AE'er) (kritisk)

Forskellig indsamling og opgørelse af uønskede hændelser grad 3-5 i studierne vanskeliggør kvantitativ sammenligning på tværs, hvorfor en sådan sammenligning ikke kan laves forsvarligt. Baseret herpå vurderer fagudvalget, at abirateron acetat har ikkedokumentar merværdi sammenlignet med docetaxel, hvad angår uønskede hændelser grad 3-5 og uønskede hændelser grad 5. Forskellen i bivirkningsprofil mellem intervention og komparator vil derfor udelukkende blive belyst ved en kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne.

Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne

Abirateron acetat og docetaxel er lægemidler med væsentlig forskellige bivirkningsprofiler i overensstemmelse med deres forskellige virkemåde. Fagudvalget vurderer, at abirateron acetat er et vigtigt behandlingsalternativ til patienter, hvor behandling med docetaxel ikke er tilrådeligt, eller behandlingen ikke tolereres af patienten.

Abirateron acetat

Med udgangspunkt i produktresuméet for abirateron acetat er hyppige og alvorlige bivirkninger beskrevet nedenfor [10]. Produktresuméet inkluderer data fra kliniske studier inden for de godkendte indikationer (herunder LATITUDE) samt spontane indberetninger.

De mest markante bivirkninger forårsages af mineralokortikosteroidoverskud, som kommer til udtryk som hypertension, hypokaliæmi og væskeretention i form af ødemer. Disse bivirkninger blev observeret i $\geq 10\%$ af patienterne. Af samme årsag anvendes kortikosteroid (prednison/prednisolon) sammen med abirateron acetat, da dette reducerer incidensen samt sværhedsgraden af bivirkningerne.

Vigtigt at bemærke sås der i den kastrationssensitive population (i LATITUDE) en højere incidens af hypertension og hypokaliæmi end i de øvrige studier, hvor abirateron acetat anvendes senere i behandlingen (mCRPC-patienter). En mulig forklaring på denne øgede forekomst af mineralkortikosteroid relaterede hændelser kan være, at en mindre dosis prednison blev anvendt i tillæg til abirateron sammenlignet med tidligere studier (5 mg vs. 10 mg). Ligeledes var behandlingens længde i LATITUDE længere end i tidligere studier.

Levertoksicitet, som oftest er reversibel, er en vigtig bivirkning ved brug af abirateron acetat. I de kliniske studier er levertoksicitet med forhøjede leverenzymmer observeret i 6 % af patienterne, som modtog abirateron acetat. Ofte blev dette observeret under de 3 første måneders behandling. I LATITUDE, som alene indbefatter de kastrationssensitive patienter, sås en lidt højere incidens på 8,4 % i abirateron acetatarmen. Ti af disse patienter ophørte med behandling som følge af levertoksicitet.

Ved behandling af patienter med underliggende hjertesygdom er der behov for påpasselighed ved anvendelse af abirateron acetat. Således kan forhøjet blodtryk og hypokaliæmi være problematisk for patienter i behandling med glykosider. Væskeretention i form af perifert ødem kan ligeledes være problematisk for patienter med hjertesvigt, svær eller ustabil angina pectoris, nyligt myokardieinfarkt eller ventrikulær arytmi samt patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Docetaxel

Docetaxel er ikke godkendt til behandling af metastatisk højvolumen kastrationssensitiv prostatakraft, men anvendes i dansk klinisk praksis til denne population. Docetaxel er godkendt til behandling af patienter med kastrationsresistent metastaserende prostatakraft i kombination med prednison eller prednisolon. Den beskrevne profil, med udgangspunkt i behandling af hormonrefraktær metastaserende prostatakraft, er i overensstemmelse med data fra GETUG og CHAARTED, hvor kastrationssensitive patienter undersøges.

I den nedenstående gennemgang af bivirkninger ved docetaxel tages udgangspunkt i produktresuméet for docetaxel "Actavis", som er opdateret for nylig (publiceret den 5. februar 2018) [20]. Produktresuméet inkluderer data fra kliniske studier inden for de godkendte indikationer samt spontane indberetninger.

