

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende enzalutamid
som mulig standard-
behandling til højrisiko
ikke-metastaserende
kastrationsresistent
prostatakræft

Om Medicinrådet

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

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig 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.

Om anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om lægemidlets samlede pris er rimelig, når man sammenligner den med lægemidlets værdi for patienterne.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	24. september 2019
Ikrafttrædelsesdato	25. september 2019
Dokumentnummer	58020
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 25. september 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet værdi	4
6	Høring.....	5
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog	8
11	Bilag.....	9

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Xtandi
Generisk navn	Enzalutamid
Firma	Astellas Pharma A/S
ATC-kode	L0BB04
Virkningsmekanisme	Enzalutamid er et antiandrogen, som virker ved at hæmme aktiviteten af mandlige kønshormoner (androgener) ved at blokere deres receptorer. Herved bremses væksten af kræften. Enzalutamid gives i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT).
Administration/dosis	Enzalutamid er tilgængelig som 40 mg kapsler til oral brug. Enzalutamid administreres som en daglig dosis á 160 mg (fire kapsler). Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
EMA-indikation	Behandling af voksne mænd med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft i kombination med ADT.

2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** enzalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) som mulig standardbehandling til højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft.

Medicinrådet finder, at der ikke er et rimeligt forhold mellem lægemidlets kliniske merværdi og omkostningerne ved behandling med enzalutamid i kombination med ADT sammenlignet med dansk standardbehandling, som er ADT alene.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

Hvad er den kliniske merværdi af enzalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med ADT alene til mænd med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (nmCRPC)?

3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende enzalutamid som mulig standardbehandling til højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

4 Baggrund

Prostatakraft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakraft manifesterer sig især efter 60-års alderen. I 2017 blev der registreret 4.362 nye sygdomstilfælde. Ved udgangen af 2017 var antallet af mænd med prostatakraft i Danmark 40.116. I perioden 2013-2015 var overlevelsen 98 % efter 1 år og 88 % efter 5 år.

Kastrationsresistent prostatakraft (CRPC) defineres ved serum testosteron i kastrationsniveau og progression enten biokemisk eller radiologisk. Ikke-metastaserende CRPC (nmCRPC) defineres som CRPC uden påviste fjerne metastaser. Sygdommen betegnes som højrisiko nmCRPC i de tilfælde, hvor fordoblingstiden af prostata specifikt antigen (PSA) er på 10 måneder eller mindre.

Patienter med højrisiko nmCRPC får ADT, enten ved bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med *Luteinising Hormone Releasing Hormone* (LHRH)-analoger. Der tilbydes på nuværende tidspunkt ikke nogen supplerende behandling til patienter med højrisiko nmCRPC, hvor det eneste tegn på sygdomsprogression er stigende PSA-niveau uden påviste fjerne metastaser. Det estimeres, at ca. 100 patienter årligt vil være kandidater til behandling med enzalutamid.

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning vedrørende enzalutamid fra Astellas Pharma A/S den 26. marts 2019 (bilag 5).

Vurdering af klinisk merværdi blev præsenteret på rådsmødet den 19. juni 2019. Rådet fandt ikke argumentationen for kategoriseringen tilstrækkelig og bad fagudvalget genoverveje kategoriseringen af den kliniske merværdi. Dette gav anledning til et *udvidet clock-stop*. Fagudvalget var imidlertid delte i deres opfattelse af, hvorvidt enzalutamid har ingen eller lille klinisk merværdi. Vurdering af klinisk merværdi blev drøftet og godkendt på rådsmødet den 28. august 2019.

Medicinrådet har gennemført vurderingen af enzalutamid på 12 uger og 1 dag fratrukket *udvidet clock-stop* fra den 19. juni til den 28. august 2019.

5 Medicinrådets vurdering af samlet værdi

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

6 Høring

Ansøger har den 4. september 2019 indsendt et høringssvar, som ikke gav anledning til at ændre Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros vurderer, at behandling med enzalutamid er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med ADT alene. Meromkostningerne drives udelukkende af lægemiddelomkostningerne for enzalutamid. Hvis efterfølgende behandlingslinjer inkluderes i analysen, reduceres de inkrementelle omkostninger, men resulterer dog fortsat i betydelige meromkostninger.

Amgros har indgået en aftale med ansøger om indkøb af enzalutamid til en reduceret pris i forhold til AIP. Konklusionen er baseret på denne aftalepris.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2

8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Formand	Indstillet af
Inge Mejlholm, formand Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Simon Buus Afdelingslæge, ph.d.	Region Midtjylland
Michael Borre Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., ph.d.	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Mads Hvid Aaberg Poulsen Afdelingslæge	Region Syddanmark
Hans-Erik Wittendorff Overlæge	Region Sjælland
Redas Trepiakas Overlæge	Region Sjælland
Rikke Tandrup Nielsen Overlæge	Region Hovedstaden
Annette Nørkær Pedersen Afdelingsleder, farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Stefan Tiessen Overlæge	Dansk Urologisk Selskab
Ahmed H. Zedan Ph.d.-studerende	Inviteret af formanden
Ole Jensen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Leif Otterstrøm Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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

Sekretariatets arbejdsgruppe:
Ditte Marie Irwin-Clugston (projekt- og metodeansvarlig)
Anne Sofie Gram (projektdeltager)
Tina Klitmøller Sørensen Agander (projektdeltager)
Ilse Linde (fagudvalgs koordinator)
Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. september 2019	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- Høringssvar fra ansøger
- Vurdering af enzalutamid til behandling af nmCRPC
- Ansøgers endelige ansøgning
- Protokol for vurdering af enzalutamid til behandling af nmCRPC

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af enzalutamid (Xtandi) som mulig standardbehandling til voksne mænd med ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (nmCRPC). Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	25-09-2019
Firma	Astellas Pharma A/S (ansøger)
Lægemiddel	Enzalutamid (Xtandi)
Indikation	Behandling af voksne mænd med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft i kombination med ADT.

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for enzalutamid (Xtandi) som mulig standardbehandling til patienter med nmCRPC

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at enzalutamid (Xtandi) sammenlignet med ADT alene giver **ingen klinisk merværdi**.

Behandling med enzalutamid (Xtandi) er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med ADT alene til nævnte indikation. Amgros vurderer, at der **ikke** er rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi for enzalutamid (Xtandi), sammenlignet med behandling med ADT alene. Meromkostninger drives udelukkende af prisen på enzalutamid (Xtandi).

Andre overvejelser

Amgros har indgået en aftale med ansøger om indkøb af enzalutamid (Xtandi) til en SAIP, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP.

Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Behandling af voksne mænd med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft i kombination med ADT.	ADT	Ingen klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Ikke rimeligt

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med enzalutamid (Xtandi) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med komparator.

I Tabel 2 ses de inkrementelle omkostninger for enzalutamid (Xtandi) og ADT.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for enzalutamid (Xtandi) sammenlignet med ADT alene på ca. [REDACTED] DKK.

Tabel 2: Resultat af Amgros hovedanalyse for enzalutamid (Xtandi) sammenlignet med komparator, DKK, SAIP

Omkostningselement	Enzalutamid (Xtandi) + ADT	ADT	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████████	█	██████████
Totale omkostninger	██████████	█	██████████

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for enzalutamid (Xtandi) ca. 1.000.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 1.000.000 DKK per patient.

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af enzalutamid (Xtandi) vil resultere i budgetkonsekvenser på ██████████ DKK i år 5.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 30 mio. i år 5.

ENZALUTAMID (XTANDI)

IKKE-METASTASERENDE KASTRATIONSRESISTENT
PROSTATAKRÆFT

OPSUMMERING

Baggrund

Enzalutamid (Xtandi) er indiceret som vedligeholdelsesbehandling til voksne mænd med ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft. Omkring 100 nye patienter per år kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Astellas Pharma A/S.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med enzalutamid (Xtandi) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med ADT alene som vedligeholdelsesbehandling til voksne mænd med ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af enzalutamid (Xtandi) sammenlignet med ADT alene. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for enzalutamid (Xtandi) [REDACTED] DKK sammenlignet med ADT alene. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 1.000.000 DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved år 5 ved anbefaling af enzalutamid (Xtandi) som standardbehandling vil være [REDACTED] DKK. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 30 mio. DKK ved år 5.

Konklusion

Behandling med enzalutamid (Xtandi) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med ADT alene. De inkrementelle omkostninger er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for enzalutamid (Xtandi).

Hvis efterfølgende behandlingslinjer inkluderes i analysen, reduceres de inkrementelle omkostninger, men resulterer dog fortsat i betydelige meromkostninger.

Liste over forkortelser

ADT	Androgen deprivationsterapi
AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
LHRH	Luteinising Hormone Releasing Hormone
mCRPC	Metastaserende kastrationsresistent prostatakræft
MFS	Metastase-fri overlevelse
nmCRPC	Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft
OS	Samlet overlevelse
PD	Progredieret sygdom
PSA	Prostata specifikt antigen
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	Produktresumé

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med enzalutamid (Xtandi)	7
1.4.1 Komparator	7
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	10

3 Resultater	11
3.1 Ansøgers hovedanalyse	11
3.2 Amgros' hovedanalyse	11
3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse	11

4 Budgetkonsekvenser	13
4.1 Ansøgers estimater	13
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	13
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	13
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	14
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	14

5 Diskussion	15
---------------------	-----------

6 Referencer	16
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Astellas Pharma A/S
Handelsnavn:	Xtandi
Generisk navn:	Enzalutamid
Indikation:	Behandling af voksne mænd med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft i kombination med ADT.
ATC-kode:	LOBB04

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	28-03-2019
Endelig rapport færdig:	12-06-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	76 dage
Arbejdsgruppe:	Line Brøns Jensen Lianna Geertsen Pernille Winther Johansen Louise Greve Dal Mark Friborg

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepreiser (AIP).

1 BAGGRUND

Enzalutamid (Xtandi) er indiceret som vedligeholdelsesbehandling til voksne mænd med ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft. Astellas Pharma A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af enzalutamid (Xtandi) og har den 28.03.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af enzalutamid (Xtandi) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af enzalutamid (Xtandi) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med enzalutamid (Xtandi) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) med behandling med ADT alene.

1.2 Patientpopulation

Prostatakraft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakraft manifesterer sig sjældent hos mænd under 50 år, men incidensen er herefter stærkt stigende. Incidensen for perioden 2011-2015 er angivet til 4.519 tilfælde per år. Ved udgangen af 2017 var prævalensen af mænd med prostatakraft 38.210. Den relative overlevelse for patienter diagnosticeret med prostatakraft var i perioden 2013-2015 98 % efter 1 år og 88 % efter 5 år (1).

Patienter med prostatakraft, der endnu ikke har modtaget kastrationsbehandling ADT eller responderer på behandling, kaldes kastrationssensitive. De fleste kastrationssensitive prostatakrafttilfælde vil over tid progrediere til kastrationsresistente. Kastrationsresistent prostatakraft (CRPC) defineres ved serum testosteron i kastrationsniveau ($< 0,5$ ng/mL eller $1,7$ nmol/L) og progression enten biokemisk eller radiologisk (2). Fagudvalget vedr. kræft i blærehalskirtlen estimerer, at ca. 1.500 udvikler CRPC årligt (3).

Ikke-metastaserende CRPC (nmCRPC) defineres som CRPC uden påviste fjernmetastaser. Sygdommen betegnes som højrisiko nmCRPC i de tilfælde, hvor PSA-fordoblingstid er på eller under 10 måneder, da dette er forbundet med en øget risiko for udvikling af metastaser (1). I Danmark er der ikke tradition for at behandle patienter med lokalavanceret ikke kurabel prostatakraft uden fjernmetastaser med ADT - også selvom PSA er stigende. Disse patienter behandles i stedet med antiandrogenet bicalutamid (1). Dette betyder, at populationen af højrisiko nmCRPC aktuelt er lille. Fagudvalget vurderer, at 100 patienter årligt vil være kandidater til behandling med enzalutamid.

Median metastasefri overlevelse blandt mænd med højrisiko nmCRPC er mellem 16-18 måneder. Fagudvalget estimerer, at medianoverlevelsen for patienter med højrisiko nmCRPC er ca. 3 år, og det anslås at 5-års-overlevelsen er ca. 20 % (1).

1.3 Nuværende behandling

Patienter med nmCRPC får ADT, enten ved bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH)-analoger (2).

Der findes på nuværende tidspunkt ikke nogen anden behandling til patienter med højrisiko nmCRPC, hvor eneste tegn på sygdomsprogression er stigende PSA-niveau uden radiologisk bevis for fjernmetastaser.

1.4 Behandling med enzalutamid (Xtandi)

Indikation

Enzalutamid (Xtandi) er godkendt af EMA som 1. linjebehandling i kombination med ADT til voksne patienter med højrisiko nmCRPC.

Der er tale om en indikationsudvidelse, idet enzalutamid (Xtandi) allerede er godkendt til behandling af patienter med metastaserede CRPC (mCRPC), som er asymptomatiske eller har lette symptomer efter svigt af ADT, og hvor kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret. Enzalutamid (Xtandi) er også indiceret til behandling af mCRPC-patienter, hvis sygdom er progredieret under eller efter taxanbaseret kemoterapibehandling (4).

Virkningsmekanisme

Enzalutamid (Xtandi) er et potent antiandrogen, som virker ved at hæmme signalering fra androgenreceptorer, hvorved aktiviteten af androgener blokeres. Enzalutamid (Xtandi) 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 (Xtandi) i kombination med ADT vil derfor resultere i, at effekten af tilstedeværende androgener reduceres.

Dosering

Enzalutamid (Xtandi) gives som 40 mg kapsler i en daglig dosis á 160 mg (4 kapsler). Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Enzalutamid (Xtandi) gives i kombination med ADT.

1.4.1 Komparator

Medicinerådet har defineret ADT alene som komparatorer for populationen, se tabel 1.

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
P1: Patienter med højrisiko (PSA-fordoblingstid på eller under 10 måneder) ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft (nmCRPC) i PS 0-1.	ADT

1.5 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af enzalutamid (Xtandi) som standardbehandling for følgende populationer:

- **P1:** Hvad er den kliniske merværdi af enzalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med standardbehandling til mænd med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft (nmCRPC)?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med enzalutamid (Xtandi) i kombination med ADT med behandling med ADT alene. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler.

Ansøger har indsendt en analyse, der sammenligner enzalutamid (Xtandi) i kombination med ADT med ADT alene i ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft, og har desuden tilføjet efterfølgende behandling ved udvikling af metastaser.

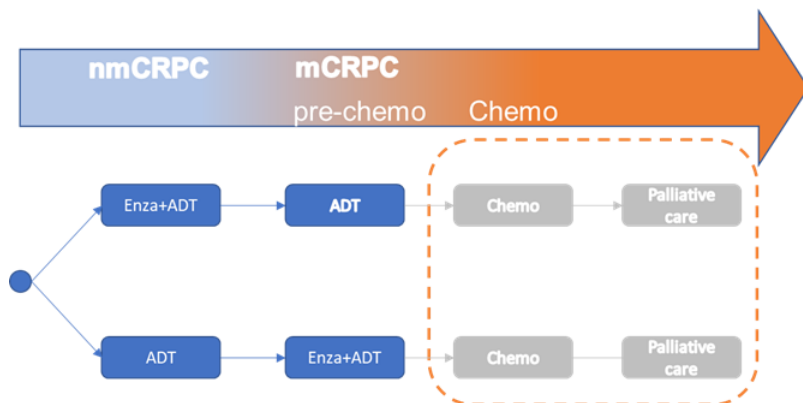
Sammenligningen i ikke-metastaserende sygdomsstadie (metastase-fri overlevelse, MFS) er lavet på baggrund af data fra det pivotale PROSPER-studie (5). Sammenligningen i det metastaserende sygdomsstadie er lavet på baggrund af det pivotale PREVAIL-studie (6).

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel model, der inkluderer lægemiddelomkostninger til enzalutamid (Xtandi) til patienter i ikke-metastaserende sygdomsstadie (nmCRPC) og for komparator-armen i metastaserende sygdomsstadie (mCRPC). Behandlingslængderne for hvert stadie er baseret på ekstrapolerede studiedata, hvilket er omregnet til det estimerede antal pakninger af enzalutamid (Xtandi), der benyttes i MFS og metastaserende sygdom (PD = OS - MFS).

Ansøger antager, at efterfølgende behandling med kemoterapi og palliativ behandling er ens mellem grupperne.



Figur 1: Ansøgers modelstruktur.

Amgros' vurdering

Amgros har bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise indenfor terapiområdet, og bedt de valgte klinikere om at validere ansøgers grundlæggende antagelser og estimater. Regionerne udpegede 3 klinikere, hvoraf 1 svarede på spørgsmål angående ansøgers modelstruktur og estimater.

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til behandling ved metastaserende sygdom. Eftersom det primære effektmål i PROSPER-studiet er MFS, og der ikke findes statistisk signifikant forskel i den samlede overlevelse (OS), vurderer Amgros, at omkostninger forbundet med metastaserende sygdom ikke bør inkluderes i hovedanalysen. Amgros udarbejder en ny hovedanalyse, hvor disse omkostninger ikke er medtaget. Efterfølgende behandlingslinjer inkluderes således kun i en følsomhedsanalyse til Amgros' hovedanalyse.

For at belyse inklusionen af behandlingen ved metastaserende sygdom, inkluderes omkostningerne dog i en følsomhedsanalyse. Amgros vurderer, at det er usandsynligt, at man efter behandling med enzalutamid (Xtandi) ved ikke-metastaserende sygdom kun vil behandle metastaserende sygdom med ADT. På baggrund af diskussion

med regionernes udpegede klinikere, samt udtalelser fra Fagudvalget vedr. prostatakræft, vælger AmgroS at tilføje behandling med docetaxel og dertilhørende supporterende behandling med prednison og dexamethason, jf. produktresuméet for docetaxel (7) ved metastaserende sygdom efter behandling med enzalutamid (Xtandi) ved ikke-metastaserende sygdom. AmgroS understreger, at effekterne ikke er modelleret i den kliniske merværdi, hvorfor resultatet af følsomhedsanalysen ikke kan benyttes til at vurdere de inkrementelle omkostninger per patient i forhold til den kliniske merværdi.

