

# Medicinrådets vurdering vedrørende enzalutamid til behandling af højrisiko ikke- metastaserende kastrations- resistent prostatakkræft



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	28. april 2021
Dokumentnummer	112602
Versionsnummer	1.0



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion</b> .....	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser</b> .....	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion</b> .....	<b>6</b>
3.1	Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft .....	6
3.2	Enzalutamid .....	7
3.3	Nuværende behandling .....	7
<b>4.</b>	<b>Metode</b> .....	<b>8</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater</b> .....	<b>8</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
5.1.1	Litteratur .....	8
5.1.2	Databehandling og analyse.....	10
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	11
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	11
5.1.5	Fagudvalgets konklusion .....	19
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser</b> .....	<b>20</b>
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning</b> .....	<b>20</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer</b> .....	<b>21</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet</b> .....	<b>22</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog</b> .....	<b>24</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag</b> .....	<b>25</b>
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias .....	25
	Bilag 2: GRADE.....	26
	Bilag 3: Datagrundlag for ligestilling mellem enzalutamid, darolutamid og enzalutamid .....	29

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 28. april 2021



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at enzalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) til *højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft* giver en moderat merværdi sammenlignet med ADT alene. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Enzalutamid anses for at være et klinisk ligestillet alternativ til apalutamid og darolutamid.



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

---

## MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET), I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



## 2. Begreber og forkortelser

<b>ADT:</b>	Androgen deprivationsterapi ( <i>androgen deprivation therapy</i> )
<b>CI:</b>	Konfidensinterval ( <i>confidence interval</i> )
<b>CRPC:</b>	Kastrationsresistent prostatakæft ( <i>castration resistant prostate cancer</i> )
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>FACT-P:</b>	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i>
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>LHRH:</b>	<i>Luteinizing Hormone Releasing Hormone</i>
<b>nmCRPC</b>	Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft ( <i>non-metastatic castration resistant prostate cancer</i> )
<b>PSA:</b>	Prostataspecifikt antigen
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af enzalutamid til højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Astellas Pharma a/s. Medicinrådet modtog ansøgningen den 26. februar 2021. Medicinrådet vurderede i 2019 enzalutamid i kombination med ADT til samme indikation, hvor Medicinrådet på rådsmødet den 24. september 2019 valgte ikke at anbefale enzalutamid i kombination med ADT som mulig standardbehandling til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft. Årsagen var, at Medicinrådet fandt, at der ikke var et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi af enzalutamid i kombination med ADT og omkostningerne sammenlignet med ADT alene. Astellas Pharma a/s har indsendt nye data med længere opfølgningstid end deres oprindelige, og Medicinrådet har derfor valgt at foretage en revurdering af enzalutamid.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har enzalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med ADT alene til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft?

### 3.1 Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft

Prostatakkræft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakkræft manifesterer sig især efter 60-årsalderen [1]. I 2018 blev der registreret 4.674 nye sygdomstilfælde [1]. Ved udgangen af 2018 var antallet af mænd med prostatakkræft i Danmark 42.318 [1]. I perioden 2016-2018 var overlevelsen 99 % efter 1 år og 89 % efter 5 år [2].

Patienter med prostatakkræft, der responderer på behandling med ADT, kaldes kastrationssensitive. De fleste kastrationssensitive prostatakkræfttilfælde vil over tid udvikle sig til kastrationsresistente. Kastrationsresistent prostatakkræft (CRPC) defineres ved serum testosteron i kastrationsniveau ( $< 0,5$  ng/ml eller  $1,7$  nmol/l) og progression enten biokemisk eller radiologisk [3]. Fagudvalget estimerer, at ca. 1.500 udvikler CRPC årligt [4].

Patienter med CRPC opdeles i to grupper i forhold til tilstedeværelse af metastaser. Ikke-metastaserende CRPC (nmCRPC) defineres som CRPC uden påviste fjernmetastaser. De fleste patienter med nmCRPC er asymptomatiske og har derfor forholdsvis god livskvalitet. Sygdommen betegnes som højrisiko nmCRPC i de tilfælde, hvor fordoblingstiden af prostataspecifikt antigen (PSA) er på 10 måneder eller mindre. PSA-udvikling er en af de mest betydende faktorer for prognose før igangsættelse af behandling og monitorering af behandlingseffekt. PSA-fordoblingstid på 10 måneder eller mindre er forbundet med en øget risiko for udvikling af metastaser [5]. Fagudvalget



vurderer, at 100 patienter årligt vil være kandidater til behandling med enzalutamid til nmCRPC.

Fagudvalget har tidligere vurderet, at median metastasefri overlevelse (MFS) blandt mænd med højrisiko nmCRPC er mellem 16-18 måneder [5]. Med anbefalingen af apalutamid (januar 2021) og darolutamid (marts 2021) til samme patientgruppe forventer fagudvalget, at MFS forøges væsentligt. Fagudvalget har tidligere vurderet, at medianoverlevelsen for patienter med højrisiko nmCRPC er ca. 3 år, og at det anslås, at 5-årsoverlevelsen er ca. 20 % [5]. Fagudvalget forventer ligeledes, at overlevelsen forøges med implementeringen af de nye behandlinger til nmCRPC.

## 3.2 Enzalutamid

Enzalutamid blev senest godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til behandling af voksne patienter med højrisiko nmCRPC, hvor højrisiko defineres som PSA-fordoblingstid på eller under 10 måneder. Enzalutamid er desuden godkendt til behandling af patienter med metastaserende CRPC (mCRPC), både før og efter behandling med docetaxel [6,7].