Betydende bivirkninger ved behandling med docetaxel inkluderer leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, febril neutropeni, infektion, overfølsomhed, perifer neuropati og væskeretention.

Neutropeni er den hyppigste bivirkning ved behandling med docetaxel, hvorfor regelmæssig monitorering af blodtal er nødvendig. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) kan anvendes profylaktisk for at formindske risikoen for hæmatologisk toksicitet.

Overfølsomhedsreaktioner opstår som regel indenfor få minutter efter start af docetaxel-infusion og er oftest milde til moderate af karakter. Alvorlige reaktioner kan dog forekomme karakteriseret ved hypotension og/eller bronkospasmer eller generaliseret udslæt/erythem.

Ved behandling med docetaxel kan der også opstå væskeretention. Såfremt denne er af en alvorlig karakter, f.eks. pleuralekssudat, perikardieekssudat og ascites, skal behandlingen seponeres.

Ligeledes er perifer neurotoksicitet, som oftest er reversibel, en kendt bivirkning ved behandling med docetaxel. Ved svær perifer neurotoksicitet kan dosis med fordel reduceres.

Samlet vurdering

Samlet lægger fagudvalget vægt på, at abirateron acetat og docetaxel har væsentlig forskellige bivirkningsprofiler, hvilket er forventeligt, da lægemidlerne har forskellige virkningsmekanismer.

Fagudvalget pointerer, at abirateron acetat er et vigtigt behandlingsalternativ til patienter, hvor behandling med docetaxel ikke er tilrådeligt, eller behandlingen ikke tolereres af patienten f.eks. som følge af overfølsomhed. For tidligere kræftpatienter, ældre patienter og patienter i langvarig behandling for gigtsygdomme ses ofte nedsat knoglemarvsfunktion. Behandling med docetaxel kan være problematisk i denne gruppe, da docetaxel kan nedsætte knoglemarvsfunktionen yderligere. Derfor er abirateron acetat et vigtigt behandlingsalternativ i denne gruppe af patienter. Ligeledes vil patienter med stor infektionsrisiko også have gavn af abirateron acetat som behandlingsalternativ på grund af docetaxels virkning på knoglemarven.

Konklusion

For effektmålet "Uønskede hændelser" vurderer fagudvalget, at abirateron acetat har **ikkedokumenterbar** klinisk merværdi til den samlede population i sammenligning med docetaxel, dog vurderes det, at abirateron acetat er et vigtigt behandlingsalternativ til patienter, som ikke er kandidater til docetaxel.

Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtig)

Resultatet fra netværksmetaanalysen er baseret på data fra GETUG-AFU 15 og LATITUDE, da radiologisk PFS ikke er opgjort i CHARTED.

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Median PFS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	5 måneder	7,1 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00
Evidensens kvalitet	Meget lav	HR: 0,76 [0,53; 1,10]

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter der er progressionsfri efter 12 måneder

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	8 procentpoint	4 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00
Evidensens kvalitet	Meget lav	HR: 0,76 [0,53; 1,10]

Højvolumen mCSPC-patienter behandlet med abirateron acetat opnår en median gevinst på 7,1 måneder i progressionsfri overlevelse sammenlignet med patienter behandlet med docetaxel. Dette ligger over den forhåndsdefinerede grænse på 5 måneder.

Ved 12 måneder ses en absolut forskel i andelen af patienter, der er progressionsfri, på 4 procentpoint. Dette overstiger ikke den prædefinerede grænse for den mindste klinisk relevante forskel på 8

procentpoint. Fagudvalget vurderer imidlertid, at man ved 1 år ikke kan forvente at se store effektforskelle mellem grupperne, hvorfor de vælger at tillægge dette mål mindre værdi.

Den relative effektforskel (HR: 0,76 [0,53; 1,10]) indplacerer abirateron acetat i kategorien for ingen merværdi jf. væsentlighedskriterierne, da konfidensintervallets øvre grænse er $\geq 1,00$. Fagudvalget bemærker, at der er usikkerhed omkring estimatet, hvilket afspejles i det forholdsvis brede konfidensinterval. Da de absolutte forskelle er direkte afledt af den relative forskel, forventer fagudvalget, at der også er usikkerhed omkring de absolutte effektestimater. Desuden konstaterer fagudvalget, at resultatet fra netværksmetaanalysen er baseret på et spinkelt grundlag, idet der kun indgår et studie i hver arm og kun ganske få patienter (92) i komparatorarmen.