AmgroS vælger at ekskludere efterfølgende behandlingslinjer fra ansøgers analyse og præsentere dette som AmgroS' hovedanalyse. Efterfølgende behandlingslinjer inkluderes dog i AmgroS' følsomhedsanalyse. Modellens andre valg accepteres.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 10 år. Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %. Ansøger har desuden undersøgt den valgte tidshorisonts betydning for det samlede resultat i en følsomhedsanalyse.

AmgroS' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv, tidshorisont og diskonteringsrate er i tråd med AmgroS' retningslinjer og accepteres.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler. Anvendte doser er hentet i de respektive produkters SPC'er og priserne er fra AmgroS, se tabel 2.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP. (pr. 20.05.2019)

Lægemiddel	Styrke	Mg/dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Enzalutamid (Xtandi)	40 mg	160 mg	112 stk.	██████████	AmgroS

AmgroS' vurdering

AmgroS accepterer ansøgers tilgang.

Andre omkostninger

Ansøger har ikke inkluderet andre omkostninger end lægemiddelomkostninger forbundet med behandling med enzalutamid (Xtandi). Det betyder, at ansøger antager, at patienter får ens behandling uanset om de bliver behandlet med enzalutamid (Xtandi) før eller efter metastaserende sygdom. Der er således ikke inkluderet omkostninger til behandling af bivirkninger, ADT-behandling, monitorering og administration. Ansøger har på samme måde heller ikke inkluderet patient- og transportomkostninger.

AmgroS' vurdering

Ansøgers tilgang accepteres, men omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer justeres i AmgroS' følsomhedsanalyse, hvor der tilføjes behandling med docetaxel og dertilhørende prednison og dexamethason. I den forbindelse tilføjes også hospitalsomkostninger forbundet med 60 minutters infusion af docetaxel per cyklus.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende sensitivitetanalyser er udført:

- Ændring i tidshorizonten
- Ændring i modellerne for behandlingslængderne
- Ændring i dosering, så den reflekterer studiedosering fremfor den anbefalede dosering i produktresuméet

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers følsomhedsanalyser er relevante, men ikke har stor indflydelse på det endelige resultat. Følsomhedsanalyserne præsenteres derfor ikke her. Som tidligere beskrevet ekskluderer Amgros efterfølgende behandlingslinjer fra Amgros' hovedanalyse, men tilføjer en følsomhedsanalyse, hvor disse omkostninger inkluderes.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 3.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for enzalutamid (Xtandi) sammenlignet med ADT alene til at være ca. [REDACTED].

Tabel 3: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, SAIP, DKK.

	Enzalutamid (Xtandi) + ADT	ADT	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efterfølgende behandlingslinjer	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, med undtagelse af, at Amgros ekskluderer efterfølgende behandlingslinjer fra Amgros' hovedanalyse.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 4.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for enzalutamid (Xtandi) sammenlignet med ADT alene på [REDACTED] DKK.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for enzalutamid (Xtandi) ca. 1.000.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 1.000.000 DKK per patient.

Tabel 4: Resultatet af Amgros' hovedanalyse, SAIP, DKK.

	Enzalutamid (Xtandi) + ADT	ADT	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandlingslinjer tilføjes Amgros' hovedanalyse. I komparator-armen antages ansøgers estimerer at være plausible og beholdes derfor. For interventionsarmen tilføjes dog behandling docetaxel med dertilhørende supporterende behandling med prednison og dexamethason jf. produktresuméet for docetaxel (7), se tabel 5.

Docetaxel administreres ved infusion i 75 mg/m² hver 3. uge. Ifølge behandlingsvejledningen for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatakæft er patienternes gennemsnitlige overfladeareal er 2 m² (3). Dertil tilføjes behandling med prednison (5 mg 2 gange dagligt), samt dexamethason i 3 doseringer á 8 mg inden hver infusion med docetaxel (7). Amgros antager, at behandlingens længden med docetaxel følger behandlingens længden for enzalutamid (Xtandi) i komparator-armen, der er estimeret ud fra overlevelseskurver fra de pivotale kliniske studier (5,6).

Tabel 5: Anvendte lægemiddelpriser for efterfølgende behandlingslinjer, SAIP, DKK (pr. 20.05.2019).

Lægemiddel	Styrke	Mg/dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Enzalutamid (Xtandi)	40 mg	160 mg	112 stk.	████████	Amgros
Docetaxel	80 mg/4 ml	150 mg	4 ml	████████	Amgros
Prednison	5 mg	10 mg	100 stk.	████████	Amgros
Dexamethason	4 mg	12 mg	20 stk.	████████	Amgros

Amgros tilføjer desuden hospitalsomkostninger forbundet med infusion af docetaxel i form af DRG-takster. Omkostningen beløber sig i 2.567 DKK per cyklus.

Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse kan ses i tabel 6.

Tabel 6: Resultat af Amgros' følsomhedsanalyse, SAIP, DKK.

	Enzalutamid (Xtandi) + ADT	ADT	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	████████	█	████████
Efterfølgende behandlingslinjer	████████	████████	████████
Totale omkostninger	████████	████████	████████

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at enzalutamid (Xtandi) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Enzalutamid (Xtandi) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Enzalutamid (Xtandi) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Tabel 7 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt. Ansøger har estimeret patientantallet en smule lavere end Fagudvalget vedr. prostatakræft, der estimerer, at 100 patienter per år vil kandidere til behandlingen. Ansøger antager, at patientantallet per år er 88, og at optaget af patienter vil være 40% i år 1 og 80% i efterfølgende år, hvis enzalutamid (Xtandi) anbefales som standardbehandling til indikationen.

Tabel 7: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år.

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales ikke som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Enzalutamid (Xtandi) + ADT	35	70	70	70	70	0	0	0	0	0
ADT	53	18	18	18	18	88	88	88	88	88

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse, der tager udgangspunkt i Fagudvalget vedr. prostatakræfts estimerede patientantal. For at belyse det potentielle maksimale optag, antager Amgros yderligere, at 100% af patienterne vil behandles med enzalutamid (Xtandi), hvis lægemidlet anbefales til standardbehandling.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af enzalutamid (Xtandi) vil resultere i budgetkonsekvenser på [REDACTED] DKK i år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 8.

Tabel 8: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Amgros' vurdering

Amgros inkluderer omkostninger fra Amgros' hovedanalyse i Amgros' egen budgetkonsekvensanalyse.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer er ekskluderet
- Patientantallet justeres til 100 patienter per år, så det stemmer overens med Fagudvalget vedr. prostatakræfts estimater

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af enzalutamid (Xtandi) vil resultere i budgetkonsekvenser på [REDACTED] DKK i år 5, se tabel 9.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 30 mio. i år 5.

Tabel 9: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

Ved samme antagelser som i Amgros' hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men hvor markedsoptaget ændres til 100% af patienterne, vil de årlige budgetkonsekvenser være [REDACTED] DKK i år 5, se tabel 10.

Tabel 10: Amgros' følsomhedsanalyse af totale budgetkonsekvenser ved 100% markedsoptag, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5 DISKUSSION

Behandling med enzalutamid (Xtandi) i kombination med ADT er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med ADT alene. Meromkostningerne er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for enzalutamid (Xtandi).

Hvis efterfølgende behandlingslinjer inkluderes i analysen, reduceres meromkostningerne, men resulterer dog fortsat i betydelige meromkostninger.

6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for enzalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakrcæft. 2018;(december):1–17.
2. Dansk Urologisk Cancer Gruppe. Klinisk retningslinje - Kastrationsresistent prostakrcæft (CRPC). 2019;
3. Medicinrådet. Behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer , mCRPC Formål kastrationsresistent prostatacancer , mCRPC RADS Behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation for medicinsk. 2017;(august):1–9.
4. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé: Enzalutamid (Xtandi). Demogr Yearb Annu démographique [Internet]. 2013;634 (Annex I). Available from: <http://unstats.un.org/UNSD/Demographic/products/dyb/dybsets/2012.pdf>
5. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2018;378(26):2465–74. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800536>
6. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAİL Study. Eur Urol [Internet]. 2017;71(2):151–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.032>
7. EMA - European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics - Docetaxel. :1–174.

Sendt: 4. september 2019 12:00

Emne: RE: Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for enzalutamid til højrisiko nmCRPC

Kære Ditte og Anne Sofie,

Vi har taget Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for enzalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakrcft til efterretning. Vi er ikke enig i Medicinrådets tilsidesættelse af Fagudvalgets vurdering.

Med vänlig hälsning / Best regards

Johanna Svensson

Health Economics and Outcomes Research Manager

Astellas Pharma a/s – Nordic Operations

Kajakvej 2, DK-2770 Kastrup, Denmark

Tel: +45 4343 0355

Mobile: +45 3135 5159



www.astellas.dk - www.astellas.se - www.astellas.no - www.astellas.fi

Medicinrådets vurdering
af klinisk merværdi for
enzalutamid til
behandling af højrisko
ikke-metastaserende
kastrationsresistent
prostatakræft

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 mulig 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.

Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	28. august 2019
Ikrafttrædelsesdato	28. august 2019
Dokumentnummer	55709
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 28. august 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi	3
3	Forkortelser.....	4
4	Formål.....	5
5	Baggrund	5
6	Metode.....	6
7	Litteratursøgning	7
8	Databehandling.....	7
9	Klinisk merværdi	7
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	7
9.1.1	Gennemgang af studier	8
9.1.2	Resultater og vurdering	9
9.1.3	Evidensens kvalitet	15
9.1.4	Konklusion	15
10	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	16
11	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	16
12	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	16
13	Referencer.....	17
14	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	18
15	Versionslog.....	20
16	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler	21
16.1	Cochrane Risk of Bias	21
16.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af enzalutamid ..	22

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Xtandi
Generisk navn	Enzalutamid
Firma	Astellas Pharma a/s
ATC-kode	L0BB04
Virkningsmekanisme	Enzalutamid er et antiandrogen, som virker ved at hæmme aktiviteten af mandlige kønshormoner (androgen) ved at blokere deres receptorer. Herved bremses væksten af kræften. Enzalutamid gives i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT).
Administration/dosis	Enzalutamid er tilgængelig som 40 mg kapsler til oral brug. Enzalutamid administreres som en daglig dosis á 160 mg (fire kapsler). Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
EMA-indikation	Behandling af voksne mænd med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft i kombination med ADT.

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at enzalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) til højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (nmCRPC) giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med ADT alene. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers 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.

3 Forkortelser

ADT:	Androgen deprivationsterapi
AE:	Uønsket hændelse (<i>adverse event</i>)
CI:	Konfidensinterval
CRPC:	Kastrationsresistent prostatakraft
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LHRH:	<i>Luteinising Hormone Releasing Hormone</i>
mCRPC:	Metastaserende kastrationsresistent prostatakraft
MFS:	Metastasefri overlevelse (<i>metastasis-free survival</i>)
nmCRPC:	Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PSA:	Prostata-specifikt antigen
PRES:	Posterior reversibel encephalopati syndrom
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR:	Relativ risiko
SRE:	Skeletrelateret hændelse (<i>skeletal-related event</i>)

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af enzalutamid til højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (nmCRPC) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(-er)).

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

5 Baggrund

Højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft

Prostatakræft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakræft manifesterer sig især efter 60-års alderen [1]. I 2017 blev der registreret 4.362 nye sygdomstilfælde [1]. Ved udgangen af 2017 var antallet af mænd med prostatakræft i Danmark 40.116 [1]. I perioden 2013-2015 var overlevelsen 98 % efter 1 år og 88 % efter 5 år [2].

Patienter med prostatakræft, der endnu ikke har modtaget kastrationsbehandling (androgen deprivationsterapi (ADT)) eller responderer på behandling, kaldes kastrationssensitive. De fleste kastrationssensitive prostatakræfttilfælde vil over tid udvikle sig til kastrationsresistente. Kastrationsresistent prostatakræft (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. Sygdommen betegnes som højrisiko nmCRPC i de tilfælde, hvor fordoblingstiden af prostata specifikt antigen (PSA) er på 10 måneder eller mindre. PSA er en af de mest betydende faktorer for prognose før igangsættelse af behandling samt monitorering af behandlingseffekt. PSA-fordoblingstid på 10 måneder eller mindre er forbundet med en øget risiko for udvikling af metastaser [5]. I Danmark er der ikke tradition for at behandle patienter med ikke-kurabel nmCRPC med ADT - også selvom PSA er stigende. Det betyder, at populationen af højrisiko nmCRPC i Danmark aktuelt er lille. Fagudvalget vurderer, at 100 patienter årligt vil være kandidater til behandling med enzalutamid.

Median metastasefri overlevelse blandt mænd med højrisiko nmCRPC er mellem 16-18 måneder [5]. Fagudvalget estimerer, at medianoverlevelsen for patienter med højrisiko nmCRPC er ca. 3 år. Det anslås, at 5-års-overlevelsen er ca. 20 % [5].

Nuværende behandling

Patienter med højrisiko nmCRPC får ADT, enten ved bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med *Luteinising Hormone Releasing Hormone* (LHRH)-analoger [3].

Der tilbydes på nuværende tidspunkt ikke nogen supplerende behandling til patienter med højrisiko nmCRPC, hvor det eneste tegn på sygdomsprogression er stigende PSA-niveau uden påviste fjernmetastaser.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Prostatakræft er en hormonfølsom kræftform, der stimuleres af mandlige kønshormoner (androgener). Enzalutamid er et antiandrogen, som virker ved at hæmme aktiviteten af androgener ved at blokere deres receptorer. Herved bremses væksten af kræften. 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 derfor resultere i, at effekten af tilstedeværende androgener reduceres.

Enzalutamid er godkendt af EMA som førstelinjebehandling i kombination med ADT til voksne patienter med højrisiko nmCRPC. Der er tale om en indikationsudvidelse, idet enzalutamid allerede er godkendt til behandling af patienter med metastaserede CRPC (mCRPC), som er asymptomatiske eller har lette symptomer efter svigt af ADT, og hvor kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret. Enzalutamid er også indiceret til behandling af mCRPC-patienter, hvis sygdom er progredieret under eller efter taxanbaseret kemoterapibehandling [6].

Enzalutamid gives som 40 mg kapsler i en daglig dosis á 160 mg (fire kapsler). Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Enzalutamid gives i kombination med ADT [7].

6 Metode

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

Den endelige ansøgning fra Astellas Pharma a/s blev modtaget den 26. marts 2019. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokollen, som blev godkendt i Medicinrådet den 31. oktober 2018.

Ansøgningen indeholder en direkte sammenligning af enzalutamid og placebo. Medicinrådets sekretariat og fagudvalget vurderer, at kategoriseringen kan basere sig på de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Ansøger har ikke leveret data på effektmålene skeletalrelaterede hændelser (SRE'er) og tid til kræftrelaterede procedurer. Ansøger oplyser, at der ikke findes publicerede data på disse effektmål.

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 pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. 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 væsentligheds-kriterier. 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 effekttørrelser 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.

7 Litteratursøgning

Ansøger har søgt litteratur som beskrevet i protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning den 20. november 2018 og har efterfølgende identificeret en relevant publikation udgivet den 12. februar 2019. Ét randomiseret kontrolleret fase 3-studie blev inkluderet i analysen, da det opfylder Medicinrådets præspecificerede kriterier og således kan besvare det kliniske spørgsmål i protokollen. Resultaterne er publiceret i to referencer (tabel 1). Det inkluderede kliniske forsøg fremgår af EMAs offentlige vurderingsrapport (*European Product Assessment Report*, EPAR) for enzalutamid.

Tabel 1. Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi af enzalutamid

Reference	Klinisk forsøg	NCT-nummer
Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-resistant Prostate Cancer. Hussain et al. 2018. The New England Journal of Medicine [8]	PROSPER	NCT02003924
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 et al. Lancet Oncol. 2019 [9]	PROSPER, livskvalitetsdata	NCT02003924

Det overnævnte primærstudie samt EPAR og produktresumé for enzalutamid [10–12] udgør datagrundlaget for de analyser, der benyttes til besvarelsen af det kliniske spørgsmål.

8 Databehandling

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

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af enzalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med ADT alene til mænd med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakrcft (nmCRPC)?

Fagudvalget vurderer, at enzalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) til højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakrcft (nmCRPC) giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med ADT alene. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

PROSPER (NCT02003924) er et randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret fase 3-studie. Det inkluderer 1.401 patienter med ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft 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 (933 patienter) eller 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 tid til PSA-progression, PSA-responsrate, tid til første efterfølgende behandling med antineoplastisk terapi, skeletrelaterede hændelser, kræftrelaterede procedurer, livskvalitet, overlevelse (OS) og sikkerhed.

Effektanalyser er udført på data fra *intention-to-treat* (ITT)-populationen. Analyse af det primære effektmål, MFS, blev udført, da ca. 440 hændelser havde fundet sted (data cut-off: 28. juni 2017). Den mediane opfølgningstid var 18,5 måneder. Resultatet for OS ved første og andet data cut-off fra den 28. juni 2017 og den 31. maj 2018 er baseret på analyser af henholdsvis 165 og 288 hændelser. Opfølgning på data vedrørende OS fortsætter til ca. 594 hændelser har fundet sted.

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).

Population

Nedenfor rapporteres de relevante baselinekarakteristika for patienter i enzalutamid- og placeboarmen.

	Enzalutamid (n = 933)	Placebo (n = 468)
Median alder, år	74 (50-95)	73 (53-92)
ECOG PS, n (%)		
0	747 (80)	382 (82)
1	185 (20)	85 (18)
Ukendt	1 (< 1)	1 (< 1)
Serum PSA-værdi - ng/mL		
Median	11,1	10,2
Interval	0,8-1071,1	0,2-467,5
PSA-fordoblingstid		
Median - mdr.	3,8	3,6
Interval - mdr.	0,4-37,4	0,5-71,8
Distribution - n (%)		
< 6 mdr.	715 (77)	361 (77)
≥ 6 mdr.	217 (23)	107 (23)
Brug af knogle-targeteret lægemiddel		
Nej	828 (89)	420 (90)
Ja	105 (11)	48 (10)

Fagudvalget vurderer, at de patienter, der er inkluderet i studiet, er repræsentative for en tilsvarende dansk patientpopulation.

9.1.2 Resultater og vurdering

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

Samlet overlevelse (kritisk)

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. OS defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til død uanset årsag. For OS anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: median OS og OS-rate. Disse to mål vil supplere hinanden. Den mindste klinisk relevante forskel er 6 måneder for median OS og 5 procentpoint for OS-rate ved 3 år.

Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: Median overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	6 måneder		NR
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 = 0,83 [0,65;1,06]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	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 3. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelsrate ved 3 år

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 procentpoint		6 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 = 0,83 [0,65;1,06]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	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.

Median OS er ikke nået for hverken enzalutamid- eller placebogruppen. Fagudvalget finder dette forventeligt, idet median OS for patienter med højrisiko nmCRPC er 36 måneder (jf. afsnit 5), og den mediane opfølgningstid i studiet var henholdsvis 23,8 og 23,0 måneder.

Andelen af patienter i live ved 3 år og tilhørende konfidensintervaller er estimeret ud fra Kaplan-Meier-kurven. Ved 3 år er 77 % [0,71;0,81] i live i enzalutamidgruppen, mens 71 % [0,62;0,78] er i live i placebogruppen. Forskellen på 6 procentpoint overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint.

Den relative effektforskel (hazard ratio (HR) = 0,83 [0,65;1,06]) indplacerer enzalutamid i kategorien ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er $\geq 1,00$. Fagudvalget bemærker, at data for median OS ikke er modne. Fagudvalget vurderer dog, at den absolutte forskel for OS-raten ved 3 år indikerer en positiv trend til fordel for enzalutamid.

Baseret på de tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at enzalutamid har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår OS.

Bivirkninger grad 5 (kritisk)

Grad 5 bivirkninger er særligt kritiske, idet de omhandler mortalitet som følge af behandling. Fagudvalget finder det relevant at se en særskilt opgørelse for grad 5 bivirkninger, da behandling med enzalutamid er forbundet med en mulig øget risiko for hændelser, som kan resultere i død. Den mindste klinisk relevante forskel er 2 procentpoint.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Bivirkninger grad 5

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	2 procentpoint		0,22 procentpoint [0,03; 077]
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. $\geq 1,00$	RR = 2,5 [0,12;52,02]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

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

I alt døde 35 patienter som følge af uønskede hændelser, heraf 32 i gruppen behandlet med enzalutamid og 3 i gruppen behandlet med placebo. Hovedparten af dødsfaldene (19 patienter behandlet med enzalutamid (2,4 %) og 2 patienter behandlet med placebo (0,7 %)) fandt sted inden for det første år efter behandlingsstart. De hyppigste uønskede hændelser 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. Da flere patienter udviklede metastaser i placebogruppen end i enzalutamidgruppen, er observationstiden for uønskede hændelser længere i sidstnævnte gruppe. Median MFS var 2,5 gange længere i enzalutamidgruppen sammenlignet med placebogruppen.

Af de 32 dødsfald i enzalutamidgruppen (930 patienter), vurderede investigator, at to tilfælde (0,22 %) var relateret til studiemedicinen. Årsagen til død var general fysisk helbredsforringelse og mavesår med blødning. Ingen af dødsfaldene i placebogruppen (465 patienter) blev vurderet som værende forårsaget af behandlingen (0 %). Den absolutte forskel mellem grupperne er 0,22 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 2 procentpoint. Fagudvalget undrer sig over, at der ud af de 32 dødsfald i enzalutamidgruppen, kun er 2, som vurderes at være relateret til behandlingen. En kendt bivirkning ved behandling med enzalutamid er hjertekarlidelser, og selvom der observeres 9 hjertekarrelaterede dødsfald i enzalutamidgruppen, vurderes ingen af disse at være behandlingsrelaterede. I placebogruppen observeres der 3 dødsfald, hvoraf ingen vurderes at være relateret til behandlingen. Fagudvalget er opmærksomme på, at observationstiden i enzalutamidgruppen er længere og patientantallet dobbelt så stort sammenlignet med placebogruppen, men fagudvalget finder ikke, at dette alene kan forklare det store antal af uønskede hændelser grad 5 i enzalutamidgruppen.

Den relative effektforskel (relativ risiko (RR) = 2,5 [0,12; 52,02]) indplacerer enzalutamid i kategorien ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er $\geq 1,00$. Da der er ganske få hændelser, er der stor usikkerhed omkring estimatet, hvilket afspejles i det brede konfidensinterval.

Baseret på de tilgængelige data vurderer fagudvalget, at enzalutamid har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår bivirkninger grad 5.

Uønskede hændelser (vigtig)

Uønskede hændelser (AE'er) har betydning for den enkelte patients livskvalitet og efterlevelse af behandling. Gennemgangen af uønskede hændelser grad 3-4 omfatter en sammenligning af andelen af patienter, der får uønskede hændelser grad 3-4 og en kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne for enzalutamid med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne.

Andelen af patienter som oplever uønskede hændelser grad 3-4

Den mindste klinisk relevante forskel er sat til 5 procentpoint.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Andel med uønskede hændelser grad 3-4

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 procentpoint		6,77 procentpoint [1,94; 11,61]
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. $\geq 1,00$	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	RR = 1,29 [1,06;1,56]
Evidensens kvalitet	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.

279 ud af 930 patienter (30,0 %) behandlet med enzalutamid og 108 ud af 465 patienter (23,2 %) behandlet med placebo oplevede mindst en uønsket hændelse af grad 3-4. Den absolutte forskel mellem grupperne er 6,77 procentpoint til fordel for placebo, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 procentpoint. Det er væsentligt at bemærke, at observationstiden for uønskede hændelser i enzalutamidgruppen er 2,5 gange længere end i placebogruppen.

Den relative effektforskel (RR = 1,29 [1,06; 1,56]) indplacerer enzalutamid i kategorien negativ klinisk merværdi, da konfidensintervallets nedre grænse er > 1,00.

Baseret på de tilgængelige data vurderer fagudvalget, at enzalutamid har en **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår uønskede hændelser grad 3-4.

Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne

Jævnfør protokollen ønskede fagudvalget en kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne forbundet med behandling med enzalutamid. Ansøger har leveret en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for enzalutamid baseret på EMAs produktresumé [11,12].

EMAs sikkerhedsvurdering er udarbejdet på basis af PROSPER, to fase-2 bicalutamid-kontrollerede studier (STRIVE og TERRAIN) og tre fase-3 placebokontrollerede studier (PREVAIL, asiatisk PREVAIL og AFFIRM).

Hændelsestyperne forbundet med behandling med enzalutamid er for størstedelen af let eller moderat sværhedsgrad (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) grad 1-2) og kræver i en del tilfælde dosisreduktion men generelt ikke afbrydelse af behandling. De hyppigste bivirkninger observeret er træthed, hedeture, knoglebrud og forhøjet blodtryk. Andre væsentlige bivirkninger omfatter faldtendens, kognitive forstyrrelser og neutropeni. Kramper opstod hos 0,4 % behandlet med enzalutamid og hos 0,1 % behandlet med placebo. Derudover er der rapporteret enkelte tilfælde af posterior reversibel encephalopati syndrom (PRES) hos patienter behandlet med enzalutamid [11,12].

Fagudvalget ønskede i protokollen en opgørelse over kardiovaskulære hændelser. Ifølge EPAR'en omfatter disse iskæmisk hjertesygdom (2,5 % ved behandling med enzalutamid og 1,3 % ved behandling med placebo) samt forlænget QT-interval.

Samlet vurdering

Samlet vurderer fagudvalget, at enzalutamid har en **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår uønskede hændelser. Fagudvalget understreger, at de observerede uønskede hændelser er håndterbare i klinisk praksis.

Metastasefri overlevelse (vigtig)

Metastasefri overlevelse (MFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression. MFS defineres som tiden fra randomisering til radiologisk progression eller død uanset årsag. Radiologisk progression er defineret ved forekomst af én eller flere knoglemetastaser bestemt ved knogleskanning eller forekomst af bløddelsmetastaser bestemt ved CT- eller MR-skanning. MFS vurderes både som median og MFS-rate ved 3 år. Den mindste klinisk relevante forskel er 12 måneder for median MFS og 20 procentpoint for MFS-rate ved 3 år.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Median metastasefri overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	12 måneder		21,91 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	HR = 0,29 [0,24;0,35]
	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	Moderat		

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 7. Vurdering af klinisk merværdi: Metastasefri overlevelseshastighed ved 3 år

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	20 procentpoint		33,5 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	HR = 0,29 [0,24;0,35]
	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	Moderat		

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.

Median metastasefri overlevelse for enzalutamid er 36,6 måneder sammenlignet med 14,7 måneder for placebo. Forskellen på 21,9 måneder til fordel for enzalutamid overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 12 måneder.

Ved 3 år er 52,1 % metastasefri i enzalutamidgruppen, mens 18,6 % er metastasefri i placebogruppen. Forskellen på 33,5 procentpoint overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 20 procentpoint.

Den relative effektforskel (HR = 0,29 [0,24;0,35]) indplacerer enzalutamid i kategorien stor klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er < 0,75.

Baseret på de tilgængelige data, vurderer fagudvalget derfor, at enzalutamid har en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår metastasefri overlevelse.

Skeletrelaterede hændelser (vigtig)

En skeletrelateret hændelse (SRE) er en selvstændig alvorlig begivenhed, som kan være relateret til knoglemetastaser. Den mindste klinisk relevante forskel er 5 procentpoint ved 3 år.

I studieprotokollen for PROSPER er det angivet, at data for SRE indsamles under langtidsopfølgning. Ansøger har ikke leveret data for dette SRE, da det ikke er publiceret i PROSPER. Den kliniske merværdi sammenlignet med placebo kan derfor ikke vurderes.

Tid til kræftrelaterede procedurer (vigtig)

Tid til kræftrelaterede procedurer defineres som tiden fra randomisering til første kræftrelaterede procedurer. Den mindste klinisk relevante forskel er 6 måneders udsættelse af tid til kræftrelaterede procedurer.

I studieprotokollen for PROSPER er det angivet, at data for tid til kræftrelaterede procedurer indsamles under langtidsopfølgning. Ansøger har ikke leveret data for dette effektmål, da det ikke er publiceret. Den kliniske merværdi sammenlignet med placebo kan derfor ikke vurderes.

Livskvalitet målt ved FACT-P (vigtig)

FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*) er et valideret spørgeskema, der bruges i vurdering af den helbredsrelaterede livskvalitet hos mænd med prostatakraft. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort som forskellen i andelen af patienter, som oplever en ≥ 10 points reduktion fra baseline ved 2, 6 og 12 måneder. Den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoint.

Tablet 8. Vurdering af klinisk merværdi: Andelen af patienter, som oplever en ≥ 10 points reduktion fra baseline ved 2, 6 og 12 måneder

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 procentpoint		2 måneder :0 procentpoint 6 måneder: 2 procentpoint 12 måneder: 2 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	HR = 0,83 [0,69; 0,99])
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. $\geq 1,00$	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

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

Ved 2 måneder var der ingen patienter, der oplevede en ≥ 10 points reduktion fra baseline i både enzalutamid- og placebogruppen. Ved 6 måneder var der 635 ud af 933 (82 %) patienter i enzalutamidgruppen og 291 ud af 468 (80 %) patienter i placebogruppen, der ikke oplevede en ≥ 10 points reduktion fra baseline. Ved 12 måneder var der 396 ud af 933 (65 %) patienter i enzalutamidgruppen og 152 ud af 468 (63 %) patienter i placebogruppen, der ikke oplevede en ≥ 10 points reduktion fra baseline. Den absolutte forskel mellem grupperne er henholdsvis 0,2 og 2 procentpoint og overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint.

Den relative effektforskel (HR = 0,83 [0,69; 0,99]) indplacerer enzalutamid i kategorien lille klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse er < 1,00.

For de absolutte forskelle opnås den mindste klinisk relevante forskel ikke. Datagrundlaget indikerer, at patienternes livskvalitet ikke påvirkes betydeligt i hverken negativ eller positiv retning ved behandling med enzalutamid. Fagudvalget finder dette resultat positivt.

Baseret på de tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at enzalutamid har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår livskvalitet målt ved FACT-P.

9.1.3 Evidensens kvalitet

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

Evidensens kvalitet er nedgraderet for følgende GRADE-domæner:

- For samtlige effektmål er der nedgraderet for *"inconsistency"*, da der kun foreligger ét studie, og der derfor er usikkerhed om, om størrelsesordenen af effektforskellen mellem enzalutamid og placebo estimeres korrekt.
- For samtlige effektmål, med undtagelse af effektmålet metastasefri overlevelse, er der nedgraderet for *"imprecision"*, da konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej, og/eller fordi kriteriet for *"optimal information size"* ikke er opfyldt.

9.1.4 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at enzalutamid til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (nmCRPC) giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (evidensens kvalitet er lav).

Nedenstående tabel viser en oversigt med konklusioner vedrørende klinisk merværdi af enzalutamid for hvert effektmål til patienter med højrisiko nmCRPC.

Tabel 9. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
OS	Kritisk	Ingen	Lav
Bivirkninger grad 5	Kritisk	Ingen	Lav
Uønskede hændelser - AE'er grad 3-4 - Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne	Vigtig	Negativ	Lav
MFS	Vigtig	Stor	Moderat
Skeletalrelaterede hændelser	Vigtig	Kan ikke vurderes	-
Tid til kræftrelaterede procedurer	Vigtig	Kan ikke vurderes	-
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Lav
Samlet vurdering		Lille	Lav

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

- har stor klinisk merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår det vigtige effektmål MFS. Der er ikke påvist en entydig sammenhæng mellem MFS og OS, hvorfor effektmålet på protokolniveau blev vægtet som vigtigt. Enzalutamid har en utvetydig effekt på MFS, og fagudvalget formoder, at det på sigt vil afspejles i forbedret OS. På nuværende tidspunkt er data for OS ikke modne til at understøtte dette. Fagudvalget vurderer, at forlænget MFS er positivt for patienten, da det belyser perioden under sygdomsforløbet, hvor sygdommen er i ro, og patienten oftest er symptomfri.
- har ingen klinisk merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår det kritiske effektmål bivirkninger grad 5. Det bekymrer fagudvalget, at der er 9 uønskede hændelser grad 5, som er hjertekarrelaterede dødsfald, men ingen af disse er vurderet som behandlingsrelaterede på trods af, at hjertekarlidelser er en kendt bivirkning ved behandling med både enzalutamid og ADT. Fagudvalget bemærker endvidere, at patienter med kendt hjertekarsygdom ikke blev inkluderet i studiet.

10 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at enzalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft (nmCRPC) giver:

- **Lille klinisk merværdi** sammenlignet med ADT alene. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

11 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at enzalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft (nmCRPC) giver:

- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med ADT alene. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Rådet finder ikke, at fagudvalgets argumentation for en lille klinisk merværdi understøttes af det tilgængelige datagrundlag. Rådet lægger vægt på, at gevinsten på metastasefri overlevelse (MFS) ikke for nuværende er afspejlet i forlænget samlet overlevelse (OS) eller forbedret livskvalitet. Rådet er, ligesom fagudvalget, bekymret for det store antal kardiovaskulært betingede dødsfald, der observeres i gruppen behandlet med enzalutamid.

Fagudvalget har i forbindelse med *udvidet clock-stop* drøftet Rådets overvejelser. Fagudvalget er imidlertid delte i deres opfattelse af, hvorvidt enzalutamid har ingen eller lille klinisk merværdi.

12 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en RADS-behandlingsvejledning vedrørende medicinsk behandling af metastaserende kastrationsresistent prostatakraft (mCRPC) fra 2015. Patienter, som er kandidater til behandling med enzalutamid i henhold til denne indikationsudvidelse (1. linjebehandling), indgår ikke i RADS' behandlingsvejledning. Disse patienter har hidtil ikke fået tilbudt anden behandling end ADT.

Medicinrådet forudsætter, at lægemidler med samme virkningsmekanisme ikke anvendes sekventielt. Enzalutamid er også indiceret til behandling af patienter med mCRPC. Hvis patienter med nmCRPC behandles med enzalutamid i 1. linje, kan de dermed ikke modtage det, når de udvikler metastaserende sygdom. I stedet vil disse patienter tilbydes kemoterapi.

13 Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark - Cancerregisteret 2017 [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/cancerregisteret>
2. Sundhedsdatastyrelsen. Kræftoverlevelse i Danmark 2001-2015 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kraeftoverlevelse>
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. EMA - European Medicines Agency. Bilag i produktresumé 1 - Xtandi. 2017;1–39.
7. EMA - European Medicines Agency. Bilag i produktresumé 1 - Xtandi. 2017;1–39. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
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. 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* [internet]. 2019;1–14. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518308982>
10. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Xtandi. 2019.
11. European Medicines Agency (EMA). Annex 1. Summary of product characteristics - Xtandi. 2019.
12. European Medicines Agency (EMA). Bilag I. Produktresumé - Xtandi. 2019.

14 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Formand	Indstillet af
Inge Mejlholm, formand Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Simon Buus Afdelingslæge, ph.d.	Region Midtjylland
Michael Borre Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., ph.d.	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Mads Hvid Aaberg Poulsen Afdelingslæge	Region Syddanmark
Hans-Erik Wittendorff Overlæge	Region Sjælland
Redas Trepiakas Overlæge	Region Sjælland
Rikke Tandrup Nielsen Overlæge	Region Hovedstaden
Annette Nørkær Pedersen Afdelingsleder, farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Stefan Tiessen Overlæge	Dansk Urologisk Selskab
Ahmed H. Zedan Ph.d.-studerende	Inviteret af formanden
Ole Jensen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Leif Otterstrøm Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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

Sekretariatets arbejdsgruppe:
Ditte Marie Irwin-Clugston (projekt- og metodeansvarlig)
Anne Sofie Gram (projektdeltager)
Tina Klitmøller Sørensen Agander (projektdeltager)
Ilse Linde (fagudvalgs koordinator)
Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

15 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. august 2019	Godkendt af Medicinrådet.