Enzalutamid er et antiandrogen, som virker ved at hæmme signalering fra androgenreceptorer, hvorved aktiviteten af androgener blokeres. Enzalutamid gives i kombination med ADT. ADT virker ved at reducere androgenproduktionen i testiklerne, men påvirker ikke androgenproduktionen i binyrerne eller i tumoren i prostata, hvorfor testosteron stadig kan detekteres i serum. Behandling med enzalutamid i kombination med ADT vil resultere i, at effekten af tilstedeværende androgener reduceres [6,7].

Den anbefalede dosis af enzalutamid er 160 mg (fire kapsler à 40 mg) én gang dagligt. Behandlingen fortsættes indtil radiologisk progression eller uacceptabel toksicitet. Enzalutamid gives i kombination med ADT [6,7].

## 3.3 Nuværende behandling

Patienter med højrisiko nmCRPC tilbydes behandling med livsforlængende sigte. Patienterne behandles fortsat med ADT, enten i form af bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH)-analoger [3].

Apalutamid og darolutamid – begge i kombination med ADT – er siden udarbejdelsen af protokollen, som ligger til grund for vurderingen af enzalutamid, anbefalet af Medicinrådet til patienter med højrisiko nmCRPC.





## 4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende enzalutamid i kombination med ADT beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

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

Ansøgningen baserer sig på PROSPER-studiet, som er rapporteret i de tre artikler, der er angivet i protokollen.

**Tabel 1. Oversigt over publikationer**

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Dato for studiestart og forventet slutdato
Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. The New England journal of medicine. 2018;378(26):2465-74 and supplementary appendix [8]	PROSPER	NCT02003924	Oktober 2013 - december 2023
Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. N Engl J Med. 2020;382(23):2197-206. [9]	PROSPER	NCT02003924	Oktober 2013 - december 2023



Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Dato for studiestart og forventet slutdato
Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomized, double-blind, phase 3 trial. Tombal B, Saad F, Penson D, Hussain M, Sternberg CN, Morlock R, et al. Lancet Oncol. 2019 ( <a href="http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30898-2">http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30898-2</a> ) [10]	PROSPER	NCT02003924	Oktober 2013 - december 2023

#### Studiekarakteristika

PROSPER (NCT02003924) er et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret fase 3-studie. Det inkluderer 1.401 patienter med ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft med en PSA-fordoblingstid på 10 måneder eller mindre, som fortsat er i behandling med ADT.

Patienterne er randomiseret 2:1 til behandling med 160 mg enzalutamid i kombination med ADT (herefter benævnt 'enzalutamid'; 933 patienter) eller ADT alene (herefter benævnt 'placebo'; 468 patienter) én gang dagligt. Patienterne er stratificeret efter PSA-fordoblingstid (< 6 måneder mod ≥ 6 måneder) og tidligere eller nuværende brug af lægemidler rettet mod knoglerne (ja mod nej).

Studiets primære effektmål er metastasefri overlevelse (MFS). Studiets sekundære effektmål er bl.a. tid til PSA-progression, PSA-responsrate, tid til første efterfølgende behandling med antineoplastisk terapi, kræftrelaterede procedurer, livskvalitet, overlevelse (OS) og sikkerhed.

#### Baselinekarakteristika

I tabel 2 nedenfor rapporteres de relevante baselinekarakteristika for patienter i enzalutamid- og placebogruppen i PROSPER-studiet.

**Tabel 2. Baselinekarakteristika**

	Enzalutamid (n = 933)	Placebo (n = 468)
Alder (år)		
Median	74	73
Interval	50-95	53-92
PSA-fordoblingstid		
Median, måneder	3,8	3,6
Interval	0,4-37,4	0,5-71,8
< 6 måneder (%)	715 (77)	361 (77)
>= 6 måneder (%)	217 (23)	107 (23)
Missing data	1 (< 1)	0
Serum PSA (mg/ml)		
Median	11,1	10,2
Interval	0,8-1071,1	0.2-467,5
ECOG-score (antal (%))		
0	747 (80)	382 (82)
1	185 (20)	85 (18)
Manglende data	1 (< 1)	1 (< 1)
Brug af knogletargeteret lægemiddel, n (%)		
Nej	828 (89)	420 (90)
Ja	105 (11)	48 (10)

Fagudvalget vurderer overordnet set, at studiepopulationen er sammenlignelig med den danske patientpopulation. Desuden vurderer fagudvalget, at der ikke er betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem de to behandlingsarme i studiet. Fagudvalget bemærker dog, at patienter med fordoblingstid længere end 10 måneder blev inkluderet i studiet, men mener ikke, at det har betydning for vurderingen af enzalutamid.

### 5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.



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

- I den primære analyse blev anvendt data med cut-off den 28. juni 2017. Dette cut-off fandt sted efter 437 hændelser for det primære endepunkt MFS. Den mediane opfølgningstid var ved dette data cut-off 18,5 måneder. Efter den primære analyse blev studieblindingen brudt, hvorefter 87 af de tilbageværende 114 patienter i placeboarmen krydsede over til at modtage enzalutamid. Data fra dette cut-off blev anvendt til Medicinrådets oprindelige vurdering af enzalutamid.
- Den endelige analyse i studiet blev foretaget efter en median opfølgningstid på 48 måneder. Patienter, der var krydset over til at modtage behandling med enzalutamid, indgik i den endelige analyse i placebogruppen. Dette data cut-off anvendes i vurderingen til analysen af samlet overlevelse (OS), livskvalitet og bivirkninger/uønskede hændelser.