Fagudvalget vurderer på baggrund af det tilgængelige data, at abirateron acetat har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med docetaxel, hvad angår radiologisk PFS.

Livskvalitet (vigtig)

Fagudvalget har ønsket livskvalitet opgjort ved 3, 6, 12 og 24 måneder. Resultaterne fra netværksmetaanalysen er baseret på data fra CHARTED og LATITUDE, da GETUG-AFU 15 ikke har målt livskvalitet ved brug af Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P). Der foreligger ikke data ved 24 måneder fra CHARTED, hvorfor dette ikke indgår i analysen.

Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: FACT-P: Gennemsnitlig ændring fra baseline over tid (3, 6, 12 og 24 måneder)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 point	Ved 3 måneder: 4.20 [1.18, 7.19] Ved 6 måneder: 2.49 [-0.56, 5.51] Ved 12 måneder: 2.35 [-0.88, 5.54] Ved 24 måneder: -
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Den absolutte forskel i livskvalitet mellem patienter behandlet med abirateron acetat og docetaxel målt med FACT-P overstiger ikke den prædefinerede grænse på 10 point ved 3, 6 eller 12 måneder. Data indikerer, at patienternes livskvalitet ikke påvirkes betydeligt i hverken negativ eller positiv retning ved behandling med abirateron acetat. Fagudvalget finder det overraskende, at forskellen i livskvalitet ikke er større ved 3 måneder, hvor docetaxel, som er forbundet med en forværring i livskvalitet, administreres. Fagudvalget påpeger, at dette muligvis afspejler, at data er opgjort som et gennemsnit.

Samlet set vurderer fagudvalget, at abirateron acetat tilbyder **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med docetaxel, hvad angår livskvalitet målt med FACT-P.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Vurdering af kvaliteten af de indirekte estimater fra netværksmetaanalysen er baseret på vurderingerne af estimaterne fra de direkte sammenligninger, der bidrager til den indirekte sammenligning. Det laveste evidensniveau af de to direkte sammenligninger udgør evidensniveauet for den indirekte sammenligning. For hver arm er evidensen nedgraderet på baggrund af flere GRADE-domæner. De specifikke effektmål og årsagerne til nedgraderingen fremgår af bilag 2.

6.1.4 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at abirateron acetat til nydiagnosticeret højrisiko mCSPC giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel (meget lav evidenskvalitet).

Fagudvalget har lagt vægt på, at abirateron acetat ingen klinisk merværdi har sammenlignet med docetaxel på alle undersøgte effektmål med undtagelse af effektmålet "Uønskede hændelser", hvor forskellen mellem abirateron acetat og docetaxel er ikkedokumenterbar.

Fagudvalget vurderer dog, at abirateron acetat er et vigtigt behandlingsalternativ til patienter, som ikke er kandidater til docetaxel. Denne gruppe inkluderer patienter, som ikke tåler docetaxel, samt patienter med højrisiko lavvolumensygdom, som vurderes ikke at ville have gavn af docetaxel. I relation hertil har der løbende været diskussioner omkring opdeling af populationen, men det har ikke været muligt at opstille relevante kliniske spørgsmål.

Det forventes at patienter, som ikke tåler docetaxel vil have væsentlig gavn af abirateron acetat, da de to lægemidler har meget forskellige bivirkningsprofiler.

Ligeledes vurderes det at de ovenfor nævnte patienter med højrisiko lavvolumensygdom vil have gavn af behandling med abirateron acetat baseret på data fra LATITUDE. Fagudvalget vurderer, at ca. 50 patienter årligt diagnosticeres med højrisiko lavvolumensygdom.

