

# Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende enzalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft

*Vers. 2.0*



# Bilagsoversigt

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. enzalutamid, version 1.0
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. enzalutamid
3. Høringssvar fra ansøger
4. Medicinrådets vurdering vedr. enzalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft, version 1.0
5. Ansøgers endelige ansøgning
6. Ansøgers tekniske dokument til den sundhedsøkonomiske ansøgning
7. Medicinrådets protokol for vurdering vedr. enzalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft, version 1.0

# Medicinrådets sundheds- økonomiske afrapportering

## Enzalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi

*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 nye indikationer kan anbefales som standardbehandling, og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

## Dokumentets formål

Den sundhedsøkonomiske analyse indeholder Medicinrådets vurdering af de inkrementelle omkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne ved anbefaling. Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet efter Metodevejledning for omkostningsanalyse af nye lægemidler og indikationsudvidelser i hospitalssektoren.

### Dokumentoplysninger

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

<b>Dokumentnummer</b>	115798
-----------------------	--------

<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

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser .....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Konklusion.....</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>4</b>
3.1	Patientpopulation .....	4
3.1.1	Komparator .....	5
<b>4.</b>	<b>Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>5</b>
4.1	Antagelser og forudsætninger for model .....	5
4.1.1	Modelbeskrivelse .....	5
4.1.2	Analyseperspektiv.....	9
4.2	Omkostninger .....	9
4.2.1	Lægemiddelomkostninger .....	10
4.2.2	Hospitalsomkostninger .....	10
4.2.3	Efterfølgende behandling .....	12
4.2.4	Patientomkostninger .....	15
4.3	Følsomhedsanalyser .....	15
4.4	Opsummering af basisantagelser.....	17
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>19</b>
5.1	Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse .....	19
5.1.1	Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	19
<b>6.</b>	<b>Budgetkonsekvenser.....</b>	<b>20</b>
6.1	Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel .....	20
6.2	Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse.....	21
<b>7.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>21</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer.....</b>	<b>22</b>
<b>9.</b>	<b>Bilag .....</b>	<b>23</b>
9.1	Resultatet af ansøgers hovedanalyse .....	23
9.2	Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse .....	23



# 1. Begreber og forkortelser

<b>ADT</b>	Androgen deprivationsterapi
<b>AIP</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>CRPC</b>	Kastrationsresistent prostatakraft ( <i>castration-resistant prostate cancer</i> )
<b>DKK</b>	Danske kroner
<b>DRG</b>	Diagnose Relaterede Grupper
<b>ITT</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>mCRPC</b>	Metastaserende kastrationsresistent prostatakraft
<b>MFS</b>	Metastasefri overlevelse ( <i>metastasis free survival</i> )
<b>nmCRPC</b>	Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft ( <i>non-metastatic castration-resistant prostate cancer</i> )
<b>OS</b>	Samlet overlevelse ( <i>overall survival</i> )
<b>PSA</b>	Prostata-specifikt antigen
<b>SAIP</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris
<b>TTD</b>	<i>Time to treatment discontinuation</i>



## 2. Konklusion

### **Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser**

I det scenarie, Medicinrådet finder mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for enzalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med ADT alene. Når analysen er udført med apotekernes indkøbspris (AIP), er de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 828.000 DKK pr. patient.

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for enzalutamid, og derfor har antagelsen om den gennemsnitlige behandlingsvarighed for enzalutamid stor betydning for analysens resultat. Den sundhedsøkonomiske analyse er også forbundet med usikkerheder vedr. efterfølgende behandling, dog med lille betydning for analysens resultat.

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af enzalutamid som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 80,5 mio. DKK i år 5.

## 3. Introduktion

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af enzalutamid i kombination med ADT som mulig standardbehandling på danske hospitaler til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft.

Medicinrådet foretager på baggrund af nye data en revurdering af enzalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft. Medicinrådet anbefalede ikke lægemidlet til denne indikation på rådsmødet den 24. september 2019. Analysen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Astellas Pharma A/S. Vi modtog ansøgningen den 26. februar 2021.

### 3.1 Patientpopulation

Prostatakræft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakræft manifesterer sig især efter 60-års alderen [1]. Patienter med prostatakræft, der endnu ikke har modtaget ADT eller responderer på behandling med ADT, kaldes kastrationssensitive. De fleste kastrationssensitive prostatakræfttilfælde vil over tid udvikle sig til kastrationsresistente. Patienter med kastrationsresistent prostatakræft (CRPC) opdeles i to grupper i forhold til tilstedeværelse af metastaser. Fagudvalget vurderer, at 100 patienter årligt vil være kandidater til behandling med enzalutamid.



Yderligere information om sygdomsområdet kan findes i Medicinrådets vurderingsrapport.

### 3.1.1 Komparator

Medicinrådet har defineret ADT alene som komparator for populationen specificeret i afsnit 3.1. Medicinrådet har vurderet den kliniske værdi af enzalutamid i kombination med ADT på baggrund af følgende kliniske spørgsmål:

*Klinisk spørgsmål 1:*

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

## 4. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

I sin ansøgning har ansøger indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der består af en omkostningsanalyse og en budgetkonsekvensanalyse. I omkostningsanalysen estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient for enzalutamid i kombination med ADT sammenlignet med ADT alene. Medicinrådet vurderer nedenfor den sundhedsøkonomiske analyse, som ansøger har indsendt.

### 4.1 Antagelser og forudsætninger for model

Den sundhedsøkonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved behandling af mænd med højrisiko nmCRPC.

Sammenligningen mellem enzalutamid i kombination med ADT og ADT alene er lavet på baggrund af data fra et randomiseret klinisk fase III-studie, PROSPER [2], som er et head to head-studie, der direkte sammenligner enzalutamid + ADT mod placebo + ADT. Det primære endepunkt i PROSPER-studiet var metastasefri overlevelse (MFS), mens samlet overlevelse (OS) var et sekundært endepunkt.

Ved opnåelse af det primære endepunkt blev patienter, der modtog ADT alene, tilbudt at krydse over til behandling med *open-label* enzalutamid + ADT, hvorved blindingen blev brudt. Ansøgers analyse bygger på data for *intention-to-treat* (ITT)-populationen.

#### 4.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en Markov-model til at estimere omkostningerne forbundet med behandlingen med enzalutamid i kombination med ADT. Modellen estimerer omkostninger baseret på det sygdomsstadie, patienten befinder sig i. Hvert stadie er forbundet med bestemte sandsynligheder for forværring af sygdommen (progression).

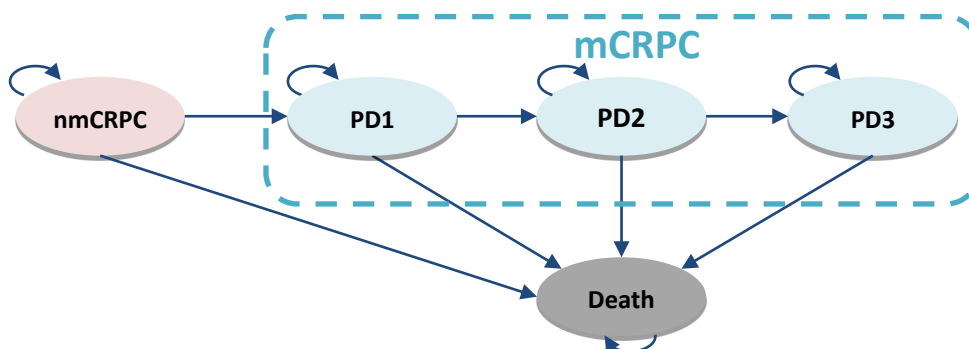




Modellen består af tre overordnede stadier: nmCRPC, metastaserende kastrationsresistent prostatakraft (mCRPC) og død. mCRPC er yderligere opdelt i tre kategorier svarende til tre behandlingslinjer i efterfølgende behandling: PD1, PD2 og PD3.

Transitionssandsynligheder i modellen er estimeret ud fra ekstrapoleret time-to-event-data. Alle patienter starter i sygdomsstadiet nmCRPC, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra MFS-data fra PROSPER-studiet. Fra nmCRPC kan patienten bevæge sig videre til stadiet mCRPC og til stadiet død. Patienter, der er progredieret, men ikke døde, vil befinde sig i mCRPC. Tiden, patienterne befinder sig i dette stadie, estimeres ud fra MFS- og OS-data fra PROSPER-studiet som den andel patienter, der hverken er i nmCRPC eller død. Fra mCRPC kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død.

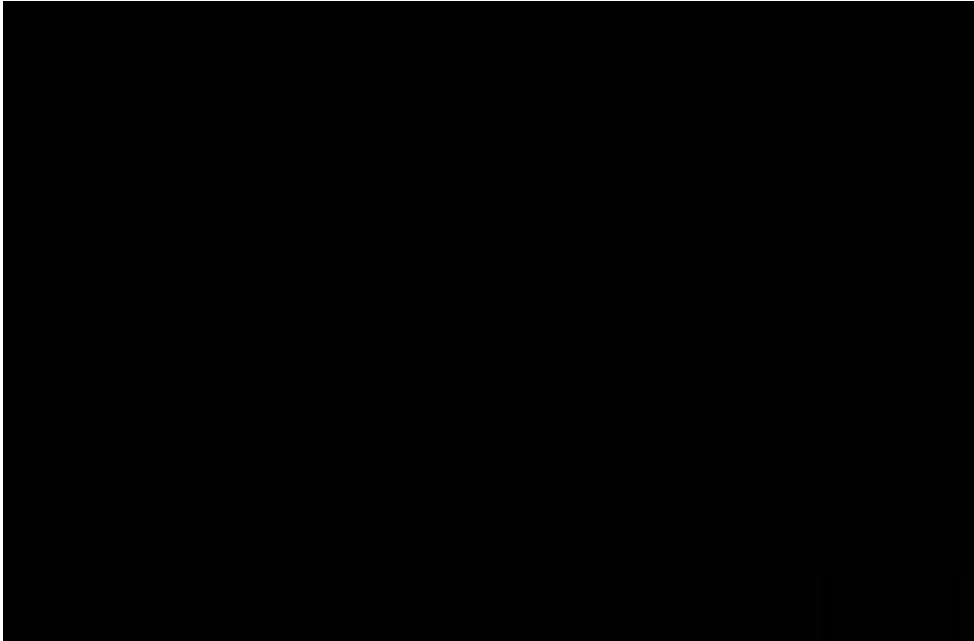
Modellen har en cykluslængde på 28 dage. Ansøger har anvendt *half cycle correction*. Se Figur 1 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem de forskellige stadier.