Effektanalyser er udført på data fra intention-to-treat (ITT)-populationen.

Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst én behandlingsdosis (930 patienter behandlet med enzalutamid og 465 behandlet med placebo).

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Der er nedgraderet ét niveau for risiko for bias for alle effektmål, da inklusionskriterierne i studiet retrospektivt har vist sig ikke at være tilstrækkeligt overholdt. Der er nedgraderet ét niveau for inkonsistens for alle effektmål, fordi der kun er ét studie. Der er ikke nedgraderet for indirekthed, da der er overensstemmelse mellem studiepopulationen og den danske population og ingen betydelige forskellige hvad angår behandlingspraksis. Der er nedgraderet ét niveau for unøjagtighed for effektmålet grad 5-bivirkninger og livskvalitet, da konfidensintervallerne indeholder mere end en beslutningsgrænse.

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

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



**Tabel 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Median OS i antal måneder (MKRF: 6 mdr.)	Kritisk	10,7 mdr. (ikke relevant) <sup>1</sup>	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,73 (0,61; 0,89)	Moderat merværdi	<b>Moderat merværdi</b>
	OS-rate ved 3 år (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	7 %-point (ikke relevant) <sup>1</sup>	Kan ikke kategoriseres			
Bivirkninger/uønskede hændelser	Andel patienter med grad 5 bivirkninger (MKRF: 2 %-point)	Kritisk	██████████	Ingen dokumenteret merværdi	RR: ██████████	Kan ikke kategoriseres	<b>Ingen dokumenteret merværdi</b>
	Andel patienter med grad 3-4 uønskede hændelser (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	██████████	Negativ værdi	██████████	Negativ værdi	<b>Negativ værdi</b>
	Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne	Vigtig	Narrativ vurdering				
Metastasefri overlevelse (MFS)	Median MFS i antal måneder (MKRF: 12 mdr.)	Vigtig	21,9 mdr. (ikke relevant) <sup>1</sup>	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,29 (0,24; 0,35)	Stor merværdi	<b>Stor merværdi</b>
	MFS-rate ved 3 år (MKRF: 20 %-point)	Vigtig	33,5 %-point (ikke relevant) <sup>1</sup>	Kan ikke kategoriseres			



Skeletrelaterede hændelser (SRE'er)	Andel patienter, der er fri for skeletrelaterede hændelser efter 3 år (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	<b>Kan ikke kategoriseres</b>
Livskvalitet	Andel patienter, som oplever en $\geq 10$ points reduktion fra baseline ved kort (2-6 måneder) og lang (> 6 måneder) opfølgningstid (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	6 mdr.: -2 %-point (ikke opgjort) 12 mdr.: -2 %-point (ikke opgjort) 24 mdr.: -9 %-point <sup>2</sup> (ikke opgjort)	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,83 (0,69; 0,99)	Merværdi af ukendt størrelse	<b>Lille</b>
<b>Konklusion</b>							
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Moderat					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, mdr. = måneder, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko. <sup>2</sup>Ikke relevant, da der ikke findes en standardmetode til udregning af konfidensintervallet.



### **Samlet overlevelse (OS)**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet samlet overlevelse (OS) kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi forbedret OS med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling.

Med en median opfølgningstid på 48 måneder er median OS 67,0 måneder i enzalutamidgruppen og 56,3 måneder i placebogruppen i studiet. Den absolutte forskel mellem grupperne er dermed 10,7 måneder, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 6 måneder. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler dermed en klinisk relevant effektforskel. Dog findes der ikke en standardmetode til at beregne konfidensintervallet for forskellen i median. Derfor kan den foreløbige værdi af enzalutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

OS-raten ved 3 år er 80 % (77; 83) for enzalutamidgruppen mod 73 % (69; 77) for placebogruppen. Det svarer til en absolut forskel på 7 %-point, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler dermed en klinisk relevant effektforskel. Dog findes der ikke en standardmetode til at beregne konfidensintervallet for forskellen i rate, og derfor kan den foreløbige værdi af enzalutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel (hazard ratio (HR): 0,73 (0,61; 0,89)), som fremgår af tabel 3, har enzalutamid foreløbigt en moderat merværdi vedr. samlet overlevelse.