16 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler


16.1 Cochrane Risk of Bias

Risiko for bias – PROSPER	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> Lav risiko for bias 	<p>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.</p> <p>Patienter blev stratificeret efter PSA-fordoblingstid (< 6 måneder mod ≥ 6 måneder) og tidligere eller nuværende brug af lægemidler rettet mod knoglerne (ja mod nej).</p>
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> Lav risiko for bias 	Allokering blev udført ved hjælp af IXRS.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> Lav risiko for bias for OS and MFS Uklar risiko for bias for øvrige effektmål 	<p>Blinding af patienter, investigatorer, sundhedspersonale i studiet og studiesponsor er sikret. Blinding blev sikret ved at matche kapsler i udseende.</p> <p>Da behandling med enzalutamid er forbundet med bivirkninger, vil det i sammenligning med placebo sandsynligvis være tydeligt, hvilke patienter som får aktiv behandling, og hvilke patienter som får placebo. Dette kan influere alle effektmål på nær OS og MFS.</p>
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> Lav risiko for bias for OS and MFS Uklar risiko for bias for øvrige effektmål 	<p>Blinding af patienter, investigatorer, sundhedspersonale i studiet og studiesponsor er sikret. Blinding blev sikret ved at matche kapsler i udseende.</p> <p>Da behandling med enzalutamid er forbundet med bivirkninger, vil det i sammenligning med placebo sandsynligvis være tydeligt, hvilke patienter som får aktiv behandling, og hvilke patienter som får placebo. Dette kan influere alle effektmål på nær OS og MFS.</p>
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> Lav risiko for bias 	<p>Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen.</p> <p>Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis.</p> <p>Antal deltagere med manglende data er balanceret på tværs af grupper og med lignende årsager til manglende data.</p>
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> Lav risiko for bias 	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er præsenteret.
Other bias	-	-


16.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af enzalutamid

Certainty assessment							N ^o of patients		Effect		Certainty	Importance
N ^o of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Enzalutamide	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		


Samlet overlevelse (follow up: median 18,4 months; assessed with: OS-rate ved 3 år)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	719/933 (77.1%)	332/468 (70.9%)	HR 0.83 (0.65 to 1.06)	81 fewer per 1.000 (from 198 fewer to 31 more)	 LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	--	----------


Bivirkninger grad 5 (follow up: median 18,4 months; assessed with: antal hændelser)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	2/930 (0.2%)	0/465 (0.0%)	RR 2.50 (0.12 to 52.02)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	 LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--------------	--------------	-----------------------------------	---	--	----------

Uønskede hændelser grad 3-4 (follow up: median 18,4 months; assessed with: antal hændelser)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	279/930 (30.0%)	108/465 (23.2%)	RR 1.29 (1.06 to 1.56)	67 more per 1.000 (from 14 more to 130 more)	 LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	--	-----------

Metastasefri overlevelse ved 3 år (follow up: median 18,4 months; assessed with: tid)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	468/933 (50.2%)	87/468 (18.6%)	HR 0.29 (0.24 to 0.35)	128 fewer per 1.000 (from 138 fewer to 116 fewer)	 MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----------------	----------------	----------------------------------	---	---	-----------

Livskvalitet ved 12 mdr (follow up: median 18,4 months; assessed with: spørgeskema)

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Enzalutamide	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	396/933 (42.4%)	152/468 (32.5%)	RR 0.83 (0.69 to 0.99)	55 fewer per 1.000 (from 101 fewer to 3 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

Livskvalitet ved 6 mdr. (follow up: median 18,4 months; assessed with: Spørgeskema)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	635/933 (68.1%)	291/468 (62.2%)	HR 0.83 (0.69 to 0.99)	68 fewer per 1.000 (from 133 fewer to 4 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	-------------	-----------

Livskvalitet ved 2 mdr (follow up: median 18,4 months; assessed with: Spørgeskema)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	0/933 (0.0%)	0/468 (0.0%)	HR 0.83 (0.69 to 0.99)	-- per 1.000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--------------	--------------	----------------------------------	--	-------------	-----------

Skeletrelaterede hændelser - not reported

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	-----------

Tid til kræftrelaterede procedure - not reported

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	-----------

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

Explanations

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

Application for the assessment of clinical added value of Xtandi for treatment of high-risk non-metastatic castrate resistant prostate cancer

Version 1.01 (draft) Date 20-03-2019

Contents

1	Basic information.....	1
2	Abbreviations.....	2
3	Summary.....	4
4	Literature search.....	4
4.1	Relevant studies	5
4.2	Main characteristics of included studies	6
5	Clinical questions.....	7
5.1	What is the clinical added value of enzalutamide in combination with androgen deprivation therapy (ADT) compared to standard treatment to men with high risk non-metastatic castrate resistant prostate cancer (nmCRPC)?.....	7
5.1.1	Presentation of relevant studies	7
5.1.2	Results per study	9
5.1.3	Comparative analyses.....	9
6	References	17
7	Appendices	17

1 Basic information

TABLE 1 CONTACT INFORMATION

Name	Johanna Svensson
Title	HEOR Manager
Area of responsibility	Health economics and market access
Phone	+45 3135 5159
E-mail	Johanna.svensson@astellas.com
Name	Kerstin Magnusson
Title	Medical Advisor Oncology
Area of responsibility	Medical
Phone	+45 2272 0285
E-mail	Kerstin.magnusson@astellas.com

TABLE 2 OVERVIEW OF THE PHARMACEUTICAL

Proprietary name	Xtandi
Generic name	Enzalutamide
Marketing authorization holder in Denmark	Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Holland
ATC code	L02BB04
Pharmacotherapeutic group	Hormone antagonists and related agents, anti-androgens
Active substance(s)	Enzalutamide
Pharmaceutical form(s)	Soft capsules
Mechanism of action	Prostate cancer is known to be androgen sensitive and responds to inhibition of androgen receptor signaling. Despite low or even undetectable levels of serum androgen, androgen receptor signaling continues to promote disease progression. Stimulation of tumor cell growth via the androgen receptor requires nuclear localization and DNA binding. Enzalutamide is a potent androgen receptor signaling inhibitor that blocks several steps in the androgen receptor-signaling pathway. Enzalutamide competitively inhibits binding of androgens to androgen receptors, inhibits nuclear translocation of activated receptors and inhibits the association of the activated androgen receptor with DNA even in the setting of androgen receptor overexpression and in prostate cancer cells resistant to anti-androgens. Enzalutamide treatment decreases the growth of prostate cancer cells and can induce cancer cell death and tumor regression. In preclinical studies, enzalutamide lacks androgen receptor agonist activity.
Dosage regimen	The recommended dose is 160 mg enzalutamide (four 40 mg soft capsules) as a single oral daily dose.

	Medical castration with a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) analogue should be continued during treatment of patients not surgically castrated.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer
Other approved therapeutic indications	<ul style="list-style-type: none"> • Treatment of adult men with metastatic CRPC who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated. • Treatment of adult men with metastatic CRPC whose disease has progressed on or after docetaxel therapy.
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	Not applicable
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Each carton contains 112 soft capsules in blister packs. Each soft capsule contains 40 mg of enzalutamide.
Orphan drug designation	Not applicable

2 Abbreviations

Include a list of abbreviations used in this application.

AMI	Acute myocardial infarction
ADR	Adverse Drug Reactions
AE	Adverse events
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ADT	Androgen deprivation therapy
CRPC	Castration-resistant prostate cancer
CI	Confidence interval
EPAR	European Public Assessment Report
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health-related Quality of life
ITT	Intention to treat
KM	Kaplan-Meier
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone
MACE	Major adverse cardiovascular event
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MFS	Metastasis-free survival
MI	Myocardial infarction
NCI-CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
nmCRPC	Non-metastatic castration-resistant prostate cancer
NR	Not reached

OS	Overall survival
PYAR	Patient-years at risk
p.p.	Percentage points
PFS	Progression free survival
PSA	Prostate-specific antigen
PSADT	PSA doubling time
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relative risk/ rate ratio
SAE	Serious adverse events
SRE	Skeleton-related events
SMQs	Standardized MedDRA
FACT-P	The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
TEAE	Treatment emergent adverse events

3 Summary

Introduction: This application serves as the basis for the assessment of added clinical value of enzalutamide (Xtandi®) for treatment of adult men with high-risk non-metastatic castrate-resistant prostate cancer (nmCRPC).

Method: A systematic literature search based on the criteria's identified by the Medicine Council resulted in one phase 3 randomized double-blind clinical trial that evaluates the efficacy and safety of enzalutamide in the nmCRPC indication. This study (PROSPER) was used to answer the clinical question in the Medicine Council protocol for evaluation. The primary publication of PROSPER was used as the main source for this submission together with information in the EPAR. In addition, *de novo* analyses of patient level data were carried out and results from a publication of health-related Quality of life (HRQoL) from PROSPER were included. Some outcomes requested by the Medicine Council were unavailable because they were not collected in PROSPER.

Results: The analysis of the primary endpoint in PROSPER, metastasis-free survival (MFS), was performed when at least 574 MFS events were observed. Among men with high-risk nmCRPC, MFS was significantly longer with enzalutamide treatment than with placebo ($P < 0.001$). The clinical value of this finding was supported by significant treatment effects shown on secondary endpoints; time to PSA progression and time to the first use of a subsequent antineoplastic therapy were significantly longer with enzalutamide treatment than with placebo ($P < 0.001$ for both comparisons). At the time of the analysis of the primary endpoint an interim analysis of overall survival (OS) was performed. The interim OS results are based on the analysis of 165 deaths (of the 594 deaths needed for the planned final OS-analysis). Enzalutamide treatment was associated with a 71% lower risk of metastasis or death than placebo. Median OS was not reached in either group at the time of primary endpoint analysis, but the risk of death was 20% lower with enzalutamide treatment than with placebo (not significant).

Grade 3-4 adverse events were reported at a higher rate among patients in the enzalutamide group than among those in the placebo group. Hypertension, myocardial infarction, fatigue, falls, and fractures were more common in patients who received enzalutamide than in those who received placebo. Two adverse drug reactions with fatal outcome was observed in the enzalutamide treatment group (incidence rate of 0.22%; 95% CI: 0.03% - 0.77%). The safety profile of enzalutamide in high-risk nmCRPC as observed in PROSPER is similar to that of other enzalutamide trials.

An analysis of the HRQoL based on FACT-P data from PROSPER, shows that the time to a clinically relevant reduction in FACT-P total score was significantly longer in the enzalutamide arm compared to placebo (HR: 0.825; $p < 0.05$). The short-term results confirmed that patients in nmCRPC may be initiated on treatment without short-term loss of HRQoL.

Conclusion: Enzalutamide treatment adds clinical value in patients with high-risk non-metastatic castrate-resistant prostate cancer by significantly delaying the development of metastases and by prolonging the time to quality of life deterioration.

4 Literature search

Databases and search strategy

A systematic literature search was conducted in accordance with the Medicine Council protocol for Xtandi in high-risk nmCRPC [1] and the Medicine Council Handbook for assessment of new therapies and indications (version 1.2).

The search was carried out November 20, 2018 in MEDLINE and CENTRAL with the purpose of identifying full text publications of randomized controlled trials of enzalutamide used in the treatment of nmCRPC. Details on the search, the screening of references (including PRISMA flowchart), and selection of publications are available in Appendix A. Excluded full text publications are listed in Appendix B.

The literature research identified three publications related to two clinical trials [2, 3] and one clinical practice guideline (ASCO provisional clinical opinion) [4].

Hussain et al. (2018) report on the PROSPER study[2, 5]. PROSPER is a global Phase 3 randomized, double blind, placebo-controlled study evaluating enzalutamide in patients with high-risk nmCRPC. This study was included in the assessment and further described below.

Penson et al. (2016) report on the STRIVE study[3]. STRIVE is a randomized, double-blind, phase 2 study of men with CRPC. A total of 396 men with nonmetastatic (n = 139) or metastatic (n = 257) CRPC were randomly assigned to enzalutamide 160 mg per day (n = 198) or bicalutamide 50 mg per day (n = 198). Androgen deprivation therapy was continued in both arms. The primary endpoint was progression-free survival (PFS). This study was excluded based on outcomes (OS not assessed) and the fact that this is a phase 2 study.

The clinical opinion published in Virgo et al (2017)[4] reported on systematic literature searches of RCT evidence to answer various scientific questions including *“In chemotherapy-naïve patients who develop CRPC but have no radiographic evidence of metastases (M0 CRPC), should second-line hormonal therapies be used? If so, which agents or specific sequence of agents are recommended”*? At the time of this research (search conducted June 2015), no phase 3 clinical trials evaluating clinical outcomes related to second-line hormonal therapies nmCRPC were available. This publication was used for hand search of additional references only.

After conducting the search in November 2018, we became aware of a new publication of health-related quality of life data from PROSPER (Tombal et al. 2019)[6]. This publication was published online February 12, 2019 and contain results related to FACT-P outcomes in PROSPER not available in the primary publication (Hussain et al. 2018). This publication was added post-hoc to the set of publications.

4.1 Relevant studies

The PROSPER clinical trial was identified as the only study of relevance for the assessment of added clinical value of enzalutamide in high-risk nmCRPC.

TABLE 3 RELEVANT STUDIES INCLUDED IN THE ASSESSMENT

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
<p>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</p> <p>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 (http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30898-2)</p>	PROSPER	NCT02003924	Oct 2013 - April 2021

In addition to the primary publication of PROSPER, the CHMP Public Assessment Report[7] was consulted.

4.2 Main characteristics of included studies

The PROSPER study is presented in section 5.1.1.

5 Clinical questions

5.1 What is the clinical added value of enzalutamide in combination with androgen deprivation therapy (ADT) compared to standard treatment for men with high-risk non-metastatic castrate resistant prostate cancer (nmCRPC)?

5.1.1 Presentation of relevant studies

The literature search identified one relevant clinical study (PROSPER)[2].

PROSPER is a global Phase 3, randomized, double blind, placebo-controlled study evaluating enzalutamide in patients with high-risk nmCRPC. Radiographic assessments were performed approximately every 16 weeks, until confirmation of disease progression or death (or patient discontinuation for other reasons). The study was event driven. A single analysis of the primary endpoint was planned to be performed after approximately 440 MFS events. Median follow-up at the time for primary endpoint analysis was 18.5 months. The follow-up on OS will continue until approximately 594 events have occurred. Efficacy was evaluated in the intention-to-treat (ITT) population (all patients randomized to treatment), and safety was evaluated in the safety population (all patients randomized to treatment and who received at least one dose of study medication). Details of the study are presented in Table A.5.

TABLE 1. PHASE 3 STUDY OF ENZALUTAMIDE IN NMCRPC

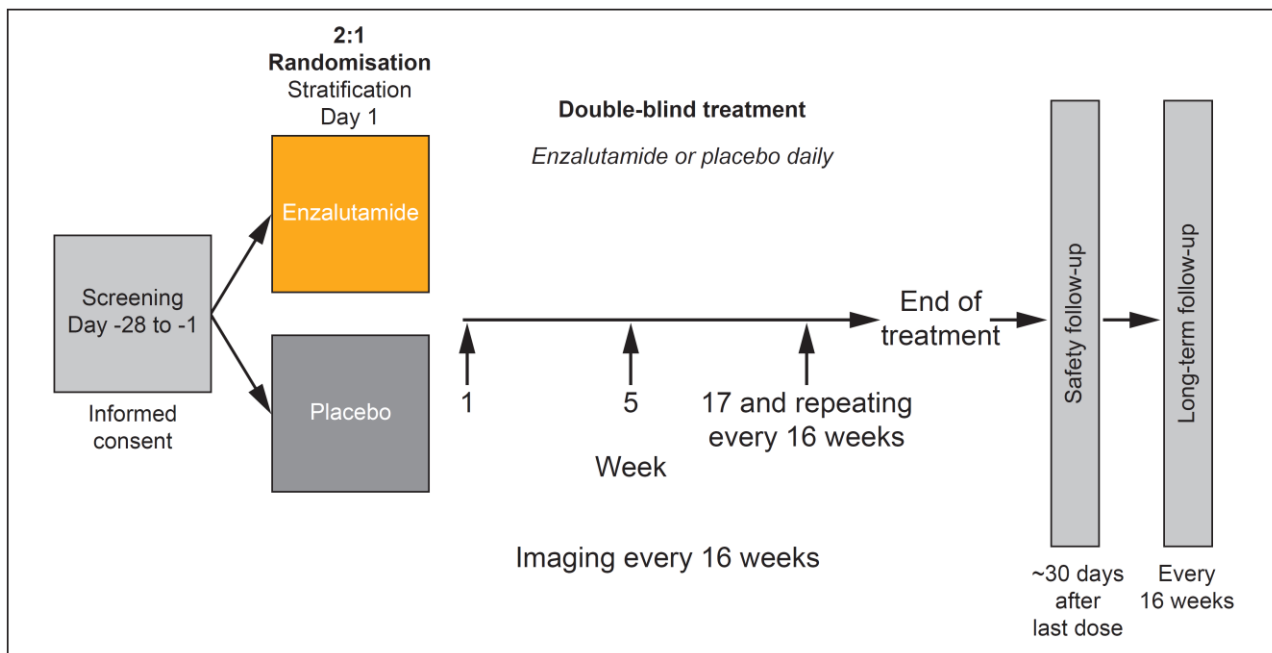
Study	Phase	Design	Population	Intervention (n=933)	Comparison (n=468)
PROSPER (MDV3100-14)	3	Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study	Male patients with high-risk (baseline PSA levels ≥ 2 ng/mL and a PSADT ≤ 10 months) nmCRPC	Enzalutamide 160 mg (4*40 mg) ADT was continued throughout the study	Placebo ADT was continued throughout the study

ADT androgen deprivation therapy; PSA prostate-specific antigen; PSADT PSA doubling time

In this double-blind, phase 3 trial, men with nmCRPC and a PSA doubling time of 10 months or less who were continuing androgen-deprivation therapy were randomly assigned, in a 2:1 ratio, to receive enzalutamide (at a dose of 160 mg) or placebo once daily [2].

The study design is illustrated below in Figure 1.

FIGURE 1. STUDY DESIGN (PROSPER STUDY)



After screening, patients were randomized 2:1 to enzalutamide or placebo on Day 1. Study visits were scheduled for weeks 5, 17, and every 16 weeks thereafter.

Patients were eligible for inclusion if they had nmCRPC and were at high risk of progressing to metastases (PSADT ≤ 10 months). A total of 1401 patients were enrolled (enzalutamide: 933; placebo: 468). Three patients in each group did not receive study medication; therefore, the safety population consisted of 1395 patients (930 treated with enzalutamide and 465 treated with placebo). At data cut-off (28 June 2017), 296 patients (31.7%) in the enzalutamide group and 289 patients (61.8%) in the placebo group had discontinued treatment; the most common reason for discontinuation was disease progression (46.6% and 71.6%, respectively).

The median duration of the trial regimen was 18.4 months in the enzalutamide group and 11.1 months in the placebo group. At the data-cutoff date, 810 patients were receiving the trial regimen (634 patients in the enzalutamide group and 176 in the placebo group) [2].