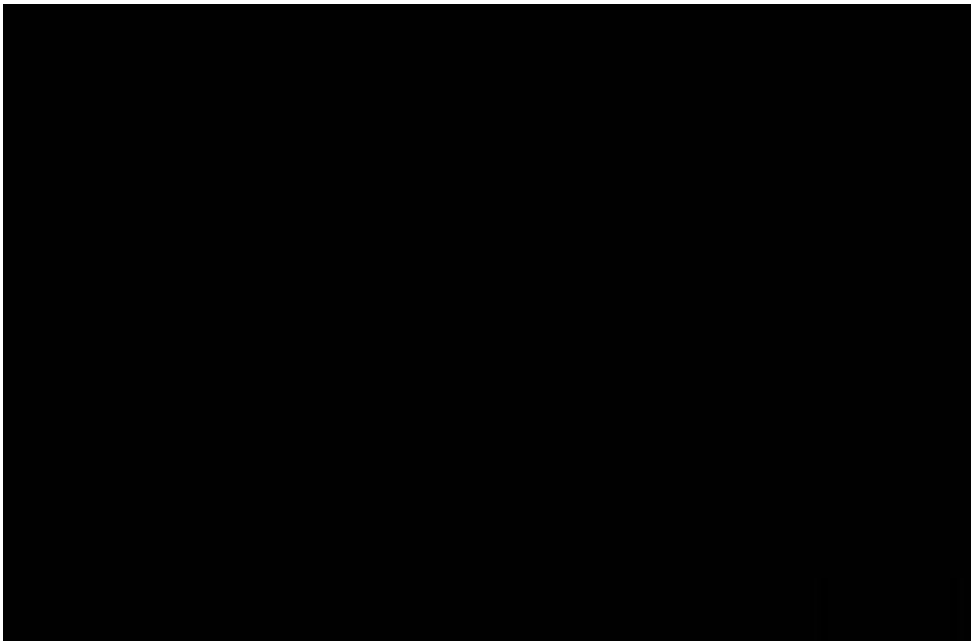
**Figur 1. Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen**

Ansøger modellerer tiden i de forskellige stadier ved at anvende ekstrapolerede Kaplan-Meier (KM)-data for MFS og OS. Dette er nødvendigt, da opfølgningen i PROSPER-studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

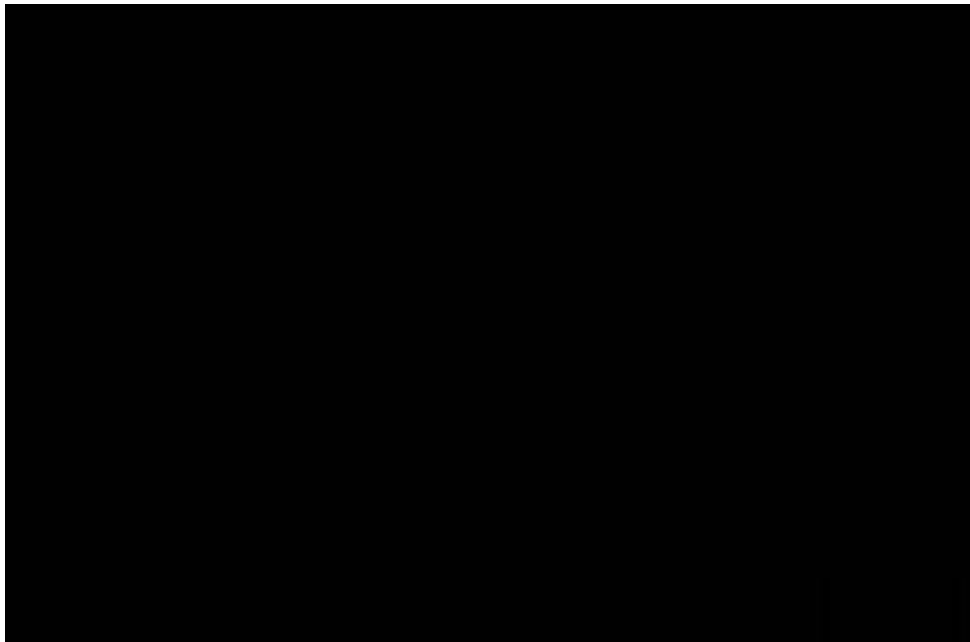
Ansøger har anvendt en spline-model med to knudepunkter på hazardskalaen til at ekstrapolere MFS for både enzalutamid i kombination med ADT og ADT alene, se Figur 2 og Figur 3. For OS har ansøger valgt at ekstrapolere data med en Weibull-funktion for både enzalutamid i kombination med ADT og ADT alene, se Figur 4 og Figur 5. Disse parametriske funktioner er valgt af ansøger, da de jf. AIC- og BIC-værdierne har det bedste statistiske fit.



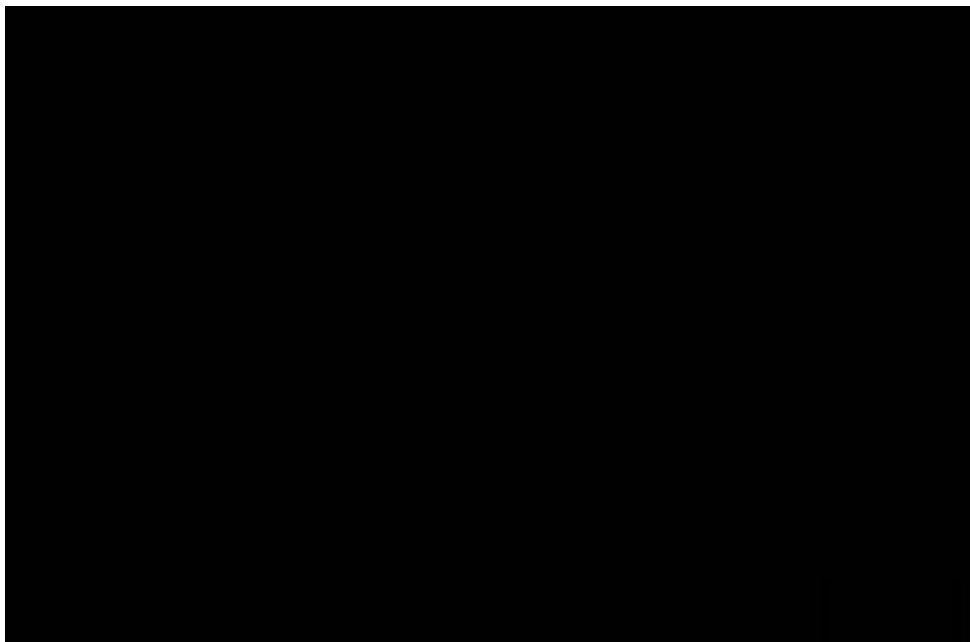
Figur 2. Ekstrapolerede funktioner for MFS for enzalutamid i kombination med ADT



Figur 3. Ekstrapolerede funktioner for MFS for ADT alene



**Figur 4. Ekstrapolerede funktioner for OS for enzalutamid i kombination med ADT**



**Figur 5. Ekstrapolerede funktioner for OS for ADT alene**

Ansøger antager, at behandlingsvarighed for enzalutamid er lig MFS. Tabel 1 viser den gennemsnitlige tid til metastatisk progression i nmCRPC-stadiet, den gennemsnitlige overlevelse i mCRPC-stadiet og den gennemsnitlige behandlingsvarighed af enzalutamid i nmCRPC. Estimerne er baseret på data fra PROSPER-studiet.



**Tabel 1. Tid i behandling samt tid til metastatisk progression og gennemsnitlig overlevelse**

	Enzalutamid i kombination med ADT	ADT
Gennemsnitlige tid til metastatisk progression (år)	■	■
Gennemsnitlig overlevelse (år)	■	■
Gennemsnitlig behandlingsvarighed (år)	■	■

#### **Medicinerådets vurdering af ansøgers modelantagelser**

Ansøger antager, at behandlingsvarigheden for enzalutamid er lig MFS. Fagudvalget vurderer dog, at dette kan risikere at overestimere omkostninger til enzalutamid, idet nogle patienter vil stoppe på enzalutamid inden progression grundet toksicitet. Derfor udarbejder Medicinerådets en følsomhedsanalyse, hvor den gennemsnitlige behandlingsvarighed for enzalutamid ændres til 3 år.

*Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. modelantagelser, men udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsvarigheden for enzalutamid sættes til 3 år.*

#### **4.1.2 Analyseperspektiv**

I overensstemmelse med metoderne har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en tidshorisont på 15 år. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rente på 3,5 % pr. år.

#### **Medicinerådets vurdering af ansøgers analyseperspektiv**

Den beskrevne tidshorisont er valgt, da ansøger argumenterer for, at den gennemsnitlige behandlingstid af både 1. linjebehandling og efterfølgende behandling ligger inden for denne tidshorisont. Det betyder ikke, at patienterne modtager behandling med enzalutamid i hele tidshorisonten, men at analysen opfanger alle direkte og afledte økonomiske forskelle mellem enzalutamid og ADT over en tidshorisont på 15 år.

*Medicinerådet accepterer ansøgers valg vedr. analyseperspektiv.*

## **4.2 Omkostninger**

Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger. Ansøger har derudover inkluderet omkostninger til efterfølgende behandling.

Omkostningerne er cyklusbestemt, hvilket betyder, at omkostningerne påregnes for hver cyklus, patienten befinder sig i stadiet.



#### 4.2.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. *Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren*, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive produkters produktresuméer (SPC'er). Den anbefalede dosis af enzalutamid er 160 mg én gang dagligt. Ansøger antager, at triptorelin og leuprorelin hver udgør 50 % af ADT-behandlingen, og at der hhv. gives 22,5 mg subkutant hver 24. uge og 45 mg subkutant hver 26. uge.

Ansøger har anvendt en relativ dosisintensitet på enzalutamid på [REDACTED] på baggrund af PROSPER-studiet.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger

Medicinrådet har udskiftet AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 2.

**Tabel 2. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (maj 2021)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Enzalutamid	40 mg	112 stk.	[REDACTED]	Amgros
Triptorelin	22,5 mg	1 stk.	[REDACTED]	Amgros
Leuprorelin	45 mg	1 stk.	[REDACTED]	Amgros

Medicinrådet accepterer ansøgers valg vedr. lægemiddelomkostninger.

#### 4.2.2 Hospitalsomkostninger

##### Administrations- og monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet administrations- og monitoreringsomkostninger for enzalutamid i kombination med ADT og ADT alene i form af DRG-takster. Ansøger antager, at alle patienter har et ambulant besøg hver 3. måned. Som enhedsomkostning for et ambulant besøg anvendes 2021-DRG-taksten 11MA98 (MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), svarende til 1.906 DKK.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. administrations- og monitoreringsomkostninger

Fagudvalget vurderer, at der er yderligere monitoreringsomkostninger forbundet med behandling med enzalutamid i kombination med ADT og ADT alene i sygdomsstadiet nmCRPC, end ansøger har inkluderet. Derfor inkluderer Medicinrådet følgende ressourceforbrug i Medicinrådets hovedanalyse:

- Én blodprøvetagning hver 6. måned
- Én levertest hver 3. måned
- Én nyretest hver 3. måned
- Én prostataspecifikt antigen (PSA)-måling hver 3. måned



- 5 % af patienterne modtager én CT-scanning, knoglescanning, MR-scanning, EKG og ultralydsundersøgelse hver 6. måned, se Tabel 3.

Denne ændring vurderes at have lille betydning for analysens resultat, da ovennævnte test er relevante for patienter, der både behandles med enzalutamid i kombination med ADT og ADT alene.

**Tabel 3. Estimer for ressourceforbruget forbundet med monitorering pr. år**

	nmCRPC	Enheds- omkostning [DKK]	Reference
Ambulant besøg, konsultation	2	1.906	2021-DRG-takst: 11MA98
Blodprøve	4	-	Inkluderet i ambulant besøg, konsultation
Leverfunktionstest	4	146	Rigshospitalets Labportal
Nyrefunktionstest	4	28	Rigshospitalets Labportal
PSA-måling	4	91	Rigshospitalets Labportal
MR-scanning	0,1	2.319	2021-DRG-takst: 30PR03
Knoglescanning	0,1	744	2021-DRG-takst: 30PR17
CT-scanning	0,1	1.835	2021-DRG-takst: 30PR07
EKG	0,1	1.906	2021 DRG-takst: 11MA98
Ultralydsundersøgelse	0,1	1.820	2021 DRG-takst: 30PR17

#### Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandlingsstart og begrundet det med, at bivirkninger forekommer oftere ved behandlingsstart. For enzalutamid i kombination med ADT og ADT alene har ansøger benyttet de rapporterede bivirkningsrater for bivirkninger af grad 3-4 fra PROSPER-studiet, og anvendt DRG-2021-takster til at opgøre ressourcerne brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger .

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. bivirkningsomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af bivirkningsomkostninger. Bivirkningsfrekvenser og anvendte takster kan ses i Tabel 4.