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

### **Bivirkninger/uønskede hændelser**

#### **Grad 5 bivirkninger**

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

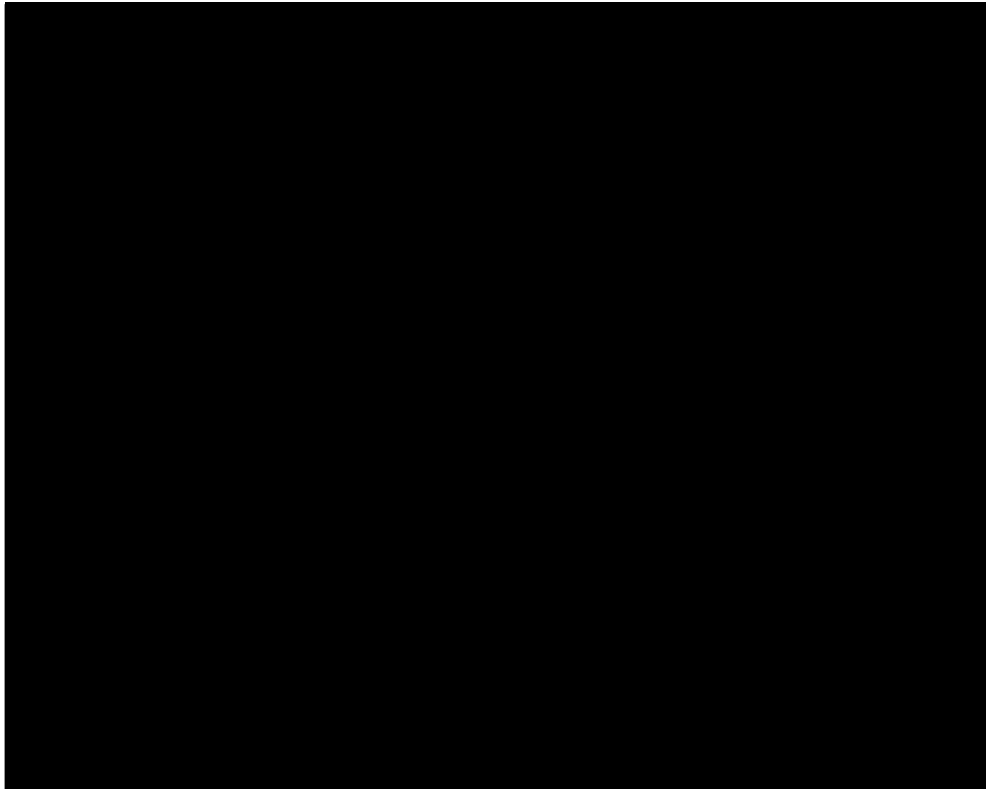
Ved den endelige analyse var i alt 51 (5,5 %) patienter døde som følge af uønskede hændelser i gruppen behandlet med enzalutamid, og 3 patienter (0,6 %) døde i gruppen behandlet med placebo. Hovedparten af dødsfaldene (38 patienter behandlet med enzalutamid og 2 patienter behandlet med placebo) fandt sted efter det første år efter behandlingsstart. De hyppigste uønskede hændelser af grad 5 var hjerteinfarkt, akut hjerteinfarkt og general fysisk helbredsforringelse. Det er væsentligt at bemærke, at rapportering af uønskede hændelser blev udført indtil 30 dage efter sidste dosis eller på dagen for start af ny efterfølgende behandling. Ved tidspunktet for analysen var behandlingens længde med enzalutamid over 4 gange så lang som behandlingens længde med placebo (2.613 patientår vs. 634 patientår). Når der justeres for forskelle i behandlingens længde, er den justerede incidens af grad 5 uønskede hændelser 1,95



hændelse pr. 100 patientår for enzalutamidgruppen og 0,47 hændelser pr. 100 patientår for placebogruppen.

I alt blev der rapporteret [redacted] grad 5-bivirkninger (vurderet relateret af investigatorer) i enzalutamidgruppen. Disse var alment forringet fysisk helbred, blødning fra sår i tolvfingertarmen og [redacted].

[redacted] Den absolutte effektforskel er [redacted]



Den absolutte forskel er vist i figur 1 ovenfor.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har enzalutamid foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. grad 5-bivirkninger.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3 (RR: [redacted]), kan enzalutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Det skyldes få hændelser og derfor stor usikkerhed om effektestimatet, hvilket afspejles i et bredt konfidensinterval.

Fagudvalget bemærker, at der ud af de 51 dødsfald relateret til alvorlige uønskede hændelser i enzalutamidgruppen kun er [redacted], som vurderes at være relateret til behandlingen. Der blev observeret 14 (1,5 %) hjertekarrelaterede dødsfald i enzalutamidgruppen og 2 (0,4 %) hjertekarrelaterede dødsfald i placebogruppen. 10 af de 14 tilfælde af hjertekarrelaterede dødsfald i enzalutamidgruppen forekom hos





patienter med enten tidligere eller nuværende klinisk signifikant hjertekarsygdom. Ingen af de hjertekarrelaterede dødsfald blev vurderet til at være behandlingsrelateret.

De øvrige dødsfald som følge af alvorlige uønskede hændelser fordelte sig på ca. 20 forskellige sygdomme med en forekomst på < 1 % for hver af dem.