Primary endpoint

Metastasis-free survival (MFS)

Metastasis-free survival (MFS) is defined as time from randomization to radiographic progression (as assessed by blinded independent central radiology review) or death on study (death within 112 days of treatment discontinuation without evidence of radiographic progression), whichever occurs first [2].

The development of metastasis is considered an event that is clinically relevant, as it affects treatment decisions and prognosis, and is a prelude to symptomatic disease (e.g. SREs, pain) and subsequent lines of treatment. MFS has also been chosen in other clinical trials in the nmCRPC setting (e.g. for apalutamide).

The rationale for using MFS in the clinical trial for enzalutamide is that metastases account for the majority of morbidity and mortality associated with prostate cancer (Schweizer et al. 2013). Furthermore, results from analyses of individual patient data collected from 28 trials (28,905 patients with prostate cancer)

show a strong correlation between MFS and OS using both patient-level and trial-level data, and for the treatment effects on these endpoints. The authors concluded that MFS is a strong surrogate for OS in patients with localized prostate cancer[8].

Secondary endpoints

Secondary endpoints included time to PSA progression, PSA response rate (based on a decrease from baseline of $\geq 50\%$), time to first use of a subsequent antineoplastic therapy, quality of life assessments, overall survival (OS), and safety.

5.1.2 Results per study

With only one relevant study, the results are presented in section 5.1.3.

5.1.3 Comparative analyses

Overall survival

PROSPER is an event-driven study and the analysis of the primary endpoint was planned after a certain number of events had occurred. At that time, a first interim analysis of OS was performed. Results from this analysis are reported below. The interim OS results are based on the analysis of 165 deaths (of the 594 deaths needed for the planned final OS-analysis).

At the time of the interim analysis, the median was not reached in either arm and differences in survival did not reach statistical significance.

OS				
Definition	Time from randomization to death of any cause			
Methods	Groups were compared using stratified log-rank test in the ITT population. Stratified Cox regression model was used to estimate hazard ratios and 95% confidence intervals. Stratification was done using the randomization strata; PSA doubling time (< 6 months vs ≥ 6 months) and baseline use of a bone-targeting agent. Median survival and 3-year survival were estimated using Kaplan-Meier method. Data on survival were based on 165 events at the time of the primary end-point analysis. Note that follow-up on survival in PROSPER is ongoing and the interim results below are not the final survival analysis, which will occur when approximately 594 deaths have occurred.			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval [p-value]
HR*	Enzalutamide	933	0.80	95% CI: 0.58; 1.09 [0.15]
	Placebo	468		
3-year survival (% patients)	Enzalutamide	933 (75)†	77%	95% CI: 71; 81
	Placebo	468 (31)†	71%	95% CI: 62; 78
	Difference‡			6 p.p.

Median survival (months)*	Enzalutamide	933	NR	95% CI: NR; NR
	Placebo	468	NR	95% CI: NR;NR
	Difference		-	-

* Hussain et al. (2018) [2]; † Number of patients at risk at 3-year KM estimate in parentheses. ‡These statistics have not been estimated as part of the statistical analysis plan for the study but were performed solely for the purpose of this submission.

Abbreviations: CI confidence interval; HR Hazard ratio; NR not reached; p.p. Percentage points

Adverse events

When estimating the difference in adverse events in nmCRPC between enzalutamide and standard clinical practice, one needs to consider that PROSPER observed safety in enzalutamide and placebo during unequal length of time and only for the first line of therapy.

Safety reporting was done from the first dose (enzalutamide or placebo) and until 30 days after last dose or on the day of starting a new antineoplastic in next line of therapy. More patients in the placebo arm developed metastases compared to patients in the enzalutamide arm. This means, that the observation time for possible adverse events is longer in the enzalutamide compared to the placebo arm. The median MFS was 2.5 times longer in the enzalutamide arm compared to placebo (see below).

Furthermore, toxicity of the next line of therapy is not reflected in adverse reporting of the placebo arm and therefore the difference in incidence rates observed in PROSPER are not reflecting adverse events in clinical practice. Standard care is to treat patients in mCRPC with antineoplastic therapy. If enzalutamide is offered at this point in clinical practice the incidence of adverse events will be similar to that of enzalutamide treatment in nmCRPC as concluded in the EPAR[7].

Fatal adverse drug reactions

The incidence of fatal adverse drug reactions are tabulated below.

Fatal adverse drug reactions				
Definition	Adverse drug reaction with fatal outcomes were estimated as treatment emergent adverse events with fatal outcome where a causal relationship to the medicinal product was classified by the investigator to be at least 'possible' on an three-level causality score ('Not related'; 'Possible; 'Probably'). Treatment-emergent adverse events (TEAEs) were defined as adverse events that started or worsened in severity during the treatment-emergent period. The treatment-emergent period was defined as the time from the first dose of study drug to approximately 30 days after the last dose of study drug or the date of initiation of a new antineoplastic treatment, whichever occurs first.			
Methods	Safety was assessed in all subjects who received at least 1 dose or partial dose of a study medication (safety population). The risk ratio (enzalutamide compared to placebo) was estimated after applying <i>Haldane correction</i> and 95% confidence interval for the risk ratio was estimated for using normal approximation for RR on logarithmic scale. The <i>Clopper-Pearson exact method</i> was used to estimate the 95% confidence interval for incidence rate in the enzalutamide arm. This interval was used as the 95% confidence interval for the absolute risk increase compared to placebo, i.e., it is assumed that the incidence rate for placebo is zero by definition.			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval
RR*	Enzalutamide	930	2.5†	95% CI: 0.12; 52.02
	Placebo	465		
Incidence [Number (%)]*	Enzalutamide	930	2 (0.22%)	95% CI: 0.03%; 0.77%
	Placebo	465	0 (0.00%)	Not estimated
	Difference			0.22 p.p.

* These statistics have not been estimated as part of the statistical analysis plan for the study and have not been published but were performed solely for the purpose of this submission. † RR is estimated using Haldane's correction in light of zero observations in the comparator arm

Abbreviations: CI confidence interval; NCI-CTC National Cancer Institute Common Toxicity Criteria; p.p. Percentage points; RR risk ratio; TEAE Treatment-emergent adverse events

The proportion of patients with TEAEs leading to death was higher in the enzalutamide group of Study PROSPER than in the placebo group (3.4% vs. 0.6%). Of the 32 patients who had TEAEs leading to death in the enzalutamide group, 2 patients had TEAEs that were considered by the investigator to be related to the study drug (general physical health deterioration and duodenal ulcer hemorrhage [7]). The proportion of patients with ADR leading to death was higher in the enzalutamide group of PROSPER than in the placebo group (0.22% vs. 0.00%), an estimated difference of 0.22 percentage points. The 95%CI for the difference (0.03; 0.77 percentages points) lies entirely below the minimal clinical important difference defined in the protocol.

The majority of deaths (19 [2.4%] in the enzalutamide group vs. 2 [0.7%] patients in the placebo group) occurred > 365 days after initiating study drug. The most frequently reported preferred terms leading to death were myocardial infarction (MI) (0.4%), general physical health deterioration (0.2%) and acute MI (0.2%)[7].

In PROSPER the system organ classes with the highest percentage of reported TEAEs leading to deaths (≥0.5% in either treatment group) were Cardiac disorders (1.0% enzalutamide vs. 0.4% placebo). In the total enzalutamide group, TEAEs leading to death was reported under system organ classes of general disorders

and administration site conditions followed by cardiovascular disorders. The most frequently reported preferred terms included general physical health deterioration (0.6%), death (0.2%), disease progression (0.2%), acute MI (0.2%), cardiac failure (0.2%) and pneumonia (0.2%)[7].

Grade 3-4 adverse events

The incidence of grade 3-4 adverse events are tabulated below.

Adverse events of grade 3-4				
Definition	Any untoward medical occurrence associated with the use of a drug in humans, whether or not considered drug related. Maximum intensity of AE was graded (1-5) using National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 4. Treatment-emergent adverse events (TEAEs) were defined as adverse events that started or worsened in severity during the treatment-emergent period. The treatment-emergent period was defined as the time from the first dose of study drug to approximately 30 days after the last dose of study drug or the date of initiation of a new antineoplastic treatment, whichever occurs first.			
Methods	Safety was assessed in all subjects who received at least 1 dose or partial dose of a study medication (safety population). 95% confidence interval for the risk ratio of the incidence of grade 3-4 TEAE (enzalutamide compared to placebo) was estimated for using normal approximation.			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval (p-value)
RR*	Enzalutamide	930	1.29	95% CI: 1.066; 1.565
	Placebo	465		
Incidence [Number (%)]*	Enzalutamide	930	279 (30.00%)	95% CI: 27.05; 32.95
	Placebo	465	108 (23.23%)	95% CI: 19.39; 27.06
	Difference			6.77 p.p.

* These statistics have not been estimated as part of the statistical analysis plan for the study and have not been published but were performed solely for the purpose of this submission.

Abbreviations: CI confidence interval; NCI-CTC National Cancer Institute Common Toxicity Criteria; p.p. Percentage points; RR risk ratio; TEAE Treatment-emergent adverse events

The incidence of grade 3-4 adverse events was 6.77 percentage points higher in the enzalutamide arm compared to placebo. The 95% confidence interval (1.94; 11.61) is wide and includes the minimal clinical important difference as defined in the *Medicinrådet* protocol.

When assessing the implication for clinical practice it should be taken into account that the safety profile in the PROSPER trial was similar to that of previous clinical trials[7], that side-effects was observed for a 2.5 longer period of time, and that side-effects of patients in the placebo-arm offered next-line antineoplastic therapy are not reflected in this estimate.

Narrative description of grade 3-4 adverse events

The Medicine Council have requested a narrative description of grade 3-4 events. This information is not readily available in the PROSPER publication. Appendix D provides an description based on the information available in the CHMP Variation Assessment report[7]. The assessment of safety was made based on the PROSPER trial, two phase 2 bicalutamide-controlled trials (STRIVE and TERRAIN), and three phase 3 placebo-controlled trials (PREVAIL, Asian-PREVAIL, and AFFIRM)[7]. The CHMP overall conclusion made of the safety assessment of enzalutamide in nmCRPC was:

“Overall, enzalutamide seems to be well tolerated. The safety profile of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration resistant prostate cancer appears similar to that reported in previous clinical trials, with no major safety concerns.” *Enzalutamide variation report, p 80*[7]

Metastatic free survival

MFS was chosen as primary endpoint. The development of metastasis is considered an event that is clinically relevant, as it affects treatment decisions and prognosis, and is a prelude to symptomatic disease (e.g. SREs, pain) and subsequent lines of treatment. From a patient perspective, and clinical view, the use of this variable is acknowledged by regulatory authorities as a valuable objective[7].

Time to metastasis				
Definition	Metastasis-free survival (MFS) is defined as time from randomization to radiographic progression (as assessed by blinded independent central radiology review) or death on study (death within 112 days of treatment discontinuation without evidence of radiographic progression), whichever occurs first.			
Methods	Groups were compared using stratified log-rank test in the ITT population. Stratified Cox regression model was used to estimate hazard ratios and 95% confidence intervals. Stratification was done using the randomization strata; PSA doubling time (< 6 months vs ≥ 6 months) and baseline use of a bone-targeting agent. Median MFS and 3-year survival were estimated using Kaplan-Meier method.			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval (p-value)
HR*	Enzalutamide	933	0.29	95% CI: 0.24;0.35 [<0.001]
	Placebo	468		
Median (month)*	Enzalutamide	933	36.6	95% CI: 33.1;NR
	Placebo	468	14.7	95% CI: 14.2;15.0
	Difference†			21.91
3-year MFS (% patients) †	Enzalutamide	933 (31)‡	52.1%	95% CI: 45;59
	Placebo	468 (5)‡	18.6%	95% CI: 11;28
	Difference			33.5 p.p.

* Hussain et al. (2018) [2]; † These statistics have not been estimated as part of the statistical analysis plan for the study but were performed solely for the purpose of this submission. ‡ Number of patients at risk at 3-year KM estimate in parentheses.

Abbreviations: CI confidence interval; HR hazard ratio; NR not reached; p.p. Percentage points

Enzalutamide treatment was associated with a 71% lower risk of metastasis or death than placebo resulting in a median 21.91 month longer MFS. The three-years MFS was 33.5 percentage points higher in the enzalutamide arm (95%CI: 22.1; 44.8).

The clinical value of this finding was supported by significant treatment effects shown on secondary endpoints; time to PSA progression and time to the first use of a subsequent antineoplastic therapy were significantly longer with enzalutamide treatment than with placebo (P<0.001 for both comparisons) [2].

Skeletal related events

Data on skeletal related events were not collected in PROSPER as the study population is non-metastatic at inclusion and the primary endpoint is time to metastatic progression.

Time to cancer related procedures

Data on cancer related procedures were not collected in PROSPER as the study population is non-metastatic at inclusion and the primary endpoint is time to metastatic progression.

The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) response

FACT-P response at 2, 6, and 12 months as requested by the Medicine Council[1] is not available in the primary PROSPER publication. Results below are reported from a peer-reviewed publication which came available after conducting the systematic literature review[6]. Time to a clinically important deterioration in FACT-P total score was analyzed using Kaplan-Meier method.

It should be noted that requested time-points are all to the left of the median in both arms. Furthermore, the requested 2-month response is assessed via the KM-curve but this point in time is before the first FACT-P measurement after base line, which was first done in week 17.

Response measured using FACT-P instrument	
Definition	Confirmed reduction of ≥ 10 points since baseline in total FACT-P score. FACT-P was administrated at baseline and every 16 weeks thereafter. Time to confirmed FACT-P deterioration was defined as time from the date of randomization to date of the first clinically meaningful deterioration compared with the baseline score and confirmed at the next consecutive visit. Death was not included in the definition of confirmed deterioration; therefore, patients who died and did not experience confirmed deterioration before death were censored at the last completed assessment.
Methods	Time to event was analyzed using Kaplan-Meier methods in the ITT population. Hazard ratio (HR) is based on a stratified Cox regression model with covariates for PSA doubling time (< 6 months vs. ≥ 6 months) and prior or current use of a bone-targeting agent. HR was tested using a stratified log-rank test[6]. Number of patients with confirmed reduction of 10 or more points at the 2, 6, and 12 months reported below are KM-estimates and were estimated from unpublished tabulations of the KM-curve presented in the publication by Tombal et al. (2019)[6].

Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval (p-value)
HR[6]	Enzalutamide	933	0.83	95% CI: 0.69;0.99 [0.037]
	Placebo	468		
2-month response (% patients) *	Enzalutamide	933 (838)†	100%	Not available
	Placebo	468 (412)†	100%	Not available
	Difference			0 p.p.
6-month response (% patients)*	Enzalutamide	933 (635)†	82%	Not available
	Placebo	468 (291)†	80%	Not available
	Difference			2 p.p.
12-month response (% patients) *	Enzalutamide	933 (396)†	65%	Not available
	Placebo	468 (152)†	63%	Not available
	Difference			2 p.p.
Median time to deterioration (months) [6]	Enzalutamide	933	22.11	95% CI: 18.63;25.86
	Placebo	468	18.43	95% CI: 14.85;19.35
	Difference			3.68

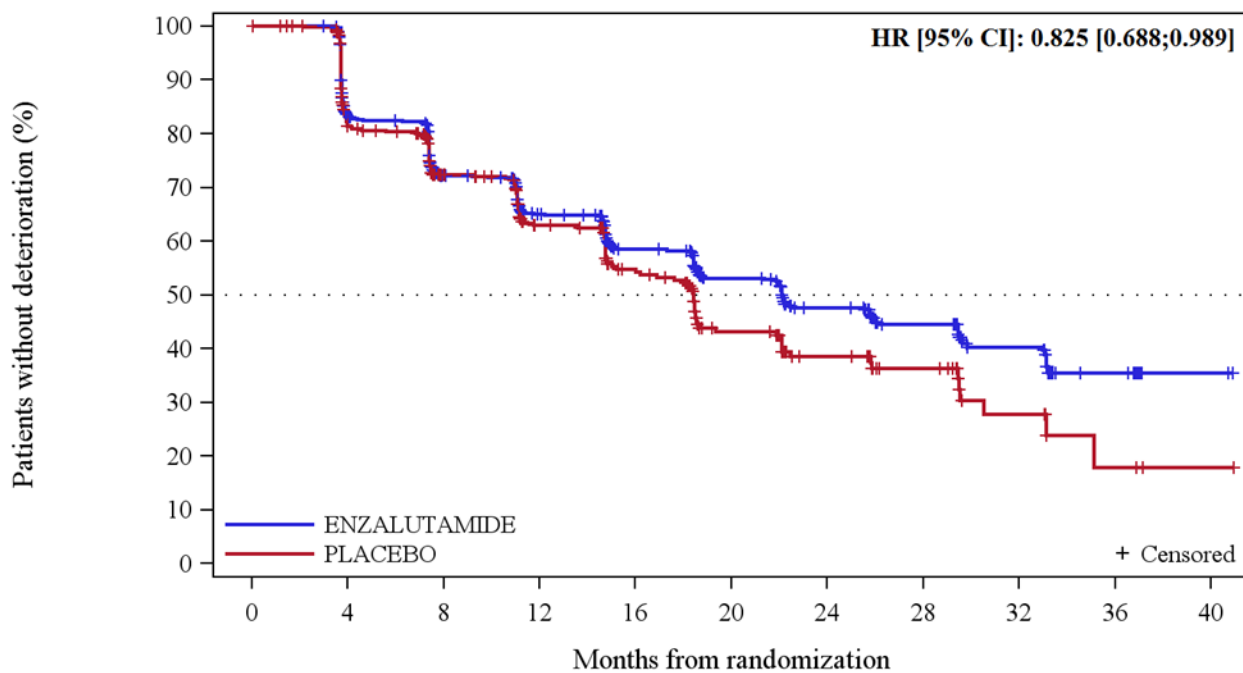
Abbreviations: CI Confidence Interval; FACT-P The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR Hazard ratio; HRQoL Health-related Quality of life; ITT Intention to treat; KM Kaplan-Meier; p.p. Percentage points

* Based on unpublished tabulations of KM-curves in Tombal et al. (2019) [6] † Number of patients at risk at time-point for KM estimates in parentheses.

