

# Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag af lægemidler til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

### Dokumentoplysninger

<b>Godkendelsesdato</b>	26. maj 2021
-------------------------	--------------

<b>Dokumentnummer</b>	116260
-----------------------	--------

<b>Versionsnummer</b>	1.0
-----------------------	-----

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 26. maj 2021



# Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets ligestilling af apalutamid, darolutamid og enzalutamid .....	4
2.	Klinisk sammenligningsgrundlag .....	5
3.	Baggrund for ligestilling .....	6
4.	Sammensætning af fagudvalg .....	7
5.	Versionslog .....	9
6.	Bilag .....	10
	Bilag 1: Datagrundlag for ligestilling mellem enzalutamid, darolutamid og enzalutamid .....	10



# 1. Medicinrådets ligestilling af apalutamid, darolutamid og enzalutamid

På baggrund af vurderingerne af den kliniske værdi af [apalutamid](#), [darolutamid](#) og [enzalutamid](#) vurderer Medicinrådet, at de tre lægemidler er klinisk ligeværdige og kan ligestilles som førstelinjebehandling til patienter med ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft, jf. tabel 1.1 nedenfor.

Alle tre lægemidler er anbefalet af Medicinrådet, og er dermed mulige standardbehandlinger til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft.

**Tabel 1.1. Ligestillede lægemidler til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft, som opfylder kriterierne for behandling. Lægemidlerne er opstillet alfabetisk i tabellen.**

Patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft	Lægemiddel inklusive administration og dosis	Behandlingslængde
Anvend til minimum 80 % af populationen*	Apalutamid, oral, 240 mg x 1 dgl.	Til progression eller intolerable bivirkninger
	Darolutamid, oral, 600 mg x 2 dgl.	
	Enzalutamid, oral, 160 mg x 1 dgl.	

\* Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen der forventes behandlet med det lægemiddel, der bliver førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

Ligestillingen gælder med undtagelse af patienter, der tidligere har haft krampeanfald eller er disponeret for krampeanfald. Fagudvalget vurderer, at der kan være patienter, for hvem ligestillingen ikke gælder på grund af f.eks. kontraindikationer mod lægemidlet, tidligere bivirkninger osv. Fagudvalget vurderer, at denne gruppe højst udgør 20 % af patienterne, og ligestillingen gælder derfor for minimum 80 % af patienterne. Læs mere i afsnit 3.

Medicinrådet vil udarbejde en lægemiddelrekommandation vedr. lægemidler til højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft på baggrund af denne ligestilling og Amgros' aftalepriser vedr. de relevante lægemidler. Medicinrådet antager, at omkostninger til administration, monitorering, bivirkninger og efterfølgende behandling er ens for de tre lægemidler. Derfor udarbejder Medicinrådet ikke en omkostningsanalyse. Rækkefølgen af de tre lægemidler i den kommende



lægemiddelrekommandationen vil dermed udelukkende blive baseret på lægemiddelpriser.

## 2. Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag (tabel 2.1) anvendes de doser, der er angivet i EMAs produktresumé for de tre lægemidler. Sammenligningsperioden er baseret på den gennemsnitlige behandlingstid på tre år og er dermed sat til 36 måneder, svarende til 1095,75 dage.

Alle tre lægemidler bruges i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT).

**Tabel 2.1. Klinisk sammenligningsgrundlag**

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Mængde
Apalutamid	240 mg (fire tabletter à 60 mg) én gang dagligt	1095,75 dage	262.980 mg
Darolutamid	600 mg (to tabletter à 300 mg) to gange dagligt	1095,75 dage	1.314.900 mg
Enzalutamid	160 mg (fire kapsler à 40 mg) én gang dagligt	1095,75 dage	175.320 mg

Medicinerådet vurderer, at ca. 100 patienter om året i Danmark, med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft, er kandidater til de ligestillede lægemidler.

Den kommende lægemiddelrekommandation vil kun være gældende for nye patienter, og patienter allerede i behandling skal således ikke skifte behandling. ■



## 3. Baggrund for ligestilling

Medicinerådet har i sin vurdering af enzalutamid konkluderet, at enzalutamid er et klinisk ligestillet alternativ til darolutamid og apalutamid, som Medicinerådet også har vurderet er klinisk ligestillede alternativer.

### Indirekte sammenlignende studier

Der foreligger ikke direkte sammenlignende studier mellem apalutamid, darolutamid og enzalutamid. Medicinerådets kategoriseringer af lægemidlernes værdi samt vurdering om ligestilling har taget udgangspunkt i indirekte sammenligninger mellem lægemidlerne som kan ses i tabel 3, 4 og 5 i bilag 1 (tabellerne indgår i vurderingsrapporten for [enzalutamid](#)). De indirekte analyser er forbundet med usikkerhed.

### Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne

Fagudvalget har vurderet, at der på nuværende tidspunkt ikke er evidens for at konkludere, at der er betydende forskelle mellem lægemidlerne. Dette gælder både i forhold til effekten på samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse, livskvalitet og sikkerhed. Dermed anses de for at være klinisk ligestillede, indtil der foreligger evidens for en anden konklusion.