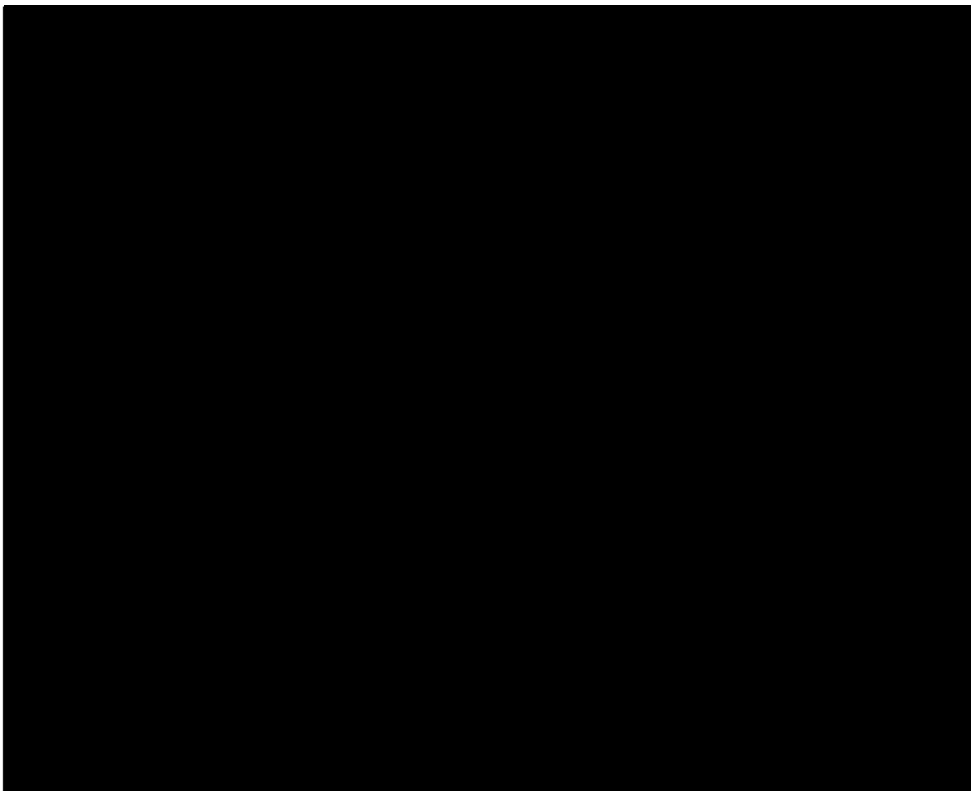
Fagudvalget vurderer, at enzalutamid aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. grad 5-bivirkninger. Der er opnået ingen dokumenteret merværdi for den absolutte effektforskel. Det understøttes af de få observerede hændelser i begge grupper, som indikerer, at der ikke er forskel på de to behandlinger hvad angår grad 5-bivirkninger.

Fagudvalget bemærker, at der ses en større andel af grad 5 uønskede hændelser i gruppen behandlet med enzalutamid end i gruppen behandlet med placebo, men finder ikke dette bekymrende, når forskellen i behandlingstid og hændelsestyperne tages i betragtning.

#### Grad 3-4 uønskede hændelser og kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet grad 3-4 uønskede hændelser vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det har betydning for den enkelte patients livskvalitet og efterlevelse af behandling.

■ patienter ud af 930 patienter (■%) behandlet med enzalutamid og ■ ud af 465 patienter (■%) behandlet med placebo oplevede mindst en uønsket hændelse af grad 3-4. Det svarer til en absolut forskel på ■, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point.





Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor har enzalutamid foreløbigt en negativ værdi vedr. grad 3-4 uønskede hændelser.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3 (RR: [REDACTED]), har enzalutamid foreløbigt en negativ værdi vedr. grad 3-4 uønskede hændelser.

Grad 3-4 uønskede hændelser (enzalutamid vs. placebo) af særlig interesse inkluderer hypertension (4,6 % vs. 2,2 %), træthed (2,9 % vs. 0,6 %), fald (1,3 % vs. 0,6 %), mental forværring (0,1 % vs. 0,0 %), krampeanfald (0,2 % vs. 0,0 %) og alvorlig kardiovaskulær sygdom (3,7 % vs. 1,7 %). Alvorlig kardiovaskulær sygdom inkluderer myokardieinfarkt, hjertesvigt samt hæmoragisk og iskæmisk cerebrovaskulær sygdom [10].

Fagudvalget bemærker, at en del af forklaringen i forskellen af hændelsesrater skyldes, at behandlingstiden er over fire gange så lang hos patienterne, der fik enzalutamid i det kliniske studie.

#### *Kvalitativ gennemgang af bivirkninger*

Som beskrevet i protokollen ønskes en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for lægemidlet baseret på EMAs produktresumé.

De hyppigst observerede bivirkninger er træthed, knoglebrud og forhøjet blodtryk. Andre væsentlige bivirkninger omfatter iskæmisk hjertesygdom, myokardieinfarkt, hjertesvigt, krampeanfald, faldtendens, kognitive forstyrrelser og neutropeni. Derudover er der rapporteret enkelte tilfælde af posterior reversibel encephalopati syndrom (PRES) hos patienter behandlet med enzalutamid [12][13].

Produktinformationen for enzalutamid nævner, at effekt og sikkerhed for patienter med klinisk signifikant hjertesygdom inden for de sidste 6 måneder ikke er etableret. Patienter med klinisk signifikant hjertesygdom bør monitoreres for risikofaktorer såsom hyperkolesterolemie, hypertriglyceridæmi eller andre kardiometaboliske sygdomme og behandles for disse i henhold til etablerede behandlingsvejledninger.

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

Fagudvalget vurderer, at enzalutamid har en negativ værdi sammenlignet med placebo vedr. grad 3-4 uønskede hændelser og den kvalitative gennemgang af bivirkninger.

Fagudvalget vurderer, at enzalutamid generelt er veltolereret, og at patienterne generelt kan behandles for de mulige bivirkninger eller kan stoppe behandlingen for at afhjælpe dem.

#### **Metastasefri overlevelse (MFS)**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet MFS vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det belyser perioden under sygdomsforløbet, hvor sygdommen er i ro og således ikke har metastaseret. Udvikling af metastaserende sygdom er forbundet med kræftrelaterede komplikationer og øget risiko for død.