Risk of clinically significant deterioration of HRQoL was significantly lower in the enzalutamide arm compared to placebo (HR: 0.83; p=0.037). In the early stages of treatment only small differences between the arms was observed (all non-significant in favor of enzalutamide) and confirmed that patients in nmCRPC may be initiated on treatment without short-term loss of HRQOL.

When looking at the totally of observed data, patients on the enzalutamide arm experience a median 3.68 months longer time to confirmed reduction in FACT-P total score (also reported above). The Kaplan-Meier curve from the analysis (see Figure 2) show an increasing separation of the KM-curves. The difference in KM estimate for percentage patients without confirmed FACT-P reduction is 5 percentage-point at week 18 (58.2% vs 52.7%) and 10 percentage-points at week 22 (52.1% vs 42.3%).

FIGURE 2 KAPLAN-MEIER CURVE FOR TIME TO CONFIRMED DETERIORATION OF ≥ 10 POINTS IN TOTAL FACT-P (ITT)



PLACEBO	468	298	208	152	107	62	44	26	11	3	1
ENZALUTAMIDE	933	645	506	396	309	234	164	108	61	14	2

Abbreviations: CI Confidence Interval; FACT-P The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR Hazard ratio

Based on Tombal et al. (2019) [6]

6 References

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for enzalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft. Medicinrådet; 2018 October 31.
2. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(26):2465-74.
3. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: the STRIVE Trial. *Journal of clinical oncology*. 2016;34(18):2098-106.
4. Virgo KS, Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Rumble RB, Carducci MA, et al. Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(17):1952-64.
5. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(26):(supplementary appendix).
6. 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;[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30898-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30898-2).
7. EMA. CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. EMEA/H/C/002639/II/0039/G. 2018.
8. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(27):3097-104.

7 Appendices

Appendix A Literature search

Appendix B Excluded studies with reasons

Appendix C Results per study

Appendix D Narrative description of adverse events

Appendix A Literature search

A.1 Literature search

The searches included the following concepts and were structured as follows:

Full text publications of randomized clinical trials

Enzalutamide AND Prostate cancer AND androgen deprivation therapy

The 'prostate cancer' search term was narrowed further to reflect the population of the Medicine Council protocol. The search terms used were approved by the Medicine Council secretariat before initiation of the project.

The searches were undertaken in the databases shown in Table A.1 and full search strategies are presented in Table A.2 and Table A.3. Date of search was November 20, 2018.

TABLE A.1. DATABASES SEARCHED TO IDENTIFY STUDIES OF RELEVANCE

Database / information source	Interface / URL
MEDLINE	ProQuest
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	Cochrane Library

TABLE A.2. DETAILS OF MEDLINE SEARCH

Set#	Searched for	Results
S23	s22 and s15	8°
S22	(S21 OR S20 OR S19 OR S18 OR S17) AND S16	313°
S21	ti,ab(androgen p/0 deprivation p/0 therapy or ADT or androgen p/0 deprivation)	7650*
S20	(Degarelix or firmagon) OR (linzagolix) OR (Goserelin or novimp or prozoladex or reseligo or zoladex) OR (Leuprolide or leuprorelin or carcinil or daronda or Lupron or Eligard or eliprogel or elityran or enanton or enantone or ginecrin or klebrocid or leptoprol or lerin or "leupro-sandoz" or leuprogel or leuprolide or leupron or leuprone or leuprorelina or leuprostin or lorelin or lucrin or lupride or luproxel or Lupron or lutrate or politrate or procren or procrin or prostap or prostaplant or reliser or sixantone or trenantone or viadur) OR (Buserelin or bigonist or busereline or etilamide or eceptal or superfact or suprefact or profact or suprecur or supremen) OR (Nafarelin or napharelin or nasanyl or synarel or synarela or synrelin) OR (Triptorelin or arvekap or decapeptyl or detryptorelin or diphereline or fertipeptil or gonapeptyl or moapar or pamorelin or salvacyl or trelstar or triptodur or tryptorelin) OR (cetorelix or cetrotide) OR (avorelin or meterelin) OR (dalarelin or surfagon) OR (deslorelin or somagard or suprelorin) OR (folligen) OR (gonadorelin or cryptocur or factrel or fertagyl or fertiral or "gn rh" or gn rh or gonadoliberin or "gonadotrophin releasing factor" or "gonadotrophin releasing hormone" or "gonadotropin release factor" or "gonadotropin releasing factor" or "gonadotropin releasing hormone" or "gonadotropin-releasing hormone" or "lh releasing hormone" or lhrf or LHRH or lrh or "lrh luteinizing hormone releasing factor" or "lrh luteinizing hormone releasing factor" or luforan or luliberin or luliberine or lual or lutamin or "luteinizing hormone release factor" or "luteinizing hormone releasing factor" or "luteinizing hormone releasing hormone" or "luteinizing hormone releasing factor" or "luteinizing hormone releasing hormone" or pulstim or relisorm) OR (histrelin or supprelin or vantas) OR (lutrelin) OR (ovurelin) OR (peforelin or maprelin) OR ("zoptarelin doxorubicin")	45472*

Set#	Searched for	Results
S19	ti,ab(((gonadorelin or gonadotropin or gonadotrophin or gnrh) p/0 (derivative or analog*)) or ((luteinizing or luteinizing) p/0 hormone p/0 releas* p/0 (hormone or factor) or lhrh) p/0 (derivative or analog*))	3579°
S18	ti,ab(((gonadorelin or gonadotropin or gonadotrophin or "luteinizing hormone" or "luteinizing hormone") p/0 releas* p/0 (hormone or factor) or gnrh or lhrh or lh p/0 rh or lhrf or "lh rf" or lh p/0 releas* p/0 (homone or factor)) p/0 (antagonist or agonist))	10128*
S17	MESH.EXACT.EXPLODE("Gonadotropin-Releasing Hormone -- antagonists & inhibitors") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Gonadotropin-Releasing Hormone -- agonists")	5495*
S16	xtandi or enzalutamid* or asp9785 or "asp 9785" or "asp-9785" or mdv3100 or "mdv 3100" or "mdv-3100" OR EMB.EXACT("enzalutamide")	1444°
S15	S14 AND S13	251°
S14	S9 OR S8 OR S7 OR S6	2900013*
S13	S12 AND S5	1086°
S12	S11 OR S4 OR ti,ab(nmCRPC or "nm CRPC" or M0CRPC or "M0 CRPC")	12197*
S11	S10 AND S3	11736*
S10	S2 OR S1	150874*
S9	ti,ab((study or trial) n/12 (open or open p/0 label or non p/0 randomi* or cohort))	336361*
S8	ti,ab((study or trial) n/12 (double p/0 blind* or randomi* or control* or placebo) or RCT)	962236*
S7	dtype("randomized controlled trial")	471579*
S6	MESH.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trials as topic" or "double-blind method" or "cohort studies")	2017100*
S5	ti,ab((non or "not") p/0 metasta* or nonmetasta* or M0 or early p/0 (stage or disease or phase) or localized or localised or locally p/0 advanced)	474181*
S4	MESH.EXACT("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant")	2598°
S3	ti,ab(hormone n/0 (refractory or resistant or independent) or androgen n/0 (independent or resistant) or castration n/0 resistant OR castrationresistant OR HRPC or AIPC OR CRPC)	13577*
S2	ti,ab(prostat* n/2 (neoplasm or cancer or *carcinoma or malignan* or tumo\$1r*))	129350*
S1	MESH.EXACT("Prostatic Neoplasms")	114649*

* Duplicates are removed from the search, but included in the result count.

° Duplicates are removed from the search and from the result count.

TABLE A.3. DETAILS OF CENTRAL SEARCH

Set#	Searched for	Results
#1	(M0CRPC OR nmCRPC OR "M0 CRPC" OR "nm crpc"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) in Trials	16
#2	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant] explode all trees	168
#3	("prostate neoplasm" OR "prostate cancer" OR "prostate carcinoma" OR "prostate tumor" OR "prostate tumor"):ti,ab,kw	8827
#4	("prostatic neoplasm" OR "prostatic cancer" OR "prostatic carcinoma" OR "prostatic tumor" OR "prostatic tumor"):ti,ab,kw	528
#5	("hormone refractory" OR "hormone resistant" OR "hormone independent" OR "androgen independent" or "androgen resistant" or "castration resistant" OR castrationresistant):ti,ab,kw	1567
#6	("non metastatic" OR nonmetastatic OR M0 OR "early stage" OR "early disease" OR "early phase" OR localized OR localised OR "locally advanced"):ti,ab,kw	18340
#7	#1 and #5	16
#8	(#2 AND #6) OR ((#3 OR #4) AND #5 AND #6)	114
#9	#7 OR #8	114
#10	xtandi or enzalutamide or asp9785 or "asp 9785" or "asp-9785" or mdv3100 or "mdv 3100" or "mdv-3100"	369
#11	#9 AND #10	21

#12	MeSH descriptor: [Gonadotropin-Releasing Hormone] explode all trees and with qualifier(s): [agonists - AG, antagonists & inhibitors - AI]	678
#13	("gonadorelin releasing hormone" OR "gonadotropin releasing hormone" OR "gonadotrophin releasing hormone" OR "luteinizing releasing hormone" OR "luteinizing releasing hormone" OR gnrh OR lhrh OR "lh rh" OR lhrf OR "lh rf" OR "lh releasing hormone"):ti,ab,kw	3996
#14	("gonadorelin releasing factor" OR "gonadotropin releasing factor" OR "gonadotrophin releasing factor" OR "luteinizing releasing factor" OR "luteinizing releasing factor" OR "lh releasing factor"):ti,ab,kw	7
#15	(Degarelix or firmagon OR linzagolix OR Goserelin or novimp or prozoladex or reseligo or zoladex OR Leuprolide or leuprorelin or carcinil or daronda or Lupron or Eligard or eliprogel or elityran or enanton or enantone or ginecrin or klebrocid or leptoprol or lerin or "leupro-sandoz" or leuprogel or leuprolide or leupron or leuprone or leuprorelina or leuprostin or lorelin or lucrin or lupride or luprolex or Lupron or lutrate or politrade or procren or procrin or prostap or prostaplant or reliser or sixantone or trenantone or viadur OR Buserelin or bigonist or busereline or etilamide or eceptal or superfact or suprefact or profact or suprecur or supremeon OR Nafarelin or napharelin or nasanyl or synarel or synarela or synrelin OR Triptorelin or arvekap or decapeptyl or detryptorelin or diphereline or fertipeptil or gonapeptyl or moapar or pamorelin or salvacyl or trelstar or triptodur or tryptorelin OR cetorelix or cetrotide OR avorelin or meterelin OR dalarelin or surfagon OR deslorelin or somagard or suprelorin OR folligen OR gonadorelin or cryptocur or factrel or fertagyl or fertiral or "gn rh" or gnrh or gonadoliberin or "gonadotrophin releasing factor" or "gonadotrophin releasing hormone" or "gonadotropin release factor" or "gonadotropin releasing factor" or "gonadotropin releasing hormone" or "gonadotropin-releasing hormone" or "lh releasing hormone" or lhrf or LHRH or lrh or "lrh luteinizing hormone releasing factor" or "lrh luteinizing hormone releasing factor" or luforan or luliberin or luliberine or lusal or lutamin or "luteinizing hormone release factor" or "luteinizing hormone releasing factor" or "luteinizing hormone releasing hormone" or "luteinizing hormone releasing hormone" or "luteinizing hormone releasing hormone" or pulstim or relisorm OR histrelin or supprelin or vantas OR lutrelin OR ovurelin OR peforelin or maprelin OR "zoptarelin doxorubicin"):ti,ab,kw	5851
#16	("gonadorelin derivative" OR "gonadorelin analogue" OR "gonadotropin derivative" OR "gonadotrophin analogue" OR "gonadotrophin derivative" OR "gonadrophine analogue"):ti,ab,kw	134
#17	"androgen deprivation therapy" OR ADT OR "androgen deprivation"	2491
#18	{OR #12-#17}	7956
#19	#18 AND #11	13

The database search results were loaded into EndNote bibliographic software. The records were deduplicated using several algorithms.

A.2 Study Selection

The search results were assessed according to their relevance in providing information in relation to the review. Irrelevant records, such as animal studies, commentaries and news items, and records on issues unrelated to the topic of interest were removed.

Full texts of potentially relevant studies were obtained and assessed in detail for relevance to the review's eligibility criteria. This produced a list of eligible and ineligible studies. Where results for one study were reported in more than one paper, all related papers were identified and grouped together to ensure that participants in individual studies were only included once.

Studies excluded after assessment of the full document are listed in an excluded studies table with the reasons for exclusion (Appendix B).

The detailed eligibility criteria are presented in Table A.4.

TABLE A.4 ELIGIBILITY CRITERIA

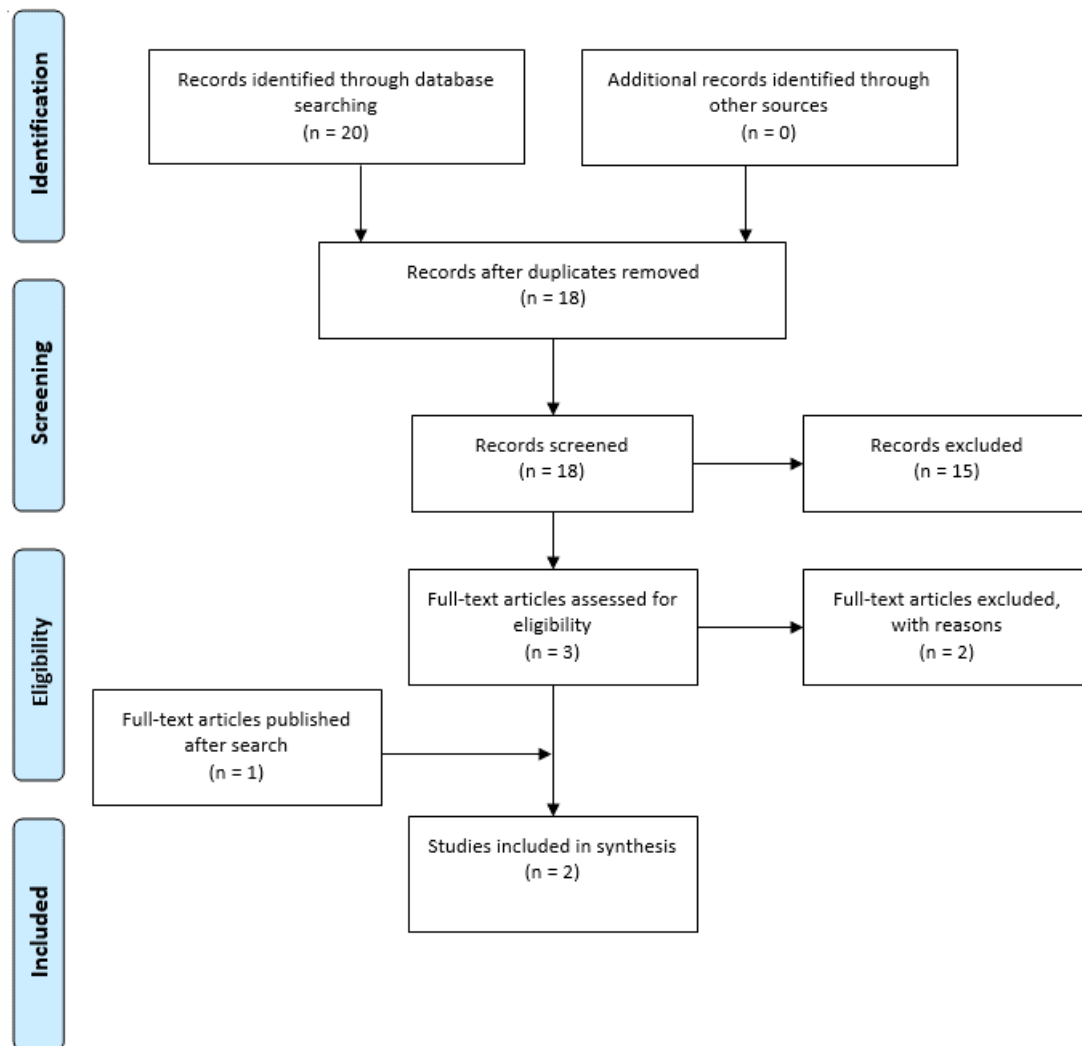
	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Adults with nmCRPC	
Intervention	Enzalutamide in combination with ADT	Any intervention other than enzalutamide
Comparators	ADT Placebo	Any comparator not targeted
Outcomes	OS MFS SRE Time to cancer-related procedures FACT-P	No relevant outcomes reported
Study Design	RCT SLR of RCTs*	All other designs
Limits	Full text publication English language	

Abbreviations: ADT androgen deprivation therapy; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate); nmCRPC non-metastatic castration-resistant prostate cancer; RCT randomized controlled trial; SLR systematic literature research; SRE Skeleton-related events

* SLR only used for hand-searching references

The PRISMA study flow diagram (Figure A.3) shows the number of records identified by the search and the numbers excluded at various selection stages.

FIGURE A.3 PRISMA DIAGRAM



The literature research identified three publications related to two clinical trials[2, 3] and one clinical practice guideline (ASCO provisional clinical opinion) [4].

Hussain et al. (2018) report on the PROSPER study[2]. PROSPER is a global Phase 3, randomized, double blind, placebo-controlled study evaluating enzalutamide in patients with high-risk nmCRPC. This study was included in the assessment and is further described below.

Penson et al. 2016 reports on the STRIVE study[3]. STRIVE is a randomized, double-blind, phase 2 study of men with CRPC. A total of 396 men with nonmetastatic (n = 139) or metastatic (n = 257) CRPC were randomly assigned to enzalutamide 160 mg per day (n = 198) or bicalutamide 50 mg per day (n = 198).

Androgen deprivation therapy was continued in both arms. The primary endpoint was progression-free survival (PFS). This study was excluded based on being a phase 2 study including the target population as a sub-group only and the fact that evidence from a phase 3 trial is available.

The clinical opinion reported on systematic literature searches of RCT evidence to answer various scientific questions including *“In chemotherapy-naïve patients who develop CRPC but have no radiographic evidence of metastases (MO CRPC), should second-line hormonal therapies be used? If so, which agents or specific sequence of agents are recommended”?* [4]. At the time of this research (search conducted June 2015), no phase 3 clinical trials evaluating clinical outcomes related to second-line hormonal therapies nmCRPC.