**Tabel 4. Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med enzalutamid i kombination med ADT og ADT alene samt enhedsomkostninger for bivirkningerne**

	Enzalutamid i kombination med ADT [%]	ADT [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Hypertension	5,0	2,0	1.906	2021-DRG-takst: 11MA98

#### 4.2.3 Efterfølgende behandling

Ansøger inkluderer omkostninger til efterfølgende behandling, da modellen inkluderer mCRPC-stadiet, hvor efterfølgende behandlinger gives. Ansøger antager, at patienter, som progredierer fra nmCRPC til mCRPC, vil modtage samme ADT-behandling som i nmCRPC-stadiet i kombination med én af nedenstående:

- Abirateron: 1.000 mg oralt i kombination med 10 mg prednisolon dagligt
- Docetaxel: 75 mg/m<sup>2</sup> kropsoverflade intravenøst i kombination med 10 mg prednisolon og 24 mg dexamethason oralt hver 3. uge i 6 cyklusser
- Cabazitaxel: 25 mg/m<sup>2</sup> kropsoverflade intravenøst i kombination med 10 mg prednisolon hver 3. uge i 6 cyklusser. 50 % af patienterne får profylaktisk behandling med 0,48 mg filgrastim hver dag i 5 dage pr. cyklus
- Radium-223: 55 kBq/kg intravenøst hver 4. uge i 6 cyklusser.

For lægemidler doseret efter legemsoverfladearealet (BSA) antager ansøger en gennemsnitlig BSA på 2,00 m<sup>2</sup> [3]. Ansøger har ikke kunnet finde en offentlig tilgængelig pris på radium-223, hvorfor ansøger har inkluderet DRG-taksten: 27MP09 (isotoperapi), der inkluderer lægemiddelomkostningerne for radium-223.

Ansøger antager, at efterfølgende behandling består af tre behandlingslinjer, og at fordelingen er afhængig af, hvilken behandling patienterne modtog i nmCRPC. Ansøger antager desuden, at 80 % af patienterne, der progredierer til mCRPC, får 1. linjebehandling, mens 50 % af patienterne vil modtage 2. linjebehandling, og 33 % af patienterne vil modtage 3. linjebehandling i mCRPC.

Ansøger antager, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed for efterfølgende behandlingslinjer for patienter, der behandles med enzalutamid i kombination med ADT, er kortere end behandlingsvarigheden for ADT alene. Disse estimater er baseret på fagudvalgets vurdering af behandlingsvarigheder for efterfølgende behandling i vurderingen af apalutamid [4].

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration og monitorering af de lægemidler, der gives i efterfølgende behandling. Ansøger antager, at hver administration af intravenøse lægemidler, hvilket gælder docetaxel, cabazitaxel og radium-223, kræver et ambulant besøg med medicingivning ved intravenøs infusion på hospitalet. Ansøger har valgt enhedsomkostningen for et ambulant besøg ved anvendes af 2021 DRG-taksten 11MA98 (MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), svarende til



1.906 DKK. For radium-223 antager ansøger en gennemsnitlig behandlingstid på 3,48 cyklusser (med en cykluslængde på 4 uger) og en gennemsnitlig behandlingstid på hhv. 6 og 7 cyklusser (med en cykluslængde på 3 uger) for docetaxel og cabazitaxel for alle behandlingslinjer i efterfølgende behandling. Ansøger inkluderer ligeledes monitoreringsomkostninger for patienter, der behandles med abirateron og enzalutamid, og de progredierede patienter, som ikke modtager efterfølgende behandling. Ansøger antager, at patienterne har et ambulant besøg hver 3. måned. Som enhedsomkostning for et ambulant besøg anvendes 2021-DRG-taksten 11MA98 (MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), svarende til 1.906 DKK.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. efterfølgende behandling

Medicinrådet har udskriftet AIP for lægemiddelpriser til efterfølgende behandling med SAIP, se Tabel 5. Medicinrådet inkluderer lægemiddelprisen på radium-223 og udskifter ansøgers anvendte DRG-takst for radium-223 med DRG-taksten 11MA98.

**Tabel 5. Anvendte lægemiddelpriser for efterfølgende behandling, SAIP (maj 2021)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Docetaxel	160 mg/8 ml	8 ml	██████	Amgros
Cabazitaxel	60 mg/1,5 ml	1,5 ml	██████	Amgros
Radium-223	1.000 mg	6 ml	██████	Amgros
Abirateron	500 mg	56 stk.	██████	Amgros
Prednisolon	5 mg	300 stk.	██████	Amgros
Dexamethason	4 mg	100 stk.	██████	Amgros
Filgrastim	0,5 ml	2,5 ml	██████	Amgros

Fagudvalget har siden vurderingen af apalutamid til samme indikation lavet en mindre ændring i antagelse om fordeling af behandlinger for patienter, der progredierer på apalutamid, hvilket ligeledes vil gælde patienter, der progredierer på enzalutamid i kombination med ADT: Fagudvalget vurderer, at ud af de patienter, der progredierer på enzalutamid i kombination med ADT, vil 90 % modtage radium-223 og 10 % modtage abirateron i 3. linjebehandling i mCRPC. Denne ændring vurderes at have lille betydning for analysens resultat. Fordelingen af efterfølgende behandling og behandlingstid for efterfølgende behandlingslinjer kan ses i hhv. Tabel 6 og Tabel 7.





**Table 6. Medicinrådets estimat af fordelingen af efterfølgende behandling**

Behandling i mCRPC	Enzalutamid i kombination med ADT			ADT		
	1. linje	2. linje	3. linje	1. linje	2. linje	3. linje
Enzalutamid	0 %	0 %	0 %	80 %	0 %	0 %
Docetaxel	100 %	0 %	0 %	20 %	100 %	0 %
Cabazitaxel	0 %	95 %	0 %	0 %	0 %	90 %
Radium-223	0 %	5 %	90 %	0 %	0 %	5 %
Abirateron	0 %	0 %	10 %	0 %	0 %	5 %

**Table 7. Fagudvalgets estimat af behandlingstider for efterfølgende behandlingslinjer**

Behandlingslinje	Behandlingstider for enzalutamid i kombination med ADT	Behandlingstider for ADT
1. linjebehandling	10 måneder	15 måneder
2. linjebehandling	8 måneder	10 måneder
3. linjebehandling	4 måneder	8 måneder

Idet ansøgers model er en Markov-model, anvendes transitionssandsynligheder til at estimere skift mellem behandlingslinjer i efterfølgende behandling. Ansøgers model er bygget op, så den gennemsnitlige patient ikke behandles i hele den estimerede behandlingstid for 1. linjebehandling og 2. linjebehandling, men behandles noget længere end fagudvalgets estimerede behandlingstid for 3. linjebehandling. Dette medfører, at den gennemsnitlige behandlingstid for efterfølgende behandling for patienter, der modtager enzalutamid i kombination med ADT, underestimeres med 5 måneder, mens den gennemsnitlige behandlingstid for patienter, der modtager ADT alene, overestimeres med ca. 7 måneder. Medicinrådet vælger derfor at inkludere efterfølgende behandling i form af en engangsomkostning, som tildeles patienterne, når de progredierer til mCRPC i Medicinrådets hovedanalyse. Dog vurderer Medicinrådet også, at der er stor usikkerhed forbundet med efterfølgende behandling, idet anvendte behandlingstider bygger på medianer i stedet for gennemsnit. Medicinrådet vælger derfor at udarbejde en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandling ekskluderes.

*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. efterfølgende behandling, men ændrer fordelingen i 3. linjebehandling til 90 % radium-223 og 10 % abirateron for patienter, der progredierer på enzalutamid i kombination med ADT. Derudover vælger Medicinrådet at inkludere efterfølgende behandling i form af en engangsomkostning og udarbejde en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandling ekskluderes.*



#### 4.2.4 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger antager, at administration af subkutane injektioner varer 1 time, og at intravenøs infusion varer 2 timer. Ansøger antager derudover, at et ambulansbesøg i forbindelse med monitorering varer 1 time.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 3,44 DKK/km samt en antagelse om, at patienterne har 14 km til hospitalet.

##### Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger

Medicinerådet ændrer transportomkostninger til 3,52 DKK/km, jf. *Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger*.

Fagudvalget vurderer, at subkutan injektion med ADT kun varer 30 minutter, hvorimod intravenøs infusion varer 1,5 time. Fagudvalgets estimerede patienttid og transport kan ses i Tabel 8.

Tabel 8. Estimat af effektiv patienttid og transport pr. år

	Patienttid [timer]	Transport [antal gange]
<b>Monitorering</b>		
nmCRPC	2	2
<b>Administration</b>		
ADT	1	2
Docetaxel	12	8
Cabazitaxel	10,5	7
Radium-223	5,25	3,5
Abirateron	4	4
Enzalutamid	4	4

*Medicinerådet ændrer varigheden af subkutan injektion til 30 minutter, omkostningen ved transport til 3,52 DKK/km og intravenøs infusion til 1,5 time i egen hovedanalyse.*

### 4.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen og de afledte økonomiske konsekvenser af at justere de usikre analyseparametre.



Ansøger har udarbejdet en lang række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Ligeledes har ansøger inkluderet en række scenarieanalyser, hvor alle ekstrapoleringerne for MFS og OS er varieret med anvendelse af forskellige parametriske funktioner.

Følgende følsomhedsanalyser er udført:

**Tabel 9. Følsomhedsanalyser og beskrivelse**

Følsomhedsanalyse	Beskrivelse
Ekstrapolering af MFS	Variation inden for spline-modellens konfidensinterval
Ekstrapolering af OS	Variation inden for spline-modellens konfidensinterval
Lægemiddelpris på enzalutamid	Lægemiddelprisen på enzalutamid varieres med $\pm 20\%$
Relativ dosisintensitet	Antager en relativ dosisintensitet på enzalutamid på $100\%$
Gennemsnitsalder for patientpopulationen	Gennemsnitsalder ændres til hhv. 58 år og 89 år
Tidshorisont	Tidshorisonten ændres til hhv. 10 år og 15 år
Hospitalsomkostninger for ADT alene	Hospitalsomkostningerne for ADT alene varieres med $\pm 20\%$
Administrationsomkostninger for cabazitaxel	Administrationsomkostninger for cabazitaxel varieres med $\pm 20\%$
Hospitalsomkostninger for enzalutamid i kombination med ADT	Hospitalsomkostningerne for enzalutamid i kombination med ADT varieres med $\pm 20\%$
Administrationsomkostninger for abiraton	Administrationsomkostninger for abiraton varieres med $\pm 20\%$
Hospitalsomkostninger for radium-223	Hospitalsomkostningerne for radium-223 varieres med $\pm 20\%$
Patientomkostninger for ADT alene	Patientomkostninger for ADT alene varieres med $\pm 20\%$
Andel patienter, der behandles i 1. linje efterfølgende behandling – $100\%$	$100\%$ af patienterne i PD1 behandles fremfor $80\%$
Andel patienter, der behandles i 2. linje efterfølgende behandling – $80\%$	$80\%$ af patienterne i PD2 behandles fremfor $50\%$
Andel patienter, der behandles i 3. linje efterfølgende behandling – $50\%$	$50\%$ af patienterne i PD3 behandles fremfor $33\%$



Følsomhedsanalyse	Beskrivelse
Gennemsnitlig behandlingsvarighed i 1. linje efterfølgende behandling	Den mediane tid i PFS fra PREVAIL-studiet, måneder anvendes som den forventede behandlingsvarighed for PD1-gruppen
Ekskludering af docetaxel i 1. linje efterfølgende behandling for ADT-armen	Docetaxel bliver ikke anvendt i PD1 for ADT-armen

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers valg af følsomhedsanalyser

Medicinrådet vælger ikke at præsentere ansøgers følsomhedsanalyser, da Medicinrådet ønsker at præsentere resultaterne ved ændring af værdien af specifikke parametre i stedet for resultatet af en procentvis reduktion/øgning af bestemte omkostninger. Ligeledes vælger Medicinrådet ikke at præsentere følsomhedsanalyserne vedr. efterfølgende behandling, da disse ikke være klinisk plausible i dansk klinisk praksis. Det skal dog nævnes, at det eneste parameter, der har størst indflydelse på resultaterne, er den pris, enzalutamid indkøbes til. Derfor vælger Medicinrådet at præsentere ansøgers følsomhedsanalyse, hvor dosisintensiteten for enzalutamid øges til 100 %. Derudover udarbejder Medicinrådet følsomhedsanalyser, hvor behandlingsvarigheden for enzalutamid sættes til 3 år. Yderligere vælger Medicinrådet at udarbejde en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandling ekskluderes.