MFS for patienter behandlet med enzalutamid og placebo er henholdsvis 36,6 og 14,7 måneder. Det svarer til en absolut forskel på 21,9 måneder, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 12 måneder. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel. Dog findes der ikke en standardmetode til at beregne konfidensintervallet for forskellen i median, og derfor kan den foreløbige værdi af enzalutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Ved 3 år er 52,1 % metastasefri i enzalutamidgruppen, mens 18,6 % er metastasefri i placebogruppen. Det svarer til en absolut forskel på 35,5 %-point, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 20 %-point. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler dermed en klinisk relevant effektforskel. Dog kan konfidensintervallet for forskellen ikke beregnes, og derfor kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3 (HR: 0,29(0,24; 0,35)), har enzalutamid foreløbigt en stor merværdi vedr. metastasefri overlevelse.

Fagudvalget vurderer, at enzalutamid aggregeret har en stor merværdi vedr. metastasefri overlevelse. Der er opnået stor merværdi for den relative effektforskel. De absolutte forskelle underbygger denne værdi, da forskellen for median MFS og MFS-raten ved 3 år overstiger den mindste klinisk relevante forskel væsentligt.

#### **Skeletrelaterede hændelser**

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

Ansøger har ikke indsendt data for dette effektmål. Dette skyldes, at der ikke blev indsamlet data for skeletrelaterede hændelser i det kliniske studie. Fagudvalget kan derfor ikke vurdere den kliniske værdi for dette effektmål.

#### **Livskvalitet målt ved FACT-P**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet målt ved FACT-P vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi behandling med enzalutamid er livsforlængende og ikke-kurativ. De fleste nmCRPC-patienter er asymptomatiske og har forholdsvis god livskvalitet. Forventningen er, at dette effektmål kan give en indikation af, om eventuelle bivirkninger ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet.

Andelen af patienter, der oplever  $\geq 10$  points reduktion fra baseline ved 6, 12 og 24 måneder, ses i tabel 4. Den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point er ikke opnået ved nogen tidspunkter.



**Table 4. Results for quality of life measured by FACT-P at 6, 12 and 24 months**

	Andel patienter, der oplever $\geq 10$ points reduktion fra baseline (%)		Forskel (95% CI)
	Enzalutamid	Placebo	
6 måneder	18	20	-2 %-point
12 måneder	35	37	-2 %-point
24 måneder	52	61	-9 %-point

Punktestimerne for de absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Ansøger har ikke opgjort konfidensintervaller. Derfor kan den foreløbige værdi af enzalutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 3 (HR: 0,83 (0,69; 0,99)), har enzalutamid en merværdi af ukendt størrelse vedrørende livskvalitet.

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

#### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at enzalutamid i kombination med ADT til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft giver en moderat merværdi sammenlignet med ADT alene.

I den samlede vurdering har fagudvalget lagt vægt på, at:

- enzalutamid har moderat merværdi vedr. det kritiske effektmål samlet overlevelse.
- enzalutamid har stor merværdi vedr. det vigtige effektmål metastasefri overlevelse. Fagudvalget vurderer, at forlænget metastasefri overlevelse har stor værdi for patienten, da det er et udtryk for perioden under sygdomsforløbet, hvor sygdommen er i ro, og patienten oftest er symptomfri.
- enzalutamid har ingen dokumenteret merværdi vedr. det kritiske effektmål grad 5-bivirkninger og en negativ værdi vedr. det vigtige effektmål grad 3-4 uønskede hændelser. Fagudvalget fremhæver, at enzalutamid generelt er veltolereret, og at patienterne generelt kan behandles for de mulige bivirkninger eller kan stoppe behandlingen for at afhjælpe dem.
- enzalutamid har en lille merværdi for det vigtige effektmål livskvalitet.
- der ikke var data for det vigtige effektmål skeletrelaterede hændelser.

Samlet set understreger fagudvalget, at gevinsten på samlet overlevelse og metastasefri overlevelse samt de håndterbare bivirkninger betyder, at enzalutamid er en vigtig



behandling til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft.

Fagudvalget finder, at apalutamid, darolutamid og enzalutamid kan ligestilles som behandling til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft, idet effekt og bivirkninger vurderes sammenlignelige (en oversigt over baselinekarakteristika, relevante effektestimater og bivirkninger fra de relevante kliniske studier kan ses i bilag 3). Dette gælder med undtagelse af patienter, der er disponeret for kramper.

Fagudvalget bemærker, at de ikke forventer forskelle i brugen af darolutamid, apalutamid og enzalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft. Dette omfatter tids- og ressourceforbrug forbundet med lægemiddelpild, opstart, monitorering og seponering af behandling.

## 6. Andre overvejelser

Fagudvalget er opmærksom på, at en eventuel indplacering af enzalutamid og andre lægemidler inden for samme lægemiddelklasse tidligt i behandlingsforløbet vil få betydning for valg af behandling i senere behandlingslinjer, da Medicinrådet forudsætter, at lægemidler med samme virkningsmekanisme eller resistensmekanisme ikke anvendes sekventielt.

## 7. Relation til behandlingsvejledning

Der foreligger en RADS-behandlingsvejledning, men denne inkluderer ikke patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (nmCRPC).



