

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 prostatakræft (nmCRPC)?

Fagudvalget vurderer, at enzalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) til højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (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 prostatakrcft med en PSA-fordoblingstid p 10 m nder 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) 6n gang dagligt. Patienterne er stratificeret efter PSA-fordoblingstid (< 6 m nder mod ≥ 6 m nder) og tidligere eller nuv rende brug af l gemidler rettet mod knoglerne (ja mod nej).

Studiets prim re effekt m l er metastasefri overlevelse (MFS). Studiets sekund re effekt m l er tid til PSA-progression, PSA-responsrate, tid til f rste efterf lgende behandling med antineoplastisk terapi, skeletrelaterede h ndelser, kr ftrelaterede procedurer, livskvalitet, overlevelse (OS) og sikkerhed.

Effektanalyser er udf rt p data fra *intention-to-treat* (ITT)-populationen. Analyse af det prim re effekt m l, MFS, blev udf rt, da ca. 440 h ndelser havde fundet sted (data cut-off: 28. juni 2017). Den mediane opf lgningstid var 18,5 m nder. Resultatet for OS ved f rste og andet data cut-off fra den 28. juni 2017 og den 31. maj 2018 er baseret p analyser af henholdsvis 165 og 288 h ndelser. Opf lgning p data vedr rende OS forts tter til ca. 594 h ndelser har fundet sted.

Sikkerhedsanalyser er baseret p sikkerhedspopulationen best endende af alle patienter, der har modtaget mindst 6n 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, 6r	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-v rdi - 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 l gemiddel		
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.

Tabel 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 evidensskvalitet for kritiske og vigtige effektmål

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidensskvalitet
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 prostatakkræft (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 prostatakkræft (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 prostatakkræft (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