**Tabel 10. Medicinrådets følsomhedsanalyser og beskrivelse**

Følsomhedsanalyse	Beskrivelse
Relativ dosisintensitet – 100 %	Den relative dosisintensitet ændres til 100 %
Behandlingsvarighed – 3 år	Behandlingsvarigheden ændres til 3 år
Ekskludering af efterfølgende behandling	Efterfølgende behandling ekskluderes

*Medicinrådet vælger at præsentere én af ansøgers følsomhedsanalyser vedr. relativ dosisintensitet og yderligere følsomhedsanalyser udarbejdet af Medicinrådet vedr. behandlingsvarighed på 3 år samt ekskludering af efterfølgende behandling.*

## 4.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 11 opsummeres basisantagelserne i henholdsvis ansøgers og Medicinrådets hovedanalyse.



**Table 11. Basisantagelser for ansøgers og Medicinrådets hovedanalyse**

Basisantagelser	Ansøger	Medicinrådet
Tidshorisont	15 år	15 år
Diskonteringsrente	3,5 %	3,5 %
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Efterfølgende behandling Patientomkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Efterfølgende behandling Patientomkostninger
Behandlingslinje	1. linjebehandling	1. linjebehandling
Parametriske funktioner for MFS		
Enzalutamid:	Spline-model (k = 2, hazard)	Spline-model (k = 2, hazard)
ADT:	Spline-model (k = 2, hazard)	Spline-model (k = 2, hazard)
Parametriske funktioner for OS		
Enzalutamid:	Weibull	Weibull
ADT:	Weibull	Weibull
Inkludering af spild	Ja	Ja
Behandlingsvarighed i nmCRPC-stadiet		
Enzalutamid:	■ år	■ år
ADT:	■ år	■ år
Behandlingslængder af efterfølgende behandling		
Enzalutamid:	1. linje = 10 måneder 2. linje = 8 måneder 3. linje = 4 måneder	1. linje = 10 måneder 2. linje = 8 måneder 3. linje = 4 måneder
ADT:	1. linje = 15 måneder 2. linje = 10 måneder 3. linje = 8 måneder	1. linje = 15 måneder 2. linje = 10 måneder 3. linje = 8 måneder



## 5. Resultater

### 5.1 Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse med undtagelse af de ændringer, der fremgår af Tabel 11.

Den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK i Medicinrådets hovedanalyse. Størstedelen af omkostningerne forekommer dog de første år af behandlingsforløbet.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 828.000 DKK.

Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 12.

**Tabel 12. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med ADT alene, DKK, diskonterede tal**

	Enzalutamid i kombination med ADT	ADT	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 5.1.1 Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i Medicinrådets hovedanalyse for meromkostninger har Medicinrådet udført en følsomhedsanalyse på parametrene listet i Tabel 13.

**Tabel 13. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Resultatet af hovedanalysen	[REDACTED]
Relativ dosisintensitet – 100 %	[REDACTED]
Behandlingsvarighed – 3 år	[REDACTED]
Ekskludering af efterfølgende behandling	[REDACTED]



## 6. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at enzalutamid i kombination med ADT vil blive anbefalet som mulig standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Enzalutamid i kombination med ADT bliver anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- Enzalutamid i kombination med ADT bliver ikke anbefalet som mulig standardbehandling.

Budgetkonsekvenserne udgør forskellen mellem de samlede omkostninger i de to scenarier.

### 6.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 100 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med enzalutamid i kombination med ADT, jf. Medicinrådets protokol.

Ansøger antager, at enzalutamid i kombination med ADT ved en anbefaling vil have et markedsoptag på 90 % i år 1 stigende til 100 % fra år 2.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet accepterer ansøgers estimat af patientantal og markedsoptag, se Tabel 14.

**Tabel 14. Estimat af antal nye patienter pr. år**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Enzalutamid i kombination med ADT	90	100	100	100	100
ADT	10	0	0	0	0
<b>Anbefales ikke</b>					
Enzalutamid i kombination med ADT	0	0	0	0	0
ADT	100	100	100	100	100

*Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. budgetkonsekvensanalyse.*



## 6.2 Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af enzalutamid i kombination med ADT vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 15.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 80,5 mio. DKK i år 5.

**Tabel 15. Medicinrådets 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]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 7. Diskussion

Behandling med enzalutamid i kombination med ADT er forbundet med inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med behandling med ADT alene. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for enzalutamid.

Analysens resultat er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for enzalutamid, og derfor har behandlingsvarigheden for enzalutamid betydning for analysens resultat. Fagudvalget vurderer, at der er risiko for, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed med enzalutamid er overestimeret i ansøgers hovedanalyse, idet behandlingsvarigheden antages at være lig til tid progression. Hvis behandlingsvarigheden sættes til 3 år, falder de inkrementelle omkostninger med [REDACTED] DKK pr. patient.

Efterfølgende behandling har en vis betydning for analysens resultat. Dette hænger sammen med, at de efterfølgende behandlingslinjer, som patienterne tilbydes, når de progredierer på ADT alene, i gennemsnit er dyrere behandlinger end enzalutamid i kombination med ADT. Samtidig har tiden i mCRPC også en betydning, idet patienter, der behandles med ADT alene, har ca. 10 måneder ekstra i mCRPC, hvor patienterne modtager behandling. Hvis efterfølgende behandling ekskluderes, stiger de inkrementelle omkostninger med ca. [REDACTED] DKK pr. patient.





## 8. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark - Cancerregisteret 2017 [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-ograpporter/sygdomme/cancerregisteret>.
2. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2020.
3. RADS. (2016) Tillæg til Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastaserende kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC.
4. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. apalutamid, version 1.0.



## 9. Bilag

### 9.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient [REDACTED] DKK over en tidshorizont på 15 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 16.

**Tabel 16. Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, diskonterede tal**

	Enzalutamid i kombination med ADT	ADT	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 9.2 Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som er inkluderet i omkostningsanalysen, dog uden patientomkostninger.

Med ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af enzalutamid i kombination med ADT vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 17.

**Tabel 17. Ansøgers hovedanalyse for 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]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## Forhandlingsnotat

---

Dato for behandling i Medicinrådet	26.05.2021
Leverandør	Astellas
Lægemiddel	Enzalutamid (Xtandi)
Ansøgt indikation	Enzalutamid er indiceret til behandling af voksne mænd med ikke-metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC), som har høj risiko for at udvikle metastatisk sygdom.

## Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende pris på enzalutamid i et udbud:

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	Forhandlet SAIP (DKK)	Rabatprocent ift. AIP
Enzalutamid	40 mg	112 stk.	21.535		

Enzalutamid er en del af det udbud, som indeholder lægemidlerne til behandling af metastaserende kastrationsresistent prostatacancer (enzalutamid og abirateron).

[Redacted]

[Redacted]

## Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi har opnået den bedst mulige pris. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

- Leverandøren lægger vægt på at lægemidlet har fået en moderat klinisk merværdi.
- Der er kommet flere lægemidler til behandling af ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatacancer. Apalutamid blev godkendt af Medicinrådet i januar 2021 og darolutamid i marts 2021.

## Konklusion

Det er Amgros vurdering, at prisen er på et acceptabelt niveau.

## Relation til markedet

I nedenstående tabel ses den årlige lægemiddelpris for de tre lægemidler, der er godkendt i EMA til patienter med ikke-metastatisk kastrationsresistent prostatacancer.

Lægemiddel	Beslutning	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	Pakninger 1 år	SAIP (DKK)	1 års behandling (DKK)
Enzalutamid	Maj 2021	160 mg	112 stk.	13,04		
Apalutamid	Anbefales januar 2021	240 mg	112 stk.	13,04		
Darolutamid	Anbefalet Marts 2021	1200 mg	112 stk.	13,04		

Status fra andre lande



Mange tak for de fremsendte dokumenter omhandlende Medicinrådets vurdering vedrørende enzalutamid og Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering.

Astellas Pharma kan hermed oplyse, at vi ikke har nogen kommentarer til de to fremsendte dokumenter, og at den anførte fortrolighedsmarkering er udført korrekt.

Afslutningsvis vil vi gerne benytte lejligheden til at takke for en god proces og et fleksibelt samarbejde.

Med venlig hilsen

**Mette Lange**

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



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om vurderingsrapporten

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

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

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

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	28. april 2021
Dokumentnummer	112602
Versionsnummer	1.0





# Indholdsfortegnelse

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

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

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



# 1. Medicinrådets konklusion

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

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



---

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

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

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

---

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

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



## 2. Begreber og forkortelser

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



## 3. Introduktion

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

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

Det kliniske spørgsmål er:

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

### 3.1 Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft

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

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

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



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

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

## 3.2 Enzalutamid

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

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

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

## 3.3 Nuværende behandling

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

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



## 4. Metode

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

## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

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

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

**Tabel 1. Oversigt over publikationer**

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



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

#### Studiekarakteristika

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

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

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

#### Baselinekarakteristika

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



**Tabel 2. Baselinekarakteristika**

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

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

### 5.1.2 Databehandling og analyse

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



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

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

Effektanalyser er udført på data fra intention-to-treat (ITT)-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst én behandlingsdosis (930 patienter behandlet med enzalutamid og 465 behandlet med placebo).

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

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

### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

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



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

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



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

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



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

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

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

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

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

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

### **Bivirkninger/uønskede hændelser**

#### **Grad 5 bivirkninger**

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

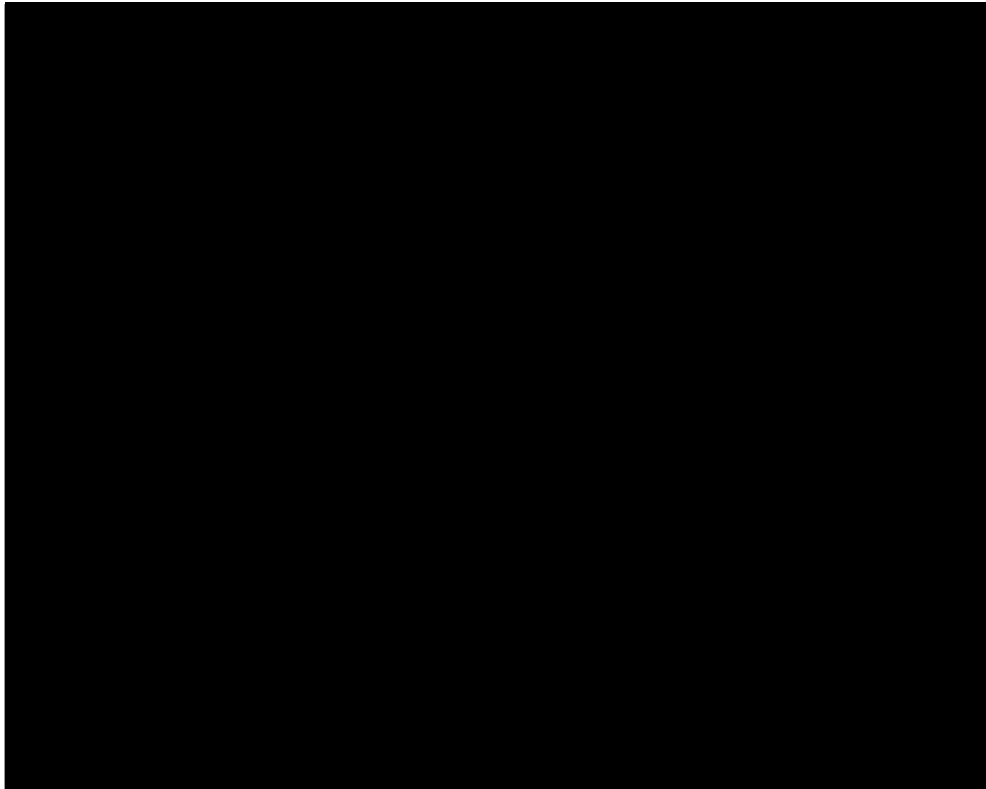
Ved den endelige analyse var i alt 51 (5,5 %) patienter døde som følge af uønskede hændelser i gruppen behandlet med enzalutamid, og 3 patienter (0,6 %) døde i gruppen behandlet med placebo. Hovedparten af dødsfaldene (38 patienter behandlet med enzalutamid og 2 patienter behandlet med placebo) fandt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



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

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

[redacted] Den absolutte effektforskel er [redacted]



Den absolutte forskel er vist i figur 1 ovenfor.