## 8. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark 2018 - Cancerregisteret. 2019.
2. Sundhedsdatastyrelsen. Kræftoverlevelse i Danmark 2004-2018 - Cancerregisteret. 2020.
3. DUCG - Dansk Urologisk Cancer Gruppe DaProCa (Prostatacancer). Kliniske retningslinjer 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://ducg.dk/daproca-prostatacancer/>
4. RADS. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2015;
5. Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2017;120(5):E80–6.
6. European Medicines Agency (EMA). Xtandi: EPAR - Product information. 2020.
7. European Medicines Agency (EMA). Xtandi: EPAR - Public Assessment Report. 2020.
8. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;2465–74.
9. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2197–206.
10. Tombal B, Saad F, Penson D, Hussain M, Sternberg CN, Morlock R, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;1–14.
11. European Medicines Agency EMA. Assessment Report-Xtandi. Bd. 44. 2018.
12. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Xtandi. 2019.
13. European Medicines Agency (EMA). Bilag I. Produktresumé - Xtandi. 2019.



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

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



Stine Trolle Poulsen  
*Farmaceut*

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Jesper Hallas  
*Professor, overlæge*

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Marie Thue Pank  
*Afdelingslæge*

Dansk Urologisk Selskab

---

### **Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

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





## 10. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. april 2021	Godkendt af Medicinrådet.



# 11. Bilag

## Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

**Table 5. Vurdering af risiko for bias PROSPER, NCT02003924**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Randomisering blev udført ved anvendelse af et interaktivt stemme-/webgenkendelsessystem (IXRS).  Patienter blev randomiseret 2:1 til enzalutamid eller placebo. Patienter overgik til ny behandling ved progression. Patienter blev stratificeret efter PSA-fordoblingstid (< 6 måneder mod ≥ 6 måneder) og tidligere eller nuværende brug af lægemidler rettet mod knoglerne (ja mod nej).  Ingen betydelige forskelle i baselinekarakteristika.
Effekt af tildeling til intervention	<b>Lav</b>	Blinding af patienter, investigatorer, sundhedspersonale i studiet og studiesponsor er sikret. Blinding blev sikret ved at matche kapsler i udseende.
Manglende data for effektmål	<b>Lav</b>	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis.  Antal deltagere med manglende data er balanceret på tværs af grupper og med lignende årsager til manglende data.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Lav</b>	Effektmål forventes ikke påvirket grundet blinding.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er præsenteret.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Lav</b>	



## Bilag 2: GRADE

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

Tabel 6. GRADE-evidensprofil for klinisk spørgsmål 1

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Enzalutamid + ADT	Placebo + ADT	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
OS – Median OS i antal måneder												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	67,0 mdr.	56,3 mdr.	HR: 0,73 (0,61; 0,89)	10,7 mdr.	⊕⊕○○ Lav	Kritisk
OS – OS-rate ved 3 år												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	80 %	73 %	HR: 0,73 (0,61; 0,89)	7 %	⊕⊕○○ Lav	Kritisk
Andel patienter med grad 5-bivirkninger												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	■ 930	■ 465	RR: ■ ■■■■■	■■■■■	⊕○○○ Meget lav	Kritisk
Andel patienter med grad 3-4 uønskede hændelser												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	■ 930	■ 465	RR: ■■■ ■■■■■	■■■■■	⊕⊕○○ Lav	Vigtig



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Enzalutamid + ADT	Placebo + ADT	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
MFS - Median MFS i antal måneder												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	36,6 mdr.	14,7 mdr.	HR: 0,29 (0,24; 0,35)	21,9 mdr.	⊕⊕○○ Lav	Vigtig
MFS - MFS-rate ved 3 år												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	52,1 %	18,6 %	HR: 0,29 (0,24; 0,35)	35,5 %	⊕⊕○○ Lav	Vigtig
Livskvalitet målt ved FACT-P ved 6 måneder												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>d</sup>	Ingen	18 %	20 %	HR: 0,83 (0,69; 0,99)	6 mdr.: -2 %  12 mdr.: -2 %  24 mdr.: -9 %	⊕○○○ Meget lav	Vigtig
Livskvalitet målt ved FACT-P ved 12 måneder												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>d</sup>	Ingen	35 %	37 %	HR: 0,83 (0,69; 0,99)	12 mdr.: -2 %	⊕○○○ Meget lav	Vigtig



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Enzalutamid + ADT	Placebo + ADT	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Livskvalitet målt ved FACT-P ved 24 måneder												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>d</sup>	Ingen	52 %	61 %	HR: 0,83 (0,69; 0,99)	24 mdr.: -9 %	⊕○○○ Meget lav	Vigtig
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav										

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da inklusionskriterierne i studiet ikke har været overholdt.