Denne ligestilling gælder dog ikke for patienter, der er disponeret for krampeanfald eller tidligere har haft krampeanfald, eftersom disse patienter var ekskluderet fra de kliniske studier, der ligger til grund for vurderingen af enzalutamid og apalutamid.

### Evidensens kvalitet

I de enkelte vurderinger har Medicinerådet anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. De fuldstændige GRADE-vurderinger og tilhørende begrundelser findes i de enkelte vurderingsrapporter. Evidensens kvalitet er for apalutamid vurderet til at være lav og for enzalutamid og darolutamid vurderet til meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

### Ingen forskelle i brug af lægemidlerne

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



## 4. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

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



Jesper Hallas  
*Professor, overlæge*

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Marie Thue Pank  
*Afdelingslæge*

Dansk Urologisk Selskab

---





## 5. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. maj 2021	Godkendt af Medicinrådet



## 6. Bilag

### Bilag 1: Datagrundlag for ligestilling mellem enzalutamid, darolutamid og [enzalutamid](#)

Tabel 3. Baselinekarakteristika for enzalutamid, darolutamid og apalutamid

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



Manglende data	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0	0
<b>Brug af knogletargeteret middel, n (%)</b>						
Nej	828 (89)	420 (90)	924 (96,8)	522 (94,2)	724 (89,8)	362 (90,3)
Ja	105 (11)	48 (10)	31 (3,2)	32 (5,8)	82 (10,2)	39 (9,7)

**Tabel 4. Effektestimater for enzalutamid, darolutamid og apalutamid**

Effektmål	Enzalutamid				Darolutamid				Apalutamid			
	Enzalutamid (95 % CI)	Placebo (95 % CI)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)	Darolutamid (95 % CI)	Placebo (95 % CI)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)	Apalutamid (95 % CI)	Placebo (95 % CI)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)
Median OS i antal måneder	67,0 mdr.	56,3 mdr.	10,7 mdr.	HR: 0,73 (0,61; 0,89)	Ikke nået	Ikke nået	Ikke nået	HR: 0,69 (0,53; 0,88)	73,9 mdr.	59,9 mdr.	14 mdr.	HR: 0,78 (0,64; 0,96)
OS-rate ved 3 år	80 %	73 %	7 %-point		82,6 % (79,6; 85,5)	76,9 % (72,4; 81,4)	5,7 %-point		81,8 %	76,9 %	4,9 %-point	
Andel patienter med grad 5-bivirkninger	█	█	█	RR: █	0,1 %	0,4 %	-0,29 %-point (-0,8; 0,28) <sup>1</sup>	RR: 0,29 (0,03; 3,91)	0,12 %	0 %	█	█
Andel patienter med grad 3-4 uønskede hændelser	█	█	█	RR: █	26,3 %	21,7 %	4,6 %-point	RR: █	55,9 %	36,4 %	19,5 % (13,6; 25,3)	RR: 1,54 (1,33; 1,77)
Median MFS i antal måneder	36,6 mdr.	14,7 mdr.	21,9 mdr.	HR: 0,29 (0,24; 0,35)	40,5 mdr.	22,1 mdr.	18,4 mdr.	HR: 0,36 (0,29; 0,44)	40,3 mdr.	16,2 mdr.	24,3 mdr.	HR: 0,28 (0,23; 0,35)
MFS-rate ved 3 år	52,1 %	18,6 %	33,5 %-point		57,3 %	28,8 %	28,5 %-point		57,4 %	13,4 %	44 %	



Andel patienter, der er fri for skeletrelaterede hændelser efter 3 år	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort	Ikke opgjort	96,2 %	92,4 %	3,8 %-point (0,2; 7,4)	HR: 0,48 (0,29; 0,82)	94,4 %	91,7 %	2,7 %	HR: 0,62 (0,41; 0,96)
Andel patienter, som oplever en $\geq 10$ points reduktion fra baseline ved kort (2-6 måneder) og lang (> 6 måneder) opfølgningstid (MKRF: 10 %-point)	Absolut forskel mellem enzalutamid og placebo:			HR: 0,83 (0,69; 0,99)	Absolut forskel mellem darolutamid og placebo:			HR: 0,80 (0,70; 0,91)	Absolut forskel mellem apalutamid og placebo:			HR: 1,05 (0,89; 1,22)
	6 mdr.: -2 %-point (ikke opgjort)				[Redacted]				2 mdr.: 3,4 % (-1,4;8,2)			
	12 mdr.: -2 %-point (ikke opgjort)								6 mdr.: 0,5 % (-5,1;6,0)			
	24 mdr.: -9 %-point <sup>2</sup> (ikke opgjort)								12 mdr.: 3,9 % (-2,4;10,2)			
									24 mdr.: -1,3 % (-11,9; 9,3)			

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

**Table 5. Hyppige bivirkninger ved enzalutamid, darolutamid og apalutamid**

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

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00

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

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