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

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

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



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

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

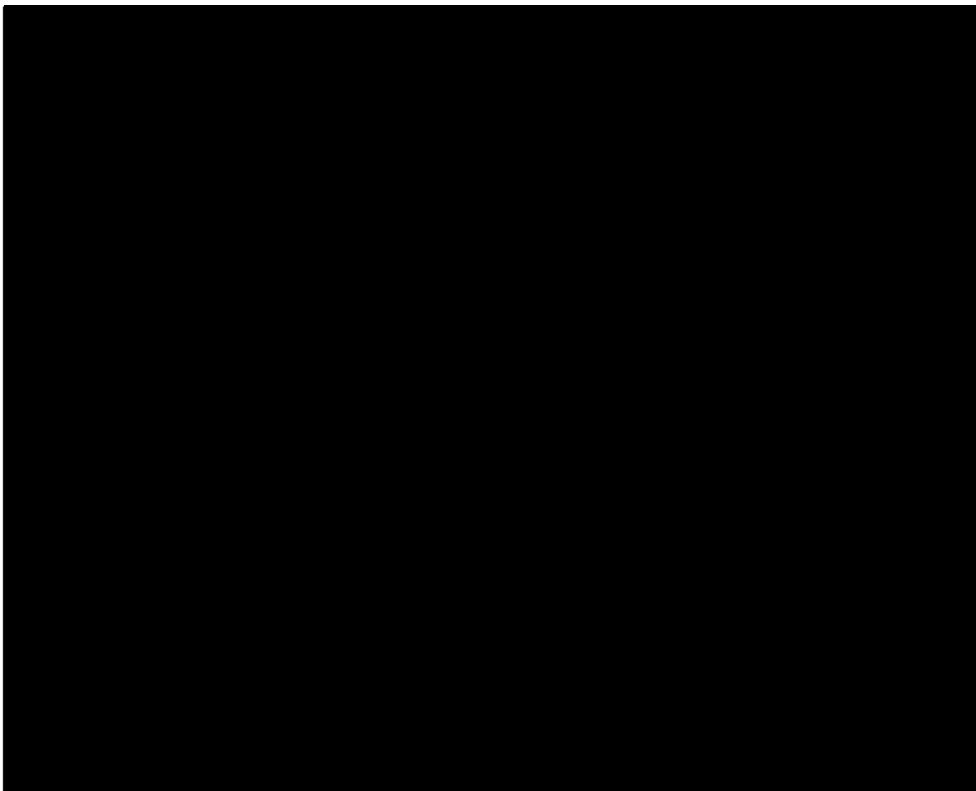
Fagudvalget vurderer, at enzalutamid aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. grad 5-bivirkninger. Der er opnået ingen dokumenteret merværdi for den absolutte effektforskel. Det understøttes af de få observerede hændelser i begge grupper, som indikerer, at der ikke er forskel på de to behandlinger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

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

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

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

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





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

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

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

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

#### *Kvalitativ gennemgang af bivirkninger*

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

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

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

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

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

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

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

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





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

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

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

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

#### **Skeletrelaterede hændelser**

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

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

#### **Livskvalitet målt ved FACT-P**

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

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



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

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

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

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

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

#### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

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

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

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

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



behandling til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft.

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

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

## 6. Andre overvejelser

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

## 7. Relation til behandlingsvejledning

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



## 8. Referencer

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



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Joen Svejstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Edo Koco <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Jimmi Søndergaard <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Michael Borre <i>Lærestolsprofessor og overlæge</i>	Region Midtjylland
Simon Buus <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Mads Hvid Aaberg Poulsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Redas 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  
*Farmaceut*

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Jesper Hallas  
*Professor, overlæge*

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Marie Thue Pank  
*Afdelingslæge*

Dansk Urologisk Selskab

---

### **Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

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



# 10. Versionslog

## Versionslog

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



# 11. Bilag

## Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

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

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

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





## Bilag 2: GRADE

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

Tabel 6. GRADE-evidensprofil for klinisk spørgsmål 1

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



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



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

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

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

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

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



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

Tabel 7. Baselinekarakteristika for enzalutamid, darolutamid og apalutamid

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



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

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

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



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

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

# Application for the assessment of Xtandi® for non-metastatic castrate-resistant prostate cancer

Revision 1

## Contents

<b>1.</b>	<b>Basic information</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Abbreviations</b> .....	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>Summary</b> .....	<b>5</b>
<b>4.</b>	<b>Literature search</b> .....	<b>6</b>
4.1	Relevant studies .....	6
4.2	Main characteristics of included studies .....	6
<b>5.</b>	<b>Clinical questions</b> .....	<b>6</b>
5.1	What is the added clinical value of enzalutamide in combination with ADT compared to ADT alone in patients with high-risk non-metastatic castration resistant prostate cancer? .....	6
5.1.1	Presentation of relevant studies .....	7
5.1.2	Results per study .....	9
5.1.3	Comparative analyses .....	9
<b>6.</b>	<b>References</b> .....	<b>18</b>
<b>7.</b>	<b>Appendices</b> .....	<b>19</b>
7.1	Literature search .....	19
7.2	Main characteristics of included studies .....	19
7.3	Results per study .....	24
7.4	Results per PICO (clinical question).....	28

## 1. Basic information

Kontaktoplysninger	
<b>Navn</b>	<b>Johanna Svensson</b>
Titel	HEOR Manager
Ansvarsområde	Health Economics and Market Access
Telefonnummer	+45 3135 5159
E-mail	<a href="mailto:Johanna.svensson@astellas.com">Johanna.svensson@astellas.com</a>
<b>Navn</b>	<b>Kerstin Magnusson</b>
Titel	Medical Advisor Oncology
Ansvarsområde	Medical
Telefonnummer	+45 2272 0285
E-mail	<a href="mailto:Kerstin.magnusson@astellas.com">Kerstin.magnusson@astellas.com</a>

Overview of the pharmaceutical	
<b>Proprietary name</b>	Xtandi
<b>Generic name</b>	Enzalutamide
<b>Marketing authorization holder in Denmark</b>	Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Holland
<b>ATC code</b>	L02BB04
<b>Pharmacotherapeutic group</b>	Hormone antagonists and related agents, anti-androgens
<b>Active substance(s)</b>	Enzalutamide
<b>Pharmaceutical form(s)</b>	Film-coated tablets



**Overview of the pharmaceutical**

<b>Mechanism of action</b>	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.
<b>Dosage regimen</b>	The recommended dose is 160 mg enzalutamide (four 40 mg tablets) 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.
<b>Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)</b>	Treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer
<b>Other approved therapeutic indications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Treatment of adult men with metastatic CRPC whose disease has progressed on or after docetaxel therapy.</li> </ul>
<b>Will dispensing be restricted to hospitals?</b>	Yes
<b>Combination therapy and/or co-medication</b>	Not applicable
<b>Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations</b>	Each carton contains 112 tablets in blister packs. Each tablet contains 40 mg of enzalutamide.
<b>Orphan drug designation</b>	Not applicable

## 2. Abbreviations

AMI	Acute myocardial infarction
ADR	Adverse Drug Reactions
AE	Adverse events
ADT	Androgen deprivation therapy
ARD	Absolute Risk Difference
ASCO	American Society of Clinical Oncology
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 reassessment of added clinical value of enzalutamide (Xtandi®) for treatment of adult men with high-risk non-metastatic castrate-resistant prostate cancer (nmCRPC). Since the first assessment, new data regarding the final analysis of overall survival has been published together with updated safety data.

**Method:** Data for the assessment in this document was sourced from PROSPER – a phase 3 randomized double-blind clinical trial that evaluates the efficacy and safety of enzalutamide in the nmCRPC indication. The primary publication of PROSPER and the following publication of the final overall survival (OS) analysis were 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 440 MFS events were observed (June 2017 data-cut). Among men with high-risk nmCRPC, MFS was significantly longer with enzalutamide treatment than with placebo. The median metastasis-free survival was 36.6 months in the enzalutamide group versus 14.7 months in the placebo group (hazard ratio (HR) for metastasis or death: 0.29, 95% confidence interval (CI): 0.24; 0.35 [P<0.001]). Analysis of overall survival (OS) was performed using the October 2019 data-cut. The final OS results are based on the analysis of 466 deaths. Median overall survival was 67.0 months (95% CI: 64.0; Not reached) in the enzalutamide group and 56.3 months (95% CI: 54.4; 63.0) in the placebo group (HR: 0.73, 95% CI: 0.61; 0.89 [P = 0.001]).

Safety outcomes was sourced from the October 2019 data-cut (date of final OS analysis). Safety was observed for 2613 patient years in the enzalutamide group and 634 patient years in the placebo group. Grade 3-4 adverse events were reported at a higher rate among patients in the enzalutamide group than among those in the placebo group [REDACTED] however, cumulative incidence plots showed the same onset of adverse events in both groups and similar to the cumulative incidence plot in patients starting enzalutamide on open-label enzalutamide after placebo [REDACTED] adverse drug reactions with fatal outcome were observed in the enzalutamide treatment group [REDACTED], resulting in an estimated risk difference using *Haldane correction* of [REDACTED] percentage points (95% CI [REDACTED]). 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 prolonging overall survival, delaying the development of metastases and by prolonging the time to quality of life deterioration.

## 4. Literature search

The Medicine Council protocol for reassessing the added clinical value of enzalutamide nmCRPC stipulates that the clinical evidence should be sourced from the PROSPER trial. Hence, further systematic literature search was not requested.

### 4.1 Relevant studies

**Table 1 Relevant studies included in the assessment.**

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. <b>Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al.</b> The New England journal of medicine. 2018;378(26):2465-74 and supplementary appendix	PROSPER	NCT02003924	Oct 2013 - Dec 2023
Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. <b>Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al.</b> N Engl J Med. 2020;382(23):2197-206.			
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. <b>Tombal B, Saad F, Penson D, Hussain M, Sternberg CN, Morlock R, et al.</b> Lancet Oncol. 2019 ( <a href="http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30898-2">http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30898-2</a> )			

### 4.2 Main characteristics of included studies

PROSPER is presented in section 5.1.1. Tabulation of main study characteristics is provided in table A2.

## 5. Clinical questions

### 5.1 What is the added clinical value of enzalutamide in combination with ADT compared to ADT alone in patients with high-risk non-metastatic castration resistant prostate cancer?

This section addresses the Medicine Council scientific question.