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

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

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



## Bilag 3: Datagrundlag for ligestilling mellem enzalutamid, darolutamid og enzalutamid

**Tabel 7. Baselinekarakteristika for enzalutamid, darolutamid og apalutamid**

	Enzalutamid (n = 933)	Placebo (n = 468)	Darolutamid (n = 955)	Placebo (n = 554)	Apalutamid (n = 806)	Placebo (n = 401)
<b>Alder (år)</b>						
Median	74	73	74	74	74	74
Interval	50-95	53-92	48-95	50-92	48-94	52-97
<b>PSA fordoblingstid</b>						
Median, måneder	3,8	3,6	4,4	4,7	4,40	4,50
Interval	0,4-37,4	0,5-71,8	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort
< 6 måneder (%)	715 (77)	361 (77)	667 (69,8)	371 (67,0)	576 (71,5)	284 (70,8)
> 6 måneder (%)	217 (23)	107 (23)	288 (30,2)	183 (33,0)	230 (28,5)	117 (29,2)
Missing data	1 (< 1)	0				
<b>Serum PSA (ng/ml)</b>						
Median	11,1	10,2	9,0	9,7	7,8	8,0
Interval	0,8-1.071,1	0,2-467,5	0,3-858,3	1,5-885,2	0,1-297,8	1,1-291,8
<b>ECOG-score (antal (%))</b>						
0	747 (80)	382 (82)	650 (68,1)	391 (70,6)	623 (77,3)	311 (77,8)
1	185 (20)	85 (18)	305 (31,9)	163 (29,4)	183 (22,7)	89 (22,3)
Manglende data	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
<b>Brug af knogletargeteret middel, n (%)</b>						
Nej	828 (89)	420 (90)	924 (96,8)	522 (94,2)	724 (89,8)	362 (90,3)
Ja	105 (11)	48 (10)	31 (3,2)	32 (5,8)	82 (10,2)	39 (9,7)



**Tabel 8. Effektestimater for enzalutamid, darolutamid og apalutamid**

Effekt mål	Enzalutamid				Darolutamid				Apalutamid			
	Enzalutamid (95 % CI)	Placebo (95 % CI)	Absolut forskell (95 % CI)	Relativ forskell (95 % CI)	Darolutamid (95 % CI)	Placebo (95 % CI)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskell (95 % CI)	Apalutamid (95 % CI)	Placebo (95 % CI)	Absolut forskell (95 % CI)	Relativ forskell (95 % CI)
Median OS i antal måneder	67,0 mdr.	56,3 mdr.	10,7 mdr.	HR: 0,73 (0,61; 0,89)	Ikke nået	Ikke nået	Ikke nået	HR: 0,69 (0,53; 0,88)	73,9 mdr.	59,9 mdr.	14 mdr.	HR: 0,78 (0,64; 0,96)
OS-rate ved 3 år	80 %	73 %	7 %-point		82,6 % (79,6; 85,5)	76,9 % (72,4; 81,4)	5,7 %-point		81,8 %	76,9 %	4,9 %-point	
Andel patienter med grad 5-bivirkninger				RR:	0,1 %	0,4 %	-0,29 %-point (-0,8; 0,28) <sup>1</sup>	RR: 0,29 (0,03; 3,91)	0,12 %	0 %		
Andel patienter med grad 3-4 uønskede hændelser				RR:	26,3 %	21,7 %	4,6 %-point	RR:	55,9 %	36,4 %	19,5 % (13,6; 25,3)	RR: 1,54 (1,33; 1,77)
Median MFS i antal måneder	36,6 mdr.	14,7 mdr.	21,9 mdr.	HR: 0,29 (0,24; 0,35)	40,5 mdr.	22,1 mdr.	18,4 mdr.	HR: 0,36 (0,29; 0,44)	40,3 mdr.	16,2 mdr.	24,3 mdr.	HR: 0,28 (0,23; 0,35)
MFS-rate ved 3 år	52,1 %	18,6 %	33,5 %-point		57,3 %	28,8 %	28,5 %-point		57,4 %	13,4 %	44 %	
Andel patienter, der er fri for skeletrelaterede hændelser efter 3 år	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort	96,2 %	92,4 %	3,8 %-point (0,2; 7,4)	HR: 0,48 (0,29; 0,82)	94,4 %	91,7 %	2,7 %	HR: 0,62 (0,41; 0,96)
Andel patienter, som oplever en $\geq 10$ points reduktion fra baseline ved kort (2-6 måneder) og lang (> 6 måneder) opfølgningstid (MKRF: 10 %-point)	Absolut forskel mellem enzalutamid og placebo:			HR: 0,83 (0,69; 0,99)	Absolut forskel mellem darolutamid og placebo:			HR: 0,80 (0,70; 0,91)	Absolut forskel mellem apalutamid og placebo:			HR: 1,05 (0,89; 1,22)
	6 mdr.: -2 %-point (ikke opgjort)								2 mdr.: 3,4 % (-1,4;8,2)			
	12 mdr.: -2 %-point (ikke opgjort)								6 mdr.: 0,5 % (-5,1;6,0)			
	24 mdr.: -9 %-point <sup>2</sup> (ikke opgjort)								12 mdr.: 3,9 % (-2,4;10,2)			
									24 mdr.: -1,3 % (-11,9; 9,3)			

<sup>1</sup> Beregnet af Medicinrådets sekretariat.



**Tabel 9. Hyppige bivirkninger ved enzalutamid, darolutamid og apalutamid**

Enzalutamid	Darolutamid	Apalutamid
<p>De hyppigst observerede bivirkninger er træthed, udslæt, knoglebrud og forhøjet blodtryk. Andre væsentlige bivirkninger omfatter iskæmisk hjertesygdom, myokardieinfarkt, hjertesvigt, krampeanfald, faldtendens, kognitive forstyrrelser og neutropeni. Derudover er der rapporteret enkelte tilfælde af posterior reversibel encephalopati syndrom (PRES) hos patienter behandlet med enzalutamid.</p>	<p>De hyppigst observerede bivirkninger er træthed og kraftsløshed. Andre væsentlige bivirkninger omfatter iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt og frakturer.</p>	<p>De hyppigst observerede bivirkninger er træthed, udslæt, forhøjet blodtryk, hedeture, ledsmerter, diarré, fald, frakturer, og nedsat vægt. Andre væsentlige bivirkninger omfatter iskæmisk hjertesygdom, krampeanfald og hypothyroidisme.</p>