Slutteligt bemærker fagudvalget, at den udførte netværksmetaanalyse er behæftet med en vis usikkerhed, idet netværket er baseret på forholdsvis små subgrupper fra få studier, og mener derfor, at resultaterne bør tolkes med forsigtighed.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget har i protokollen efterspurgt en kort gennemgang fra ansøger, som beskriver forskelle i administrationsprocedurer mellem intervention og komparator, samt hvilken betydning disse forskelle har for patienten. Fagudvalget mener umiddelbart ikke, at ansøgers beskrivelse kan anvendes til at besvare dette. I stedet lægger fagudvalget vægt på, at man med både docetaxel og abirateron acetat til rådighed kan tilbyde patienten to meget forskellige behandlingsbeløb. 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. Fagudvalget påpeger, at muligheden for at vælge er af værdi for patienten, idet det giver mulighed for at tilpasse behandlingen til den enkeltes livsomstændigheder.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at abirateron acetat til patienter med nydiagnosticeret højrisiko mCSPC med performance status 0-1 giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel (meget lav evidens kvalitet).

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinerådet vurderer, at abirateron acetat til patienter med nydiagnosticeret højrisiko mCSPC med performance status 0-1 giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

I vurderingsrapporten refereres der til RADS vejledningen *Tidlig kemoterapi til patienter som påbegynder kastrationsbehandling for metastaserende prostatacancer. Tillæg til baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastaserende kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC)*, godkendt 28 september 2016. Fagudvalget anser abirateron acetat som et behandlingsalternativ til patienter, som ikke er kandidater til docetaxel.

11 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. Produktresumé Zytiga. 2017.
11. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, Open-label, Phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):149–58.
12. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*. 2016;70(2):256–62.
13. Gravis G, Boher J-M, Chen Y-H, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of metastatic hormone-sensitive prostate cancer to identify men more likely to benefit from early docetaxel. *J Clin Oncol*. 2017.
14. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Supplementary Appendix_Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737–46.
15. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36.
16. Morgans AK, Chen Y-H, Sweeney CJ, Jarrard DF, Plimack ER, Gartrell BA, et al. Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy: Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;JCO.2017.75.333.
17. Sweeney C, Chen Y-H, Liu G, Carducci D. Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy (C-HT) in low and high volume hormone naïve metastatic prostate cancer (PrCa): E3805 CHAARTED trial. 2016;
18. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Appendix_Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(4):352–60.
19. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;1–13.
20. Lægemiddelstyrelsen. Docetaxel Actavis, koncentrat til infusionsvæske, opløsning 20 mg-ml. 2018.

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Inge Mejlholm <i>Overlæge</i>	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
Ole Jensen	Danske Patienter
Leif Otterstrøm	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Ditte Marie Brix (projekt- og metodeansvarlig), Gedske Thomsen (projektdeltager), Anette Pultera Nielsen (koordinator), Jan Odgaard Jensen (biostatistiker), Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) og Annemette Anker Nielsen (teamleder)

13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

Studie: GETUG-AFU 15

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	- Lav risiko for bias	Randomisering blev udført af en klinisk forskningsorganisation og centraliseret nationalt. Dynamisk minimering blev brugt til at minimere ubalance mellem tre kriterier: tidligere systemisk behandling med ADT, kemoterapi til lokal sygdom eller isoleret stigende PSA- og Glass- risikogrupper.
Allocation concealment (Selection bias)	- Lav risiko for bias	Randomisering blev udført af en klinisk forskningsorganisation og centraliseret nationalt.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	- Lav risiko for bias for overlevelse - Høj risiko for bias for øvrige effektmål	Patienter, læger og dataanalytikere var ikke blandede. Manglende blinding vil sandsynligvis influere alle effektmål på nær overlevelse.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	- Lav risiko for bias for overlevelse - Høj risiko for bias for øvrige effektmål	Patienter, læger og dataanalytikere var ikke blandede. Manglende blinding vil sandsynligvis influere alle effektmål på nær overlevelse.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	- Lav risiko for bias	Antal deltagere med manglende data er balanceret på tværs af grupper og med lignende årsager til manglende data. Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyse er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der blev eksponeret for behandling.
Selective reporting (Reporting bias)	- Lav risiko for bias	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	- Lav risiko for bias	