*“Hvilken værdi har enzalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med ADT alene til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft?” [1]*

### 5.1.1 Presentation of relevant studies

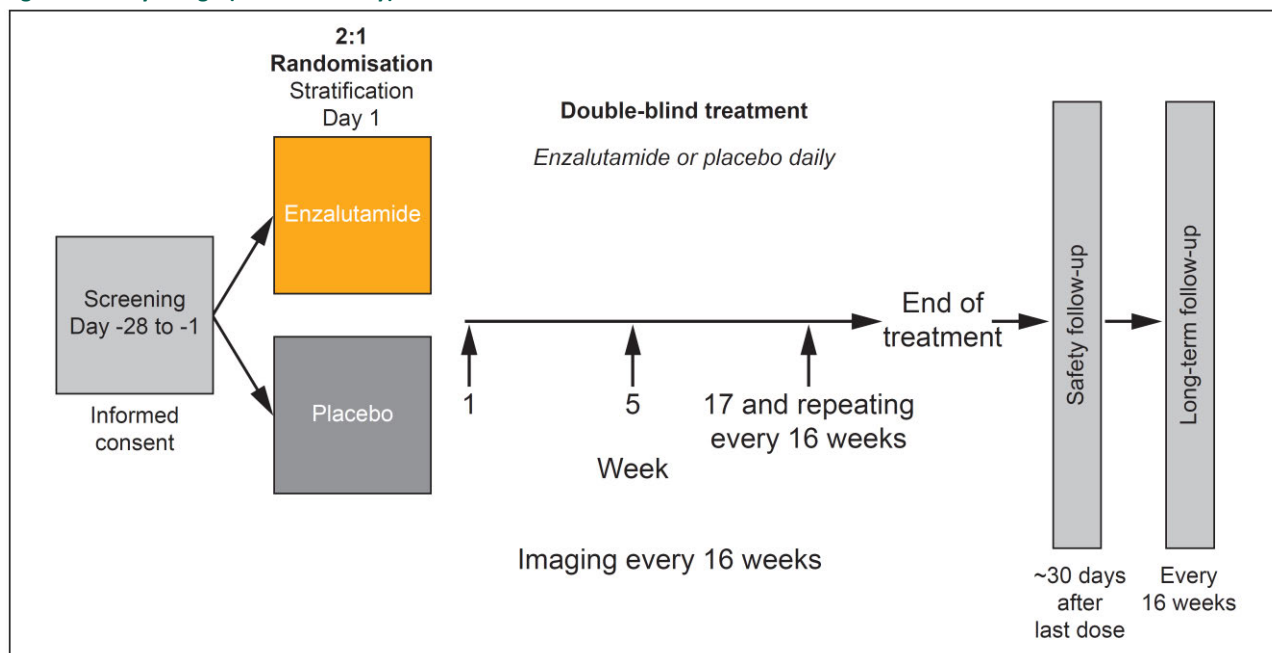
This report is based on a single clinical study (PROSPER)[2]. PROSPER is a global Phase 3, randomized, double blind, placebo-controlled study evaluating enzalutamide in patients with high-risk nmCRPC. Radiographic assessments were performed approximately every 16 weeks, until confirmation of disease progression or death (or patient discontinuation for other reasons). The study was event driven. The trial included 1441 patients in order to detect at least 440 primary end-point events (MFS). This change provided the trial with 90% power to detect a target hazard ratio of 0.72. The primary analysis of MFS was conducted based on June 2017 data-cut. Final analysis of OS was carried out using the October 2019 data-set after 682 deaths had 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 2. The study design is illustrated below in Figure 1.

**Table 2 Phase 3 study of enzalutamide in nmCRPC**

Study	Phase	Design	Population	Intervention (n=933)	Comparison (n=468)
<b>PROSPER (MDV3100-14)</b>	3	Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study	Male patients with high-risk (baseline PSA levels $\geq 2$ ng/mL and a PSADT $\leq 10$ 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

**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  $\leq 10$  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).

### 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. A tabulation of results is presented in table A3.

## 5.1.3 Comparative analyses

A tabulation of comparative results is presented in table A4.

### 5.1.3.1 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, but patients would be prospectively followed up for survival. According to the PROSPER protocol 590 deaths were required to provide 85% power to detect a hazard ratio of 0.77 at a two-sided significance level of 0.05. Overall survival was assessed with the use of a group sequential testing procedure based on an O'Brien–Fleming–type alpha-spending function with three preplanned interim analyses[3]. If an interim analysis of overall survival crossed the significance boundary, it would be reported as the final analysis and no subsequent analyses would be performed. At the third preplanned interim analysis (October 2019 data-cut), the significance criteria was met.[3]

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. Results below are based on the final OS analysis (October, 2019 data-cut) where 466 events had occurred[3]			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval [p-value]
HR*[3]	Enzalutamide	933	0.73	95% CI: 0.61; 0.89 [0.001]
	Placebo	468		
3-year survival (% patients)[3]	Enzalutamide	933 (608)†	80%	95% CI: 77%; 83%
	Placebo	468 (274)†	73%	95% CI: 69%; 77%
	<b>Difference‡</b>			<b>7 p.p.</b>
Median survival (months)[3]	Enzalutamide	933	67.0	95% CI: 64.0;NR
	Placebo	468	56.3	95% CI: 54.4;63.0
	<b>Difference‡</b>			<b>10.7</b>

† Number of patients at risk at 36 months 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

### 5.1.3.2 Adverse events (AE)

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[4].

Finally, it should be noted that a recent independent evaluation by Drago et al. assessed whether meaningful differences in the AE profiles of three drugs licensed for treatment of nmCRPC could be detected based on published literature. [5] The authors concluded that heterogeneity in AE reporting, variation in AE risks in the placebo arms, and statistical and methodological challenges across clinical trials precluded rigorous comparisons and that no substantiated, quantitative conclusion about relative toxicity could be drawn based on published data. [5]



### Fatal adverse drug reactions

The incidence of fatal adverse drug reactions is tabulated below.

Fatal adverse drug reactions				
<b>Definition</b>	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 a 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.			
<b>Methods</b>	Safety was assessed in all subjects who received at least 1 dose or partial dose of a study medication (safety population). The incidences below are based on unpublished tabulations of grade 5 side-effects in the October 2019 data-cut, however, the same number can be inferred from table 4 in Sternberg et al. (2019). [3] The risk ratio and absolute risk difference (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.			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval
RR* [3]	Enzalutamide	930	█	██████████
	Placebo	465	█	██████████
Incidence [Number (%)]* [3]	Enzalutamide	930	██████████	██████████
	Placebo	465	██████████	██████████
	<b>Difference</b>		██████████	██████████

\* 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 and ARD were estimated using Haldane's correction in light of zero observations in the comparator arm ‡ The *Clopper-Pearson exact method* was used to estimate the 95% confidence interval for incidence rate in the enzalutamide arm.

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

A total of 51 treatment emergent adverse events leading to death were recorded in the enzalutamide arm at the October 2019 data-cut compared to 3 in the placebo arm. [3] Adjusted for treatment duration (2613.41 patient years (PY) in the enzalutamide arm and 634.45 PY in the placebo arm) [3] this amounts to 1.95 events/ 100 PY in the enzalutamide arm compared to 0.47 events/ 100 PY in the placebo arm. In comparison the rate across previous enzalutamide phase 3 clinical trials (PREVAIL and Asian PREVAIL in chemo-naïve mCRPC and AFFIRM in chemo-exposed mCRPC) were 3.08 events / 100 PY in the enzalutamide arms compared to 4.53 events /100 PY in placebo arms (calculated from Enzalutamide Variation Assessment Report tables 25 and 40), indicating that the rate of grade 5 TEAE is lower in nmCRPC compared to the rate observed in advanced disease.

At the primary analysis of PROSPER safety, 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 ██████████). The proportion of patients with ADR leading to death was higher in the enzalutamide group of PROSPER than in the placebo group ██████████ an estimated difference of ██████████ percentage points (using Haldane's correction). The 95%CI for the difference ██████████ percentages points calculated using Haldane's correction) lies entirely below the minimal clinical important difference defined in the protocol.

(unpublished listing of Study-Drug Related, Grade 5 TEAEs from October 2019 data-cut).

### Grade 3-4 adverse events

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

Adverse events of grade 3-4				
<b>Definition</b>	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.			
<b>Methods</b>	Safety was assessed in all subjects who received at least 1 dose or partial dose of a study medication (safety population). Incidence numbers below are based on unpublished tabulations from the October 2019 data-cut (final OS analysis). 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 (unpublished)*	Enzalutamide	930		
	Placebo	465		
Incidence [Number (%)](unpublished)*	Enzalutamide	930		
	Placebo	465	125 (26.9%)	
	<b>Difference</b>			

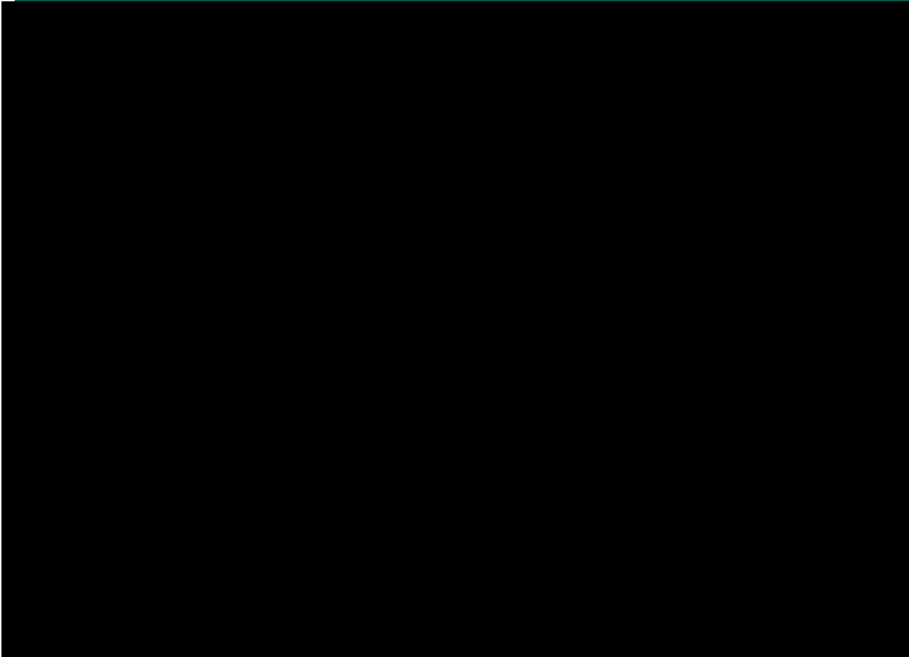
\* These statistics have not been estimated as part of the statistical analysis plan for the study and have not been published but were performed solely for the purpose of this submission.

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 [redacted] percentage points [redacted] higher in the enzalutamide arm compared to placebo [redacted].

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 enzalutamide clinical trials and with a safety profile at the final analysis comparable to the primary analysis[2, 3]. Furthermore, side-effects were observed for a median of 33.9 months in the enzalutamide arm compared to a median of 14.2 months in the placebo arm[3]. After adjustment for exposure, the rates of adverse events per 100 patient-years were similar in the two groups [3]. Sternberg et al (2020, Supplementary appendix) presented additional analyses on the cumulative grade 3-4 incidence showing a similar onset of events in the patients randomized to enzalutamide and placebo and in patients crossing over to open label enzalutamide after reaching the primary endpoint in the placebo group (Figure 2).

Figure 2 Cumulative Incidence of Grade 3-4 Adverse Events



Contents of Figure 2 (copied from Sternberg et al (2020, Supplementary appendix) [3] were redacted for copyright reasons

Finally, it should be noted 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 based on the summary of product characteristics (SmPC). The following description is based on the March 2020 update of the SmPC.

The most common adverse reactions are asthenia/fatigue, hot flush, fractures, and hypertension. Other important adverse reactions include fall, cognitive disorder, and neutropenia.

Rare cases of seizure, posterior reversible encephalopathy syndrome have been reported in enzalutamide-treated patients.

**Ischemic Heart Disease.** In randomized placebo-controlled clinical studies, ischemic heart disease occurred in 2.5% of patients treated with enzalutamide plus ADT compared to 1.3 % patients treated with placebo plus ADT.

Further details are available in the CHMP Variation Assessment report[4]. 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'. [4]

The MACE rates (events per 100 patient-years) were 4.1 vs. 2.9 in the enzalutamide and placebo groups. [4] 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). [4]

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). [4]

Table 3 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). [4]

**Table 3 Selected Treatment-Emergent Cardiovascular Events –MACE**

Parameter (MedDRA v16.1) Category n patients (%)	MDV3100-14		Phase 3 Studies		Phase 2 Studies		Total Enzalutamide (n = 3179)
	Enzalutamide (n = 930)	Placebo (n = 465)	Enzalutamide (n = 2799)	Placebo (n = 1898)	Enzalutamide (n = 380)	Bicalutamide (n = 387)	
<b>Incidence, n (%)</b>							
<b>Event rate, rate (number of events)</b>							
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.