After conducting the search in November 2018, we became aware of a new publication of health-related quality of life data from PROSPER (Tombal et al. 2019)[6]. This publication was published online February 12, 2019 and contain data related to FACT-P outcomes in PROSPER not available in the primary publication (Hussain et al. 2018). This publication was added post-hoc to the set of publications.

A.3 Main characteristics of included studies

Study characteristics

TABLE A.5 MAIN STUDY CHARACTERISTICS

Trial name	PROSPER
NCT number	NCT02003924
Objective	<p>The objective of the study was to determine the efficacy of enzalutamide compared with placebo as measured via metastasis free survival (MFS).</p> <p>Key secondary objectives of the study were to evaluate the benefit of enzalutamide compared with placebo as measured by time to PSA progression, time to first use of new antineoplastic therapy, and overall survival (OS). Other secondary objectives were to compare time to pain progression; time to first use of cytotoxic chemotherapy; chemotherapy-free disease-specific survival; chemotherapy-free survival; PSA response rates; Quality of life assessed by Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT P) questionnaire, EQ-5D 5 Dimensions health questionnaire, and (EQ-5D-5L) and Quality of Life Questionnaire Prostate 25 module (QLQ PR25 module); and to evaluate safety between the enzalutamide group and the placebo group.</p>
Publications – title, author, journal, year	<p>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).</p> <p>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 (http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30898-2)</p>
Study type and design	<p>Double-blind, phase 3 trial, where men with nonmetastatic castration resistant prostate cancer and a PSA doubling time of 10 months or less who were continuing androgen-deprivation therapy were randomly assigned, in a 2:1 ratio to receive enzalutamide (at a dose of 160 mg) or placebo once daily. Enzalutamide (160 mg/day) was administered as four 40-mg soft gelatin capsules by mouth once daily with or without food. Placebo capsules, identical in appearance to enzalutamide capsules, was administered to patients in the control arm in the same manner.</p> <p>Central randomization to enzalutamide or placebo treatments (2:1) was stratified by the following factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PSA doubling time (< 6 months vs ≥ 6 months); • Baseline use of a bone-targeting agent (yes vs no). <p>Masking was quadruple; All patients, study site personnel (including investigators), and sponsor staff and its representatives were blinded to treatment assignment.</p>
Follow-up time	<p>A single MFS analysis was planned to be performed after approximately 440 MFS events. Median follow-up at the time for primary endpoint analysis was 18.5 months. The follow-up on OS will continue until approximately 594 events have occurred</p>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma of the prostate without neuroendocrine differentiation, signet cell, or small cell features;

	<ul style="list-style-type: none"> • Ongoing androgen deprivation therapy with a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist/antagonist or prior bilateral orchiectomy (medical or surgical castration); • Testosterone \leq 50 ng/dL (\leq 1.73 nmol/L) at screening; • Progressive disease on androgen deprivation therapy at enrollment; • PSA and the screening PSA assessed by the central laboratory (central PSA) should be \geq 2 μg/L (2 ng/mL); • PSA doubling time \leq 10 months; • No prior or present evidence of metastatic disease; • Asymptomatic prostate cancer; • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1; • Estimated life expectancy \geq 12 months. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior cytotoxic chemotherapy; • Use of hormonal therapy or biologic therapy for prostate cancer (other than approved bone targeting agents and GnRH agonist/antagonist therapy) or use of an investigational agent within 4 weeks of randomization; • Known or suspected brain metastasis or active leptomeningeal disease; • History of another invasive cancer within 3 years of randomization; • Absolute neutrophil count $<$ 1000/μL, platelet count $<$ 100,000/μL, or hemoglobin $<$ 10 g/dL (6.2 mmol/L) at screening; • Total bilirubin \geq 1.5 times the upper limit of normal; • Creatinine $>$ 2 mg/dL (177 μmol/L) at screening; • Albumin $<$ 3.0 g/dL (30 g/L) at screening; • History of seizure or any condition that may predispose to seizure; • Clinically significant cardiovascular disease; • Gastrointestinal disorder affecting absorption; • Major surgery within 4 weeks of randomization; • Hypersensitivity reaction to the active pharmaceutical ingredient or any of the capsule components, including Labrasol, butylated hydroxyanisole, and butylated hydroxytoluene; • Any concurrent disease, infection, or comorbid condition that interferes with the ability of the patient to participate in the trial, which places the patient at undue risk, or complicates the interpretation of data, in the opinion of the investigator or medical monitor. 												
Intervention	<p>A total of 2874 patients underwent screening; 1401 eligible patients were enrolled and underwent randomization (933 patients to the enzalutamide Group and 468 to the placebo group).</p> <p>The daily dose of enzalutamide/placebo is 160 mg/day given in 4 capsules (40 mg each) by mouth. Patients should self-administer blinded study drug by mouth once daily, with or without food, starting on day 1. Dosing with blinded study drug should continue until radiographic progression</p>												
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="483 1673 911 1733">Characteristic</th> <th data-bbox="911 1673 1099 1733">Enzalutamide group (N=933)</th> <th data-bbox="1099 1673 1287 1733">Placebo group (N=468)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="483 1733 911 1832"><i>Age (years)</i> Median Range</td> <td data-bbox="911 1733 1099 1832">74 50-95</td> <td data-bbox="1099 1733 1287 1832">73 53-92</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1832 911 1966"><i>ECOG score (no (%))</i> 0 1 Missing data</td> <td data-bbox="911 1832 1099 1966">747 (80) 185 (20) 1 (<1)</td> <td data-bbox="1099 1832 1287 1966">382 (82) 85 (18) 1 (<1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1966 911 1998"><i>Serum PSA value (mg/ml)</i></td> <td data-bbox="911 1966 1099 1998"></td> <td data-bbox="1099 1966 1287 1998"></td> </tr> </tbody> </table>	Characteristic	Enzalutamide group (N=933)	Placebo group (N=468)	<i>Age (years)</i> Median Range	74 50-95	73 53-92	<i>ECOG score (no (%))</i> 0 1 Missing data	747 (80) 185 (20) 1 (<1)	382 (82) 85 (18) 1 (<1)	<i>Serum PSA value (mg/ml)</i>		
Characteristic	Enzalutamide group (N=933)	Placebo group (N=468)											
<i>Age (years)</i> Median Range	74 50-95	73 53-92											
<i>ECOG score (no (%))</i> 0 1 Missing data	747 (80) 185 (20) 1 (<1)	382 (82) 85 (18) 1 (<1)											
<i>Serum PSA value (mg/ml)</i>													

	<table border="1"> <tr> <td>Median</td> <td>11.1</td> <td>10.2</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>0.8-1071.1</td> <td>0.2-467.5</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>PSA doubling time (months)</i></td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>3.8</td> <td>3.6</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>0.4-37.4</td> <td>0.5-71.8</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Distribution</td> </tr> <tr> <td><6m</td> <td>715 (77)</td> <td>361 (77)</td> </tr> <tr> <td>>=6m</td> <td>217(23)</td> <td>107 (23)</td> </tr> <tr> <td>Missing data</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Use of bone targeting agents - No (%)</i></td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>828 (89)</td> <td>420 (90)</td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>105 (11)</td> <td>48 (10)</td> </tr> </table>	Median	11.1	10.2	Range	0.8-1071.1	0.2-467.5	<i>PSA doubling time (months)</i>			Median	3.8	3.6	Range	0.4-37.4	0.5-71.8	Distribution			<6m	715 (77)	361 (77)	>=6m	217(23)	107 (23)	Missing data	1 (<1)	0	<i>Use of bone targeting agents - No (%)</i>			No	828 (89)	420 (90)	Yes	105 (11)	48 (10)	
Median	11.1	10.2																																				
Range	0.8-1071.1	0.2-467.5																																				
<i>PSA doubling time (months)</i>																																						
Median	3.8	3.6																																				
Range	0.4-37.4	0.5-71.8																																				
Distribution																																						
<6m	715 (77)	361 (77)																																				
>=6m	217(23)	107 (23)																																				
Missing data	1 (<1)	0																																				
<i>Use of bone targeting agents - No (%)</i>																																						
No	828 (89)	420 (90)																																				
Yes	105 (11)	48 (10)																																				
Table is based on presentation of baseline characteristics from Hussain et al (2018)																																						
Primary and secondary endpoints	<p>Metastasis-free survival (MFS) is defined as time from randomization to radiographic progression (as assessed by blinded independent central radiology review) or death on study (death within 112 days of treatment discontinuation without evidence of radiographic progression), whichever occurs first.</p> <p>Secondary endpoints included the time to PSA progression, the PSA response rate (on the basis of a decrease from baseline of $\geq 50\%$), the time to the first use of a subsequent antineoplastic therapy, quality-of life assessments assessed by Assessed by Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) and European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L), overall survival, and safety.</p>																																					
Method of analysis	<p>The intent-to-treat population is defined as all patients randomly assigned to study treatment. The intent-to-treat population was used for all efficacy analyses</p> <p>The safety population is defined as all patients who receive 1 dose or partial dose of study drug. The safety population will be used for all safety analyses.</p> <p>The analysis of the primary endpoint, MFS, was performed when at least 574 MFS events and at least 480 deaths were observed.</p> <p>The trial groups were compared with the use of a log-rank test with stratification according to the same factors that were used in randomization. The Kaplan–Meier method was used to estimate medians. A stratified Cox regression model was used to estimate hazard ratios and 95% confidence intervals.</p>																																					
Subgroup analyses	<p>Subgroup analyses of treatment effect on MFS were performed in pre-defined subgroups (PSA doubling time; geographic region, age at baseline; ECOG at baseline; Gleason score at diagnosis; PSA value at baseline; baseline LDH; baseline hemoglobin; use of bone targeting agent at baseline)</p>																																					

Appendix B Excluded studies with reasons

TABLE B.1 EXCLUDED STUDIES

Reference (title, author, journal)	Reason for exclusion
Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: the STRIVE Trial. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Journal of clinical oncology. 2016;34(18):2098-106.	Phase 2 trial, nmCRPC only studied as a subgroup
Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. Virgo KS, Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Rumble RB, Carducci MA, et al. Journal of clinical oncology 2017;35(17):1952-64.	Systematic literature review used for reference checking only

Appendix C Results per study

Not applicable. All results from PROSPER is presented in the comparative analysis (section 5.1.3).

Appendix D Narrative description of adverse events

The Medicine Council have requested a narrative description of grade 3-4 events. This information is not readily available in the PROSPER publication. The following description is based on the information available in the CHMP Variation Assessment report[7].

The assessment of safety by CHMP was made based on the PROSPER trial, two phase 2 bicalutamide-controlled trials (STRIVE and TERRAIN), and three phase 3 placebo-controlled trials (PREVAIL, Asian-PREVAIL, and AFFIRM)[7].

Since the variation report do not discuss grade 3-4 adverse events specifically, we have included the CHMP narrative description of Grade ≥ 3 treatment emergent adverse events, serious adverse events and adverse of special interest.

Grade ≥ 3 treatment emergent adverse events (TEAEs)

Grade ≥ 3 TEAEs occurring in $\geq 1\%$ of patients in PROSPER enzalutamide group and with $\geq 0.5\%$ higher incidence than the placebo group were hypertension (4.6% enzalutamide vs. 2.2% placebo), fatigue (2.9% vs. 0.6%), syncope (1.1% vs. 0.4%), fall (1.3% vs. 0.6%), asthenia (1.2% vs. 0.2%) and pneumonia (1.1% vs. 0.4%). The grade ≥ 3 TEAEs present in $\geq 1\%$ of patients that were lower in the PROSPER enzalutamide group compared with the placebo group were anemia (1.0% enzalutamide vs. 1.3% placebo), urinary retention (0.4% vs. 1.1%), hydronephrosis (0.1% vs. 0.6%) and general physical health deterioration (0.2% vs. 0.4%).[7]

Overall, the incidence of Grade 3 or higher TEAEs was higher in the enzalutamide group compared with the placebo group during the first 60, 180, and 365 days of treatment. [7]. The overall incidence of grade ≥ 3 TEAEs in the enzalutamide group of PROSPER (31.4%) was lower compared with the enzalutamide group of the previous enzalutamide phase 3 studies (40.1%) and the total enzalutamide group (39.8%), including all phase 2 and 3 studies. The grade ≥ 3 TEAEs occurring in $\geq 1\%$ of patients that were lower in the PROSPER enzalutamide group compared with the enzalutamide group of the phase 3 studies[7].

Serious adverse events

Overall, the incidence of treatment-emergent SAEs reported in the PROSPER enzalutamide group was higher than the incidence for the PROSPER placebo group (24.3% vs. 18.3%). Of these, serious TEAEs considered related to study drug occurred in 3.4% of patients in the enzalutamide group and 2.6% in the placebo group.[7]

The proportion of study-drug-related treatment emergent SAEs in the PROSPER enzalutamide group was similar to the enzalutamide and placebo groups of the phase 3 studies (3.3% and 3.2%) and the total enzalutamide group (3.6%).[7]

Serious TEAEs reported in at least 1% of patients in either treatment group included hematuria and pneumonia in the enzalutamide group and hematuria, urinary retention, renal failure acute and urinary tract infection in the placebo group. In PROSPER, the only SAE in $\geq 1\%$ patients that was $\geq 0.5\%$ higher in the enzalutamide group compared with placebo group was pneumonia (1.0% vs. 0.2%). Conversely, SAE reported in $\geq 1\%$ of patients in either treatment group that was $\geq 0.5\%$ higher in the placebo group of PROSPER compared with the enzalutamide group were urinary retention (1.7% vs. 0.8%), acute renal failure (0.4% vs. 1.5%) and urinary tract infection (0.5% vs. 1.3%)[7].

Adverse events of special interest

Hypertension

Hypertension is a known adverse event related to enzalutamide treatment and already described in previous studies. In PROSPER, the incidence hypertension was higher in the enzalutamide group compared with the placebo group (12.3% vs. 5.4%) as it was in the phase 3 studies (11.3% vs. 4.3%). [7]

When adjusted for treatment duration, the event rate for hypertension was higher in enzalutamide groups compared with the placebo group in both PROSPER (8.4 vs. 5.1) and phase 3 studies (9.4 vs. 5.7). The incidence of any event of hypertension was comparable in the enzalutamide group of PROSPER, the phase 3 studies and the total enzalutamide group (12.3%, 11.3% and 11.7%).[7]

TEAEs of hypertension leading to death were not reported in any treatment group. In PROSPER, 1 enzalutamide-treated patient experienced an event of grade 4 hypertension. [7]

Overall the incidence of SAEs of hypertension was low and similar in the enzalutamide groups of PROSPER, the phase 3 studies and in the total enzalutamide group (0.3%, 0.3% and 0.4%). Similar trends were reported for grade ≥ 3 TEAEs (4.6%, 4.8% and 5.1%). The incidence of TEAEs of hypertension as the primary reason for study drug discontinuation was low for the enzalutamide groups in PROSPER and the phase 3 studies (0.1%). TEAEs of hypertension leading to dose interruption or dose reduction were more frequent in the enzalutamide groups in PROSPER and the phase 3 studies, compared with their respective placebo group. [7]

The incidence of hypertension was similar in enzalutamide-treated patients with and without history of hypertension and were higher compared with those in the placebo groups (12.1% vs. 5.0% in patients with prior history of hypertension and 11.7% vs. 5.6% in patients without hypertension history). [7]

Overall, the incidence of events of hypertension in PROSPER was similar to the incidence observed in enzalutamide-treated patients in prior studies with less than 1.0% events being reported as SAEs, approximately 5% of patients experienced grade ≥ 3 events and permanent discontinuations from study treatment due to hypertension were rare. [7]

Selected Cardiovascular Events

In PROSPER, 5.2% of patients in the enzalutamide group and 2.8% of patients in the placebo group experienced a major adverse cardiovascular event (MACE). MACE included a composite of cardiovascular and cerebrovascular TEAEs based on narrow standardized MedDRA queries (SMQs) of 'myocardial infarction', 'cardiac failure', hemorrhagic cerebrovascular conditions', and 'ischemic cerebrovascular conditions'. [7]

The MACE rates (events per 100 patient-years) were 4.1 vs. 2.9 in the enzalutamide and placebo groups. [7]

Grade 3 or higher MACE occurred in 34 of 48 patients (70.8%) in the enzalutamide group and 8 of 13 patients (61.5%) in the placebo group. The majority of Grade 3 or higher MACE occurred after 365 days. In both treatment groups, the majority of MACE was assessed as serious (36 of 48 patients in the enzalutamide group and 8 of 13 patients in the placebo group). [7]

In PROSPER, MACE incidence was similar for the enzalutamide group compared with the placebo group in days 1 to 30 (0.2% vs. 0) and days 181 to 365 (1.1% vs. 1.1%) but was higher in the enzalutamide group compared with the placebo group for days 31 to 180 (1.2% vs. 0.4%) and > 365 days (4.5% vs. 3.8%). In the

phase 3 studies, MACE incidence was similar for the enzalutamide group compared with the placebo group across all discrete time periods (0.3% vs. 0.2% for days 1 to 30; 1.4% vs. 1.2% for days 31 to 180; 1.6% vs. 1.3% for days 181 to 365 and 3.3% vs. 3.2% for > 365 days). [7]

Table D.2 gives a break-down of MACE events (AMI, hemorrhagic cerebrovascular disease, ischemic cerebrovascular disease, and cardiac failure) observed in PROSPER (MDV3100-14), enzalutamide bicalutamide-controlled phase 2 trials and Phase 3 studies as well as the total across the enzalutamide clinical program). [7]

TABLE D.2 SELECTED TREATMENT-EMERGENT CARDIOVASCULAR EVENTS –MACE

Parameter (MedDRA v16.1) Category n patients (%)	MDV3100-14		Phase 3 Studies ^[7]		Phase 2 Studies ^[8]		Total Enzalutamide ^[5] (n = 3179)
	Enzalutamide (n = 930)	Placebo (n = 465)	Enzalutamide (n = 2799)	Placebo (n = 1898)	Enzalutamide (n = 380)	Bicalutamide (n = 387)	
Incidence, n (%)							
Event rate, rate (number of events)							
Selected cardiovascular events (MACE) (total)	48 (5.2%)	13 (2.8%)	126 (4.5%)	50 (2.6%)	24 (6.3%)	11 (2.8%)	150 (4.7%)
Event rate (e)	4.1 (59)	2.9 (15)	4.2 (147)	4.5 (59)	6.4 (30)	4.0 (13)	4.4 (177)
Myocardial infarction SMQ	18 (1.9%)	5 (1.1%)	36 (1.3%)	13 (0.7%)	8 (2.1%)	1 (0.3%)	44 (1.4%)
Event rate (e)	1.5 (22)	1.2 (6)	1.1 (40)	1.1 (14)	1.7 (8)	0.3 (1)	1.2 (48)
Haemorrhagic cerebrovascular conditions SMQ	6 (0.6%)	1 (0.2%)	23 (0.8%)	9 (0.5%)	3 (0.8%)	0	26 (0.8%)
Event rate (e)	0.4 (6)	0.2 (1)	0.7 (23)	0.8 (10)	0.6 (3)		0.7 (26)
Ischaemic cerebrovascular conditions SMQ	17 (1.8%)	4 (0.9%)	42 (1.5%)	19 (1.0%)	10 (2.6%)	3 (0.8%)	52 (1.6%)
Event rate (e)	1.3 (19)	0.8 (4)	1.3 (46)	1.4 (19)	2.4 (11)	0.9 (3)	1.4 (57)
Cardiac failure SMQ	15 (1.6%)	5 (1.1%)	44 (1.6%)	17 (0.9%)	9 (2.4%)	8 (2.1%)	53 (1.7%)
Event rate (e)	1.1 (16)	1.0 (5)	1.4 (50)	1.4 (19)	2.4 (11)	2.8 (9)	1.5 (61)

All enrolled patients who received any amount of study drug (enzalutamide, bicalutamide or placebo) in their respective study (Safety Population).