Studie: CHARTED

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	- Lav risiko for bias	Randomisering blev udført ved anvendelse af permuteret blok-randomisering. Patienter blev stratificeret efter alder, ECOG og planlagt brug af kombineret androgen blokade i mere end 30 dage eller midler godkendt til forebyggelse af skeletrelaterede hændelser ved kastrationsresistent sygdom. Patienterne blev også stratificeret i forhold til varigheden af tidligere adjuverende ADT og omfanget af metastaser.
Allocation concealment (Selection bias)	- Lav risiko for bias	Brug af online registreringssystem. Der vil ikke blive gennemført per-site behandlingsallokeringsbalance.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	- Lav risiko for bias for overlevelse - Høj risiko for bias for øvrige effektmål	Open-label studie. Manglende blinding vil sandsynligvis influere alle effektmål på nær overlevelse.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	- Lav risiko for bias for overlevelse - Høj risiko for bias for øvrige effektmål	Open-label studie. Manglende blinding vil sandsynligvis influere alle effektmål på nær overlevelse.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	- Lav risiko for bias for OS - Høj risiko for bias for uønskede hændelser - Lav risiko for bias for livskvalitet	Antal deltagere med manglende data balanceret på tværs af grupper og med lignende årsager til manglende data. Effektivitetsanalyse for OS blev udført på data fra ITT-populationen. Uønskede hændelser blev kun systematisk rapporteret for docetaxelarmen.
Selective reporting (Reporting bias)	- Lav risiko for bias	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	- Lav risiko for bias	

Studie: LATITUDE

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	- Lav risiko for bias	Randomisering blev udført ved anvendelse af permuteret blokrandomisering. Patienter blev stratificeret efter tilstedeværelse af visceral sygdom og ECOG.
Allocation concealment (Selection bias)	- Lav risiko for bias	Allokering blev udført ved hjælp af et centraliseret interaktivt web/voice response system (IWRS/IVRS).
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	- Lav risiko for bias	Blinding af patienter og sundhedspersonale i studiet er sikret. Blinding blev sikret ved at matche tabletformuleringen i størrelse, farve og form.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	- Lav risiko for bias	Blinding af patienter og sundhedspersonale i studiet er sikret. Abirateron acetat har ikke en så svær toksicitetsprofil, hvilket medvirker til bibeholdelse af blinding. PFS vurderes både af investigatører og blindede eksterne review-personer.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	- Lav risiko for bias	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyse er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der blev eksponeret for behandling.
Selective reporting (Reporting bias)	- Lav risiko for bias	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	- Lav risiko for bias	

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af abirateron acetat

ADT vs. ADT + abirateron acetat + prednison

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ADT ± abirateron acetat + prednison	ADT	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse - andel patienter i live efter 2 år (follow up: median 30.4 months)												
1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious ^b	none	131/597 (21.9 %)	192/602 (31.9 %)	HR 0.62 (0.51 to 0.76)	107 fewer per 1.000 (from 66 fewer to 141 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
rPFS - median (follow up: median 30.4 months)												
1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious ^b	none	597	602	HR 0.47 (0.39 to 0.55)	median 18.2 higher	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPOR- TANT
rPFS - andel patienter der er progressionfri efter 12 mdr. (follow up: median 30.4 months)												
1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious ^b	none	131/597 (21.9 %)	240/602 (39.9 %)	HR 0.47 (0.39 to 0.55)	186 fewer per 1.000 (from 155 fewer to 219 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPOR- TANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ADT ± abirateron acetat + prednison	ADT	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Livskvalitet målt ved FACT-P 3 mdr. (follow up: median 30.4 months)												
1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	597	602	-	MD 1.5 points higher (- 0.57 lower to 3.54 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Livskvalitet målt ved FACT-P 6 mdr. (follow up: median 30.4 months)												
1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious ^b	none	597	602	-	MD 3.49 points higher (1.31 higher to 5.63 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Livskvalitet målt ved FACT-P 12 mdr. (follow up: median 30.4 months)												
1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious ^b	none	597	602	-	MD 4.85 points higher (2.61 higher to 7.05 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

Explanations

- a. Der nedgraderes, da der kun er et studie, og det derfor er usikkert, om dette estimerer størrelsesordenen på effekten korrekt.
- b. Der nedgraderes ikke, da CI ikke krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej, og kriteriet for OIS er opfyldt.
- c. Der nedgraderes, da kriteriet for OIS ikke er opfyldt.