APTC: 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[4]

The CHMP overall conclusion made of the safety assessment of enzalutamide in nmCRPC at the time of approval of the nmCPRC indication and based on totality of safety evidence including the PROSPER trial, two phase 2 bicalutamide-controlled trials (STRIVE and TERRAIN), and three phase 3 placebo-controlled trials (PREVAIL, Asian-PREVAIL, and AFFIRM)[4], 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[4]*

### 5.1.3.3 Metastatic free survival

MFS was chosen as primary endpoint in PROSPER. 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

meaningful and acknowledged by regulatory authorities as a valuable objective[4]. Data in this section (like in the original submission to *Medicinrådet*) is based on the primary (June 2017) data-cut (Hussain et al. 2017). [2]

Time to metastasis				
<b>Definition</b>	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.			
<b>Methods</b>	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*[2]	Enzalutamide	933	0.29	95% CI: 0.24;0.35 [<0.001]
	Placebo	468		
Median (month)* [2]	Enzalutamide	933	36.6	95% CI: 33.1;NR
	Placebo	468	14.7	95% CI: 14.2;15.0
	<b>Difference†</b>			<b>21.91</b>
3-year MFS (% patients) †[2]	Enzalutamide	933 (31)‡	52.1%	95% CI: 45;59
	Placebo	468 (5)‡	18.6%	95% CI: 11;28
	<b>Difference</b>			<b>33.5 p.p.</b>

\* 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].

#### 5.1.3.4 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.

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

FACT-P response at short and long follow-up as requested by the Medicine Council[6] are sourced from Tombal et al. (2019)[7]. Time to a clinically important deterioration in FACT-P total score was analyzed using Kaplan-Meier method. In PROSPER the first FACT-P measurement after base line was first done in week 17. For the short follow-up the 6-month follow-up was chosen. For long-term follow-up 12 and 24 months were chosen. At the 24-month follow-up, the KM estimate was based on 9.4% of placebo patients still being at risk of QoL deterioration.

Response measured using FACT-P instrument				
<b>Definition</b>	Confirmed reduction of $\geq 10$ 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.			
<b>Methods</b>	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. $\geq 6$ months) and prior or current use of a bone-targeting agent. HR was tested using a stratified log-rank test[7]. Number of patients with confirmed reduction of 10 or more points at the 6, 12 and 24 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)[7]. Confidence intervals for the difference in KM-estimates at each time-point have not been reported as there is no universally accepted method for calculating confidence intervals for differences in KM-estimates.			
Results				
Statistic	Treatment arm	N	Observation	Confidence interval (p-value)
HR[7]	Enzalutamide	933	0.83	95% CI: 0.69;0.99 [0.037]
	Placebo	468		
6-month response (% patients)*	Enzalutamide	933 (635)†	82%	Not available
	Placebo	468 (291)†	80%	Not available
	Difference		2 p.p.	Not available
12-month response (% patients) *	Enzalutamide	933 (396)†	65%	Not available
	Placebo	468 (152)†	63%	Not available

	Difference		2 p.p.	Not available
24-month response (% patients) *	Enzalutamide	933 (164) <sup>†</sup>	48%	Not available
	Placebo	468 (44) <sup>†</sup>	39%	Not available
	Difference		9 p.p.	Not available

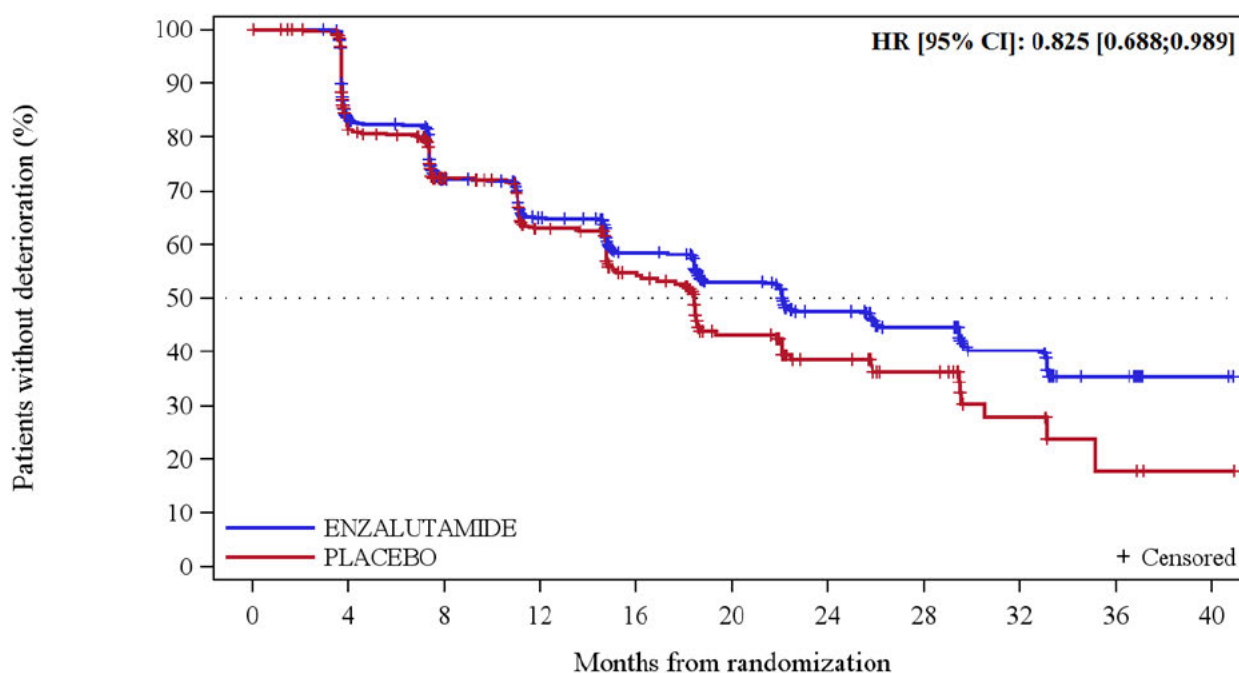
Abbreviations: CI Confidence Interval; FACT-P The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR Hazard ratio; HRQoL Health-related Quality of life; ITT Intention to treat; KM Kaplan-Meier; p.p. Percentage points

\* Based on unpublished tabulations of KM-curves in Tombal et al. (2019) [7] <sup>†</sup> 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 month longer time to confirmed reduction in FACT-P total score. The Kaplan-Meier curve from the analysis (see Figure 3) show an increasing separation of the KM-curves. The difference in KM estimate for percentage patients without confirmed FACT-P reduction approaches 10 percentage-points from 22 months (52.1% vs 42.3%).

**Figure 3 Kaplan-Meier curve for time to confirmed deterioration of  $\geq 10$  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) [7]

## 6. References

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for revurdering af klinisk merværdi for enzalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft. Medicinrådet; 2020 September 17.
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. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2197-206.
4. EMA. CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. EMEA/H/C/002639/II/0039/G. 2018.
5. Drago JZ, Gonen M, Thanarajasingam G, Sacks CA, Morris MJ, Kantoff PW, et al. Inferences about drug safety in phase 3 trials in oncology: Examples from advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2020.
6. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for enzalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft. Medicinrådet; 2018 October 31.
7. 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. Appendices

### 7.1 Literature search

Not applicable

### 7.2 Main characteristics of included studies

Table A2 Main study characteristics	
<b>Trial name</b>	PROSPER
<b>NCT number</b>	NCT02003924
<b>Objective</b>	<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>
<b>Publications – title, author, journal, year</b>	<p>Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2018;378(26):2465-74</p> <p>Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2020;382(23):2197-206.</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. <i>Lancet Oncol</i>. 2019</p>

**Table A2 Main study characteristics**
**Study type and design**

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.

Central randomization to enzalutamide or placebo treatments (2:1) was stratified by the following factors:

- PSA doubling time (< 6 months vs  $\geq$  6 months);
- Baseline use of a bone-targeting agent (yes vs no).

Masking was quadruple; All patients, study site personnel (including investigators), and sponsor staff and its representatives were blinded to treatment assignment.

**Follow-up time**

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.[2] The final OS analysis (October 2019) is based on a median follow-up of 48 months. [3]

**Table A2 Main study characteristics**
**Population (inclusion and exclusion criteria)**
**Inclusion Criteria:**

- Histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma of the prostate without neuroendocrine differentiation, signet cell, or small cell features;
- 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  $\geq 2$   $\mu\text{g/L}$  (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.

**Exclusion Criteria:**

- 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  $< 1000/\mu\text{L}$ , platelet count  $< 100,000/\mu\text{L}$ , 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  $\mu\text{mol/L}$ ) 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.

**Table A2 Main study characteristics**
**Intervention**

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).

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

<b>Baseline characteristics</b>	<b>Characteristic</b>	<b>Enzalutamide group (N=933)</b>	<b>Placebo group (N=468)</b>
	<i>Age (years)</i>		
	Median	74	73
	Range	50-95	53-92
	<i>ECOG score (no (%))</i>		
	0	747 (80)	382 (82)
	1	185 (20)	85 (18)
	Missing data	1 (<1)	1 (<1)
	<i>Serum PSA value (mg/ml)</i>		
	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)[2]

**Primary and secondary endpoints**

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.

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.

**Table A2 Main study characteristics**
**Method of analysis**

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

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.

The analysis of the primary endpoint, MFS, was performed when at least 574 MFS events and at least 480 deaths were observed.

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.

The analysis of OS was carried out in the ITT population. Patients who were randomized to placebo who crossed over to receive enzalutamide during the open-label extension (the crossover group) were included in the placebo group. Comparison was performed using log-rank test with stratification according to randomization strata. The Kaplan–Meier method was used to estimate medians. A stratified Cox regression model was used to estimate hazard ratios and 95% confidence intervals (not adjusted for multiplicity).

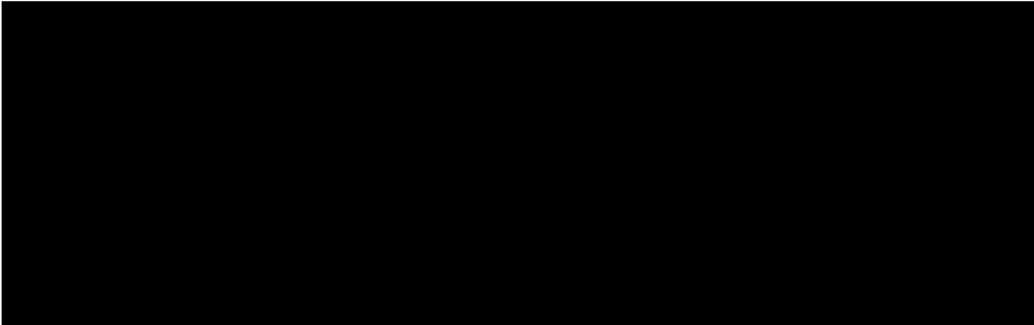
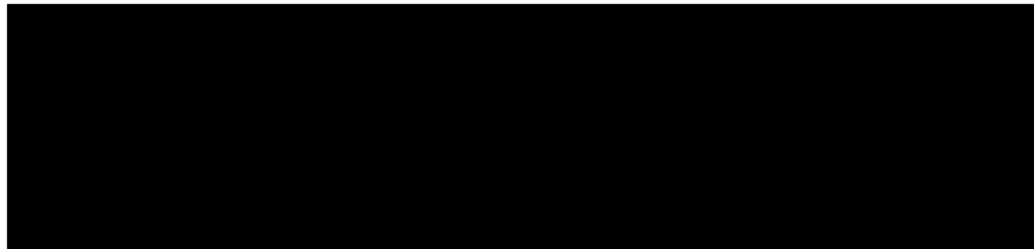
**Subgroup analyses**

Subgroup analyses of treatment effect on MFS and OS 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).