The data cutoff date for MDV3100-14 (PROSPER) was 28 Jun 2017. The data cutoff dates for the other phase 3 studies were 15 Jan 2014, 01 Jul 2013 and 20 Sep 2015 for MDV3100-03, CRPC2 and 9785-CL-0232, respectively. The data cutoff dates for the phase 2 studies were 19 Oct 2014 and 09 Feb 2015 for 9785-CL-0222 and MDV3100-09, respectively.

Nonfatal myocardial infarction was defined as nonfatal TEAEs in the narrow SMQ of myocardial infarction. Nonfatal cerebrovascular accidents were defined as nonfatal TEAEs in either narrow SMQ of haemorrhagic or ischaemic cerebrovascular conditions. Vascular deaths were defined as fatal TEAEs in the SOC of cardiac disorders, fatal cerebrovascular accidents and fatal TEAE in the broad SMQ of torsade de pointes/QT prolongation.

Time-adjusted rate per 100-patient-years and number of events (e) are shown. Time-adjusted rate per 100 patient-years is calculated as the total number of occurrences of event divided by the total treatment-emergent period for each treatment group times 100. Patients can have more than 1 occurrence of each event. Adverse events that are continuous but change grade are counted as 1 event.

APT: Antiplatelet Trialists' Collaboration; MACE: major cardiovascular events; NR: not reached; SMQ: standardized MedDRA query; TEAE: treatment-emergent adverse event

Source: Copied from CHMP Variation Assessment Report[7]

CHMP overall conclusion

The CHMP overall conclusion made of the safety assessment of enzalutamide in nmCRPC was:

“Overall, enzalutamide seems to be well tolerated. The safety profile of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration resistant prostate cancer appears similar to that reported in previous clinical trials, with no major safety concerns.” Enzalutamide variation report, p 80[7]

Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for enzalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft

Handelsnavn	Xtandi
Generisk navn	Enzalutamid
Firma	Astellas Pharma a/s
ATC-kode	L0BB04
Virkningsmekanisme	Enzalutamid er et potent antiandrogen, som virker ved at hæmme signalering fra androgenreceptorer, hvorved aktiviteten af androgener blokeres. Enzalutamid gives i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT).
Administration/dosis	Enzalutamid er tilgængelig som 40 mg kapsler til oral brug. Enzalutamid administreres som en daglig dosis á 160 mg (fire kapsler). Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
Forventet EMA-indikation	Behandling af voksne mænd med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft i kombination med ADT.
Godkendelsesdato	30. oktober 2018
Offentliggørelsesdato	31. oktober 2018
Dokumentnummer	29190
Versionsnummer	1.0

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Enzalutamid.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	5
3.2	Valg af effektmål.....	5
	Kritiske effektmål.....	7
	Vigtige effektmål.....	7
	Mindre vigtige effektmål.....	9
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Referencer.....	11
7	Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	13

Forkortelser

ADT:	Androgen deprivationsterapi
AE:	Uønsket hændelse (<i>adverse event</i>)
CI:	Konfidensinterval
CRPC:	Kastrationsresistent prostatakraft
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LHRH:	<i>Luteinising Hormone Releasing Hormone</i>
mCRPC:	Metastaserende kastrationsresistent prostatakraft
MFS:	Metastasefri overlevelse (<i>metastasis free survival</i>)
nmCRPC:	Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft
OR:	<i>Odds Ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PCWG2:	<i>Prostate Cancer Working Group 2</i>
PSA:	Prostata-specifikt antigen
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR:	Relativ Risiko
SRE:	Skeletrelateret hændelse (<i>skeletal-related event</i>)
TUR-P	Transurethral resektion af prostata

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af enzalutamid som mulig standardbehandling af patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft (nmCRPC). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende enzalutamid modtaget den 19. juli 2018.

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

2 Baggrund

Prostatakraft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakraft manifesterer sig sjældent hos mænd under 50 år, men incidensen er herefter stærkt stigende [1]. Incidensen for perioden 2011-2015 er angivet til 4.519 tilfælde per år. Ved udgangen af 2017 var prævalensen af mænd med prostatakraft 38.210 [1]. Den relative overlevelse for patienter diagnosticeret med prostatakraft var i perioden 2013-2015 98 % efter 1 år og 88 % efter 5 år [2].

Patienter med prostatakraft, der endnu ikke har modtaget kastrationsbehandling (androgen deprivationsterapi (ADT)) eller responderer på behandling, kaldes kastrationsensitive. De fleste kastrationssensitive prostatakrafttilfælde vil over tid progrediere til kastrationsresistente. Kastrationsresistent prostatakraft (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].

Ikke-metastaserende CRPC (nmCRPC) defineres som CRPC uden påviste fjernmetastaser. Sygdommen betegnes som højrisiko nmCRPC i de tilfælde, hvor PSA-fordoblingstid er på eller under 10 måneder, da dette er forbundet med en øget risiko for udvikling af metastaser [5]. I Danmark er der ikke tradition for at behandle patienter med lokalavanceret ikke kurabel prostatakraft uden fjernmetastaser med ADT - også selvom PSA er stigende. Disse patienter behandles i stedet med antiandrogenet bicalutamid [6,7]. Dette betyder, at populationen af højrisiko nmCRPC aktuelt er lille. Fagudvalget vurderer, at 100 patienter årligt vil være kandidater til behandling med enzalutamid.

Median metastasefri overlevelse blandt mænd med højrisiko nmCRPC er mellem 16-18 måneder [5]. Fagudvalget estimerer, at medianoverlevelsen for patienter med højrisiko nmCRPC er ca. 3 år, og det anslås at 5-års-overlevelsen er ca. 20 % [5].

2.1 Nuværende behandling

Patienter med nmCRPC får ADT, enten ved bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH)-analoger [3].

Der findes på nuværende tidspunkt ikke nogen anden behandling til patienter med højrisiko nmCRPC, hvor eneste tegn på sygdomsprogression er stigende PSA-niveau uden radiologisk bevis for fjernmetastaser.

2.2 Enzalutamid

Enzalutamid er et potent 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 derfor resultere i, at effekten af tilstedeværende androgener reduceres.

Enzalutamid forventes godkendt af EMA som førstelinjebehandling i kombination med ADT til voksne patienter med højrisiko nmCRPC.

Der er tale om en indikationsudvidelse, idet enzalutamid allerede er godkendt til behandling af patienter med metastaserede CRPC (mCRPC), som er asymptomatiske eller har lette symptomer efter svigt af ADT, og hvor kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret. Enzalutamid er også indiceret til behandling af mCRPC-patienter, hvis sygdom er progredieret under eller efter taxanbaseret kemoterapibehandling [9].

Enzalutamid gives som 40 mg kapsler i en daglig dosis á 160 mg (fire kapsler). Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Enzalutamid gives i kombination med ADT [9].

3 Kliniske spørgsmål

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

3.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvad er den kliniske merværdi af enzalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med standardbehandling til mænd med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (nmCRPC)?*

Population

Patienter med højrisiko (PSA-fordoblingstid på eller under 10 måneder) ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (nmCRPC) i PS 0-1.

Intervention

Enzalutamid i kombination med ADT, jf. afsnit 2.2.

Komparator

ADT.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. De fastsatte mindste kliniske relevante forskelle baserer sig på fagudvalget kliniske vurdering, hvis ikke andet er angivet.

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

Table 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Samlet overlevelse	Kritisk	Dødelighed	Median OS	En median forskel på 6 måneder
			Andel patienter i live efter 3 år	En forskel på 5 procentpoint
Bivirkninger / uønskede hændelser (AE'er)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med grad 5 bivirkninger	En forskel på 2 procentpoint
			Derudover en kort beskrivelse af disse events	
	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med grad 3-4 AE'er	En forskel på 5 procentpoint
Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne baseret på de kliniske studier med henblik på at vurdere hændelsernes alvorlighed, håndterbarhed og tyngde.			Narrativ vurdering	
Metastasefri overlevelse (MFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median MFS Andel af patienter, der er metastasefri efter 3 år	En median forskel på 12 måneder En forskel på 20 procentpoint
Skeletrelaterede hændelser (SRE'er)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der er fri for skeletrelaterede hændelser efter 3 år	En forskel på 5 procentpoint
Tid til kræftrelaterede procedurer	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median tid for udsættelse til kræftrelaterede procedurer	En median forskel på 6 måneder
Livskvalitet målt ved FACT-P	Vigtig	Livskvalitet	Andelen af patienter, som oplever en \geq 10 points reduktion fra baseline ved 2, 6 og 12 måneder	En forskel på 10 procentpoint

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid med mindre anden grænse er indikeret.

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (OS)

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. OS defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til død uanset årsag. For OS anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: median OS og OS-rate. Disse to mål vil supplere hinanden.

Fagudvalget betragter OS som et kritisk effektmål, da kastrationsresistent prostatakræft er en dødelig sygdom. Fagudvalget estimerer, at medianoverlevelsen for den pågældende patientgruppe i den eksisterende behandling er 3 år, og det anslås at 5-års-overlevelsen er ca. 20 % [5]. Fagudvalget vurderer derfor, at en forskel på 6 måneder i median OS og en forskel på 5 procentpoint i andelen af patienter, der er i live efter 3 år, er klinisk relevant.

Bivirkninger grad 5

Fagudvalget vurderer, at grad 5 bivirkninger er særligt kritisk, idet det omhandler mortalitet som følge af behandlingen. Fagudvalget finder det relevant at se en særskilt opgørelse for grad 5 bivirkninger, da behandling med enzalutamid er forbundet med en mulig øget risiko for hændelser, som kan resultere i død.

Fagudvalget ønsker en opgørelse over andelen af patienter, der får grad 5 bivirkninger samt en kort beskrivelse af disse og en angivelse af, hvornår i behandlingsforløbet bivirkningen er opstået. Fagudvalget vil kun acceptere en lav forekomst af grad 5 bivirkninger i denne patientpopulation, da de i udgangspunktet er asymptomatiske, metastasefri og har lang forventet overlevelse. Den mindste klinisk relevante forskel er derfor sat til 2 procentpoint.

Vigtige effektmål

Uønskede hændelser (AE'er) grad 3-4

Uønskede hændelser har betydning for den enkelte patients livskvalitet og efterlevelse.

Fagudvalget ønsker en sammenligning af andelen af patienter, der får grad 3-4 uønskede hændelser (AE'er). Da der typisk er tale om asymptomatiske patienter, betragter fagudvalget selv få tilfælde af grad 3-4 AE'er som alvorlige. Fagudvalget vil derfor kun acceptere en lille forskel i forekomsten af grad 3-4 AE'er, og den mindste klinisk relevante forskel er sat til 5 procentpoint.

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne for enzalutamid med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne. Ansøger bedes derfor bidrage med en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for lægemidlet baseret på produktresuméet. Ved kardiovaskulære hændelser ønsker fagudvalget desuden en opgørelse af type (hjerteinfarkt, cerebralt infarkt, cerebral hæmoragi, atrieflimren, hypertension eller venøs emboli).

Metastasefri overlevelse (MFS)

Metastasefri overlevelse (MFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression. MFS defineres som tiden fra randomisering til radiologisk progression eller død uanset årsag. Radiologisk progression er defineret ved forekomst af en eller flere knoglemetastaser bestemt ved knogleskanning [10] eller forekomst af bløddelsmetastaser bestemt ved CT- eller MR-skanning i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) [11]. I en retrospektiv analyse af data fra mænd med tilbagevendende sygdom efter

kastration blev MFS vurderet som værende en uafhængig prædikator for OS og et relevant foreløbigt endepunkt i kliniske forsøg [12].

Fagudvalget betragter MFS som et vigtigt effektmål, da det belyser perioden under sygdomsforløbet, hvor sygdommen er i ro. Udvikling af metastaserende sygdom er forbundet med kræftrelaterede komplikationer og øget risiko for død. Median MFS blandt mænd med højrisiko nmCRPC er 16-18 måneder [5]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for median MFS er 12 måneder. Herudover vurderer fagudvalget, at en absolut forskel på 20 procentpoint i MFS-rate ved 3 år sammenlignet med komparator er klinisk relevant.

Skeletrelaterede hændelser (SRE'er)

En skeletrelateret hændelse (SRE) er en selvstændig alvorlig begivenhed, som kan være relateret til knoglemetastaser. SRE'er defineres som patologiske frakturer, tværsnitssyndrom, malign hypercalcæmi, behov for pallierende strålebehandling eller ortopædkirurgisk intervention. Effekt på udviklingen af SRE'er kan angives som en reduktion i antallet af patienter med SRE'er på et givet tidspunkt eller tiden fra randomisering til første SRE.

En stor del af de patienter, som dør af CRPC, vil have knoglemetastaser, hvilket kan resultere i at patienten får SRE'er. Fagudvalget vurderer, at SRE'er er et vigtigt effektmål, da det er særligt invaliderende for patienten, påvirker livskvalitet betydeligt og er behandlings- eller indlæggelseskrævende. Fagudvalget ønsker derfor en opgørelse over andelen af patienter, der er fri for SRE'er efter 3 år og finder, at en forskel på 5 procentpoint er klinisk relevant.

Tid til kræftrelaterede procedurer

Kræftrelaterede procedurer defineres som pallierende indgreb imod tilstande forårsaget af lokoregional progression af sygdommen (transurethral resektion af prostata (TUR-P), nefrostomi/JJ kateter, stomi, palliativ strålebehandling etc). Tid til kræftrelaterede procedurer defineres som tiden fra randomisering til første kræftrelaterede procedurer.

Fagudvalget vurderer, at dette effektmål er vigtigt, idet det beskriver lokalvækst af prostata og er et udtryk for klinisk betydende sygdomsprogression, som har direkte indflydelse på patientens livskvalitet. Fagudvalget ønsker en opgørelse over median tid til kræftrelaterede procedurer og finder, at en median forskel på 6 måneder mellem intervention og komparator er klinisk relevant.

Livskvalitet

Fagudvalget betragter livskvalitet som et vigtigt effektmål, idet behandling med enzalutamid er livsforlængende og ikke kurativ. De fleste nmCRPC-patienter er asymptomatiske og har forholdsvis god livskvalitet. Fagudvalget mener derfor, at det er vigtigt at sikre, at patienternes livskvalitet ikke påvirkes i negativ retning ved behandling med enzalutamid. Fagudvalget forventer, at dette effektmål kan give en indikation af, om eventuelle bivirkninger ved produktet påvirker patienternes livskvalitet.

Fagudvalget ønsker livskvalitet målt ved FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate), som er et valideret spørgeskema, der bruges i vurdering af den helbredsrelaterede livskvalitet hos mænd med prostatakræft [13]. En ændring i score på mindst 6-10 point på en skala fra 0-156 indikerer en klinisk relevant forbedring eller forværring i livskvalitet. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som forskellen i andelen af patienter, som oplever ≥ 10 points reduktion fra baseline ved 2, 6 og 12 måneder baseret på Basch et al. 2013, som benytter en mere konservativ grænse [14]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoint.

Mindre vigtige effektmål

Tid til næste behandling

Tid til næste behandling anvendes til vurdering af sygdomsprogression. Det defineres som tiden fra randomisering til igangsættelse af næste behandling. Fagudvalget betragter det som et mindre vigtigt effektmål, da det delvist afspejles i opgørelsen af MFS og tid til kræftrelaterede procedurer.

Tid til PSA-progression

PSA-progression anvendes til vurdering af sygdomsprogression. Det defineres i henhold til *Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2)*. Fagudvalget vurderer, at PSA-progression er et mindre vigtigt effektmål, da det delvist afspejles i opgørelsen af MFS.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

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

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

Søgetermer

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

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

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

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

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

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

5 Databehandling/analyse

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

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

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

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

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

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

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

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

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

6 Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark - Cancerregisteret. 2016;51.
2. Sundhedsdatastyrelsen. Kræftoverlevelse i Danmark 2001-2015. 2017.
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. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, et al. Bicalutamide Monotherapy Versus Flutamide Plus Goserelin in Prostate Cancer Patients: Results of an Italian Prostate Cancer Project Study. 1999;
7. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary A V, Anderson JB, Poppel HVAN, Tammela TLJ, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol.* 2000;164(November):1579–82.
8. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: A systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011;65(11):1180–92.
9. EMA - European Medicines Agency. Bilag i produktresumé 1 - Xtandi. 2017;1–39.
10. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1402–18.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47.
12. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, Yang T, Shaikat F, Partin AW, et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2881–6.

13. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta K. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Adult Urol.* 1997;4295(97).
14. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: Patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1193–9.

7 Bilag 1 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

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

Medicinrådets sekretariat

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

Sekretariatets arbejdsgruppe:

Ditte Marie Brix (projekt- og metodeansvarlig)

Anne Sofie Gram (projektdeltager)

Ilse Linde (koordinator)

Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)