ADT vs. ADT + docetaxel

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	docetaxel + ADT	ADT	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse - andel patienter i live efter 2 år (follow up: median 53.7 months)												
2	RCT	not serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^g	none	355	341	HR 0.67 (0.51 to 0.88)	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
rPFS - median (follow up: median 83.9 months)												
1	RCT	serious ^{c,d}	serious ^e	not serious	serious ^f	none	92	91	HR 0.61 (0.44 to 0.83)	median 6.2 more	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
rPFS - andel patienter der er progressionsfri efter 12 mdr. (follow up: median 83.9 months)												
1	RCT	serious ^{c,d}	serious ^e	not serious	serious ^f	none	20/92 (21.7 %)	36/91 (39.6 %)	HR 0.61 (0.44 to 0.83)	131 fewer per 1.000 (from 54 fewer to 197 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet målt ved FACT-P 3 mdr. (follow up: median 53.7 months)												
1	RCT	serious ^{c,d}	serious ^e	not serious	serious ^f	none	263	250	-	MD 2.7 points lower (-4.9 lower to -0.5 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet målt ved FACT-P 6 mdr. (follow up: median 53.7 months)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	docetaxel + ADT	ADT	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	RCT	serious ^{c,d}	serious ^e	not serious	serious ^f	none	263	250	-	MD 1 points higher (-1.15 lower to 3.15 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet målt ved FACT-P 12 mdr. (follow up: median 53.7 months)												
1	RCT	serious ^{c,d}	serious ^e	not serious	serious ^f	none	263	250	-	MD 2 points higher (-0.17 higher to 4.83 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **MD:** Mean difference

Explanations

- Der nedgraderes ikke, da manglende blinding ikke vil influere dette effektmål.
- Der nedgraderes, da årsag til heterogenitet mellem de to studier, ikke kan identificeres.
- Der nedgraderes, da et af de inkluderede studier er open-label. Manglende blinding vil sandsynligvis influere dette effektmål (Performance bias).
- Der nedgraderes, da et af de inkluderede studier er open-label. Manglende blinding vil sandsynligvis influere dette effektmål (Detection bias).
- Der nedgraderes, da der kun er et studie, og det derfor er usikkert, om dette estimerer størrelsesordenen på effekten korrekt.
- Der nedgraderes, da kriteriet for OIS ikke er opfyldt.
- Der nedgraderes, da det antages at censureringsraten er < 4 %, hvilket betyder, at kriteriet for OIS ikke er opfyldt.

ADT + abirateron acetat + prednison vs. ADT + docetaxel

No of studies	Effect		Certainty	Importance
Overlevelse - andel patienter i live efter 2 år				
3	HR 0.92 (0.69 to 1.23)	16 fewer per 1.000 (from 44 more to 63 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
rPFS - median				
2	HR 0.76 (0.53 to 1.10)	median 7.1 higher	⊕○○○ VERY LOW	MPORTANT
rPFS - andel patienter der er progressionsfri efter 12 mdr.				
2	HR 0.76 (0.53 to 1.10)	47 fewer per 1.000 (from 19 more to 96 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	MPORTANT
Livskvalitet målt ved FACT-P 3 mdr.				
2	-	4.2 points more (1.18 more to 7.19 more)	⊕○○○ VERY LOW	MPORTANT
Livskvalitet målt ved FACT-P ved 6 mdr.				
2	-	2.49 points more (-0.56 fewer to 5.51 more)	⊕○○○ VERY LOW	MPORTANT
Livskvalitet målt ved FACT-P 12 mdr.				
2	-	2.35 points more (-0.88 fewer to 5.54 more)	⊕○○○ VERY LOW	MPORTANT