### 7.3 Results per study

Table A3a Results of PROSPER											
Trial name:	PROSPER										
NCT number:	NCT02003924										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
Median OS	Enzalutamide	933	67.0 (64.0; NR) months	10.7	NA	NA	HR: 0.73	0.61; 0.89	0.001	The median survival is based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.	[3]
	Placebo	468	56.3 (54.4; 63.0) months								
3-year survival	Enzalutamide	933 (608 at risk)	80% (77%;83%)	7 percentage points	NA	NA	HR: 0.73	0.61; 0.89	0.001	The survival rates are based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.	[3]
	Placebo	468 (274 at risk)	73% (69%;77%)								

**Table A3a Results of PROSPER**

<i>Fatal drug reactions</i>	Enzalutamide	930							RR and ARD were estimated using <i>Haldane correction</i> and 95% CI 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.	Incidence. October 2019 data-cut [3]  Statistical analyses unpublished	
	Placebo	465									
<i>TEAE grade 3-4</i>	Enzalutamide	930							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.	Unpublished incidence tabulation from Oct 2019 data-cut	
	Placebo	465									
<i>Median MFS</i>	Enzalutamide	933	36.6 months	21.9 months	18.36; 25.46 months	NA	HR: 0.29	0.24; 0.35	<0.001	The median MFS is based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm	[2]
	Placebo	468	14.7 months								
<i>3-year MFS</i>	Enzalutamide	933 (31 at risk)	52.1%	33.5 p.p.	22.1; 44.8 p.p.	NA	HR: 0.29	0.24; 0.35	<0.001	The survival rates are based on the Kaplan–Meier	[2]

**Table A3a Results of PROSPER**

	Placebo	468 (5 at risk)	18.6%							estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.	
%patients with ≥ 10 points reduction in FACT-P at 6 months	Enzalutamide	933 (at risk 635)	82%							HR estimated using 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	Statistical analysis [7]
	Placebo	468 (at risk 291)	80%	2 p.p	NA	NA	HR: 0.83	0.69; 0.99	0.037	% patient with FACT-P deterioration are KM estimates	KM estimates sourced from unpublished tabulation of KM curves presented in Tombal et al. (2019) [7]



**Table A3a Results of PROSPER**

%patients with $\geq 10$ points reduction in FACT-P at 12 months	Enzalutamide	933 (at risk 396)	65%	2 p.p.	NA	NA	HR: 0.83	0.69; 0.99	0.037	HR estimated using stratified Cox regression model with covariates for PSA doubling time (< 6 months vs. $\geq 6$ months) and prior or current use of a bone-targeting agent. HR was tested using a stratified log-rank test	Statistical analysis [7]  KM estimates sourced from unpublished tabulation of KM curves presented in Tombal et al. (2019) [7]
	Placebo	468 (at risk 152)	63%								
%patients with $\geq 10$ points reduction in FACT-P at 24 months	Enzalutamide	933 (at risk 164)	48%	9 p.p.	NA	NA	HR: 0.83	0.69; 0.99	0.037	HR estimated using stratified Cox regression model with covariates for PSA doubling time (< 6 months vs. $\geq 6$ months) and prior or current use of a bone-targeting agent. HR was tested using a stratified log-rank test	Statistical analysis [7]  KM estimates sourced from unpublished tabulation of KM curves presented in Tombal et al. (2019) [7]
	Placebo	468 (at risk 44)	39%								

#### 7.4 Results per PICO (clinical question)

**Table A4 Results referring to scientific question 1**

Results per outcome:	Table A4 Results referring to scientific question 1							
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Difference	CI	P value	
<i>Median OS</i>	PROSPER	10.7 months	NA	NA	HR: 0.73	0.61; 0.89	0.001	Direct comparison
<i>3-year survival</i>	PROSPER	7 p.p.	NA	NA	HR: 0.73	0.61; 0.89	0.001	Direct comparison
<i>Fatal drug reactions</i>	PROSPER	██████	██████████	██	██████	██████████	██	Direct comparison
<i>TEAE grade 3-4</i>	PROSPER	██████	██████████	██	██████	██████████	██	Direct comparison
<i>Median MFS</i>	PROSPER	21.9 months	18.36; 25.46 months	NA	HR: 0.29	0.24; 0.35	<0.001	Direct comparison
<i>3-year MFS</i>	PROSPER	33.5 p.p.	22.1; 44.8 p.p.	NA	HR: 0.29	0.24; 0.35	<0.001	Direct comparison

<i>%patients with ≥ 10 points reduction in FACT-P at 6 months</i>	PROSPER	2 p.p	NA	NA	HR: 0.83	0.69; 0.99	0.037	Direct comparison
<i>%patients with ≥ 10 points reduction in FACT-P at 12 months</i>	PROSPER	2 p.p.	NA	NA	HR: 0.83	0.69; 0.99	0.037	Direct comparison
<i>%patients with ≥ 10 points reduction in FACT-P at 24 months</i>	PROSPER	9 p.p.	NA	NA	HR: 0.83	0.69; 0.99	0.037	Direct comparison

*Economic analysis of Xtandi (enzalutamide) in high risk  
non-metastatic castrate resistant prostate cancer*

---

Application to the Medicine Council

Version 1.2

2021-02-26

**Contact information for Astellas Pharma A/S**

Name	Johanna Svensson
Title	HEOR Manager
Area of responsibility	Health economics and market access
Phone	+45 3135 5159
E-mail	Johanna.svensson@astellas.com

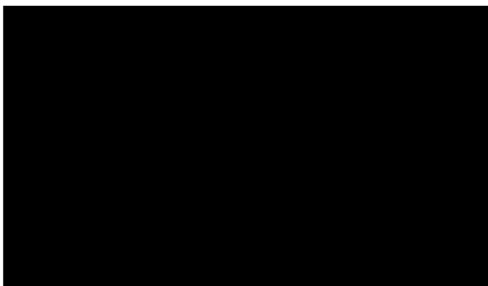
# Table of content

<b>Confidentiality</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Background</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Cost analysis</b> .....	<b>5</b>
2.1 Method .....	5
2.1.1 Scope of analysis.....	5
2.1.2 Model structure.....	5
2.1.3 Treatment sequencing.....	6
2.1.4 Cost elements .....	7
2.1.5 Analysis .....	8
2.1.6 Time horizon .....	9
2.2 Health state transitions .....	9
2.2.1 Source of data for time to progression and death .....	9
2.2.2 Transitions probabilities .....	13
2.3 Resource use and unit costs .....	14
2.3.1 Cost of medication.....	14
2.3.2 Outpatient visits (drug administration and monitoring) .....	15
2.3.3 Side-effects .....	16
2.4 Results .....	17
2.4.1 Base case assumption.....	17
2.4.2 Base case .....	17
2.4.3 Sensitivity analyses .....	18
<b>3 Budget impact</b> .....	<b>22</b>
3.1 Method .....	22
3.2 Number of patients .....	23
3.3 Results .....	24
<b>4 Conclusion</b> .....	<b>24</b>
<b>5 References</b> .....	<b>24</b>
<b>Appendix A Details from extrapolation of PROSPER data</b> .....	<b>26</b>
<b>Appendix B Parameter values applied in univariate sensitivity analysis</b> .....	<b>33</b>

## *Confidentiality*

This report contains information that is considered confidential. This includes otherwise unpublished results from post-hoc analyses of clinical trial data or other primary research which were conducted with the sole purpose of informing this Health Technology Assessment as well as model output or intermediate results in tabular or graphical form from which the confidential results could be inferred using reverse engineering. Furthermore, confidential information include data from market analysis using primary research or internal assessments.

Confidential information included in this report is marked using MS Word Yellow highlighting [REDACTED]. Graphs that should be kept confidential are marked in the caption and surrounding space as shown below.



# 1 Background

Astellas Pharma A/S is reapplying to the Medicine Council for commissioning enzalutamide (Xtandi®) as standard treatment for adult patients with high-risk non-metastatic castrate resistant prostate cancer (nmCRPC).

Enzalutamide was until 2018 indicated only for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). A European marketing authorization for the nmCRPC indication was granted by the European Commission on October 23, 2018.

Prostate cancer is known to be androgen sensitive and responds to inhibition of androgen receptor signaling. Patients are castrate resistant when they - despite low serum androgen – experience disease progression. Even with low or undetectable levels of serum androgen, androgen receptor signaling continues to promote disease progression. Enzalutamide is a potent androgen receptor signaling inhibitor that blocks several steps in the androgen receptor signaling pathway and enzalutamide treatment decreases the growth of prostate cancer cells and can induce cancer cell death and tumor regression.

Enzalutamide is currently offered to patients with metastatic castration resistant disease before treatment with chemotherapy or to patients who have progressed on or after chemotherapy. This application to the Medicine Council addresses the high-risk nmCRPC indication. According to the Medicine Council protocol (Medicinrådet, 2020a) for assessing the added clinical value of enzalutamide in high-risk nmCRPC, the application should answer the following scientific question

*”Hvad er den kliniske merværdi af enzalutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med standardbehandling til mænd med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft (nmCRPC)?” Medicinrådet (2020a)*

The patient population consist of patients who are at high risk of disease progression in good performance status. These are patients with a rapidly increased PSA (PSA doubling time of less than 10 months) and a performance status score of 0 – 1 using the *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status score. According to the Medicine Council, the expected number of eligible patients are 100 per year.

The comparator as defined in the Medicine Council protocol (Medicinrådet, 2020a) is androgen deprivation therapy (ADT) alone, which is the current standard treatment for high-risk nmCRPC patients.

Enzalutamide is currently offered to patients with mCRPC. In both the nmCRPC and mCRPC indication, patients are treated until disease progression and in both cases, ADT should be continued. This means that if enzalutamide is recommended in nmCRPC, they should not be treated with enzalutamide at a later stage in the disease (i.e., within the enzalutamide pre-chemo mCRPC indication). Implicitly, the scientific question therefore addresses whether patients that follows the disease pathway from nmCRPC to mCRPC should be given enzalutamide early in the disease (in nmCRPC) rather than late (in mCRPC).

The purpose of this analysis is to estimate the incremental net-present cost of enzalutamide used in the nmCRPC compared to using enzalutamide in mCRPC (Section 2 ‘Cost analysis’) and to estimate the budget impact of introducing enzalutamide as standard treatment for patients with high-risk nmCRPC in Denmark (Section 3 ‘Budget impact’).

## 2 Cost analysis

### 2.1 Method

#### 2.1.1 Scope of analysis

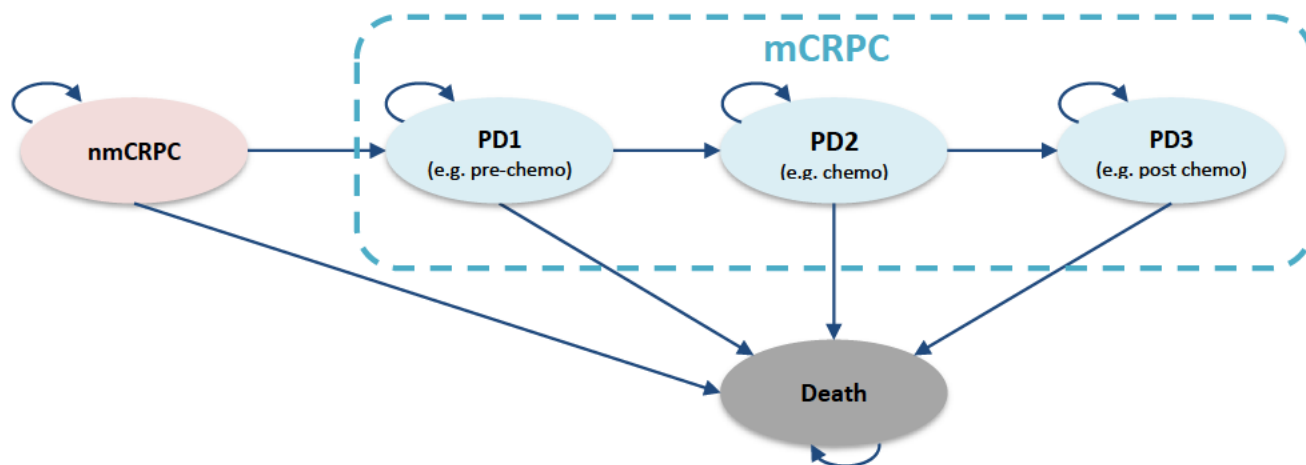
A cost comparison was established in MS Excel.

The purpose of the economic analysis is to estimate the difference in cost between the two scenarios where the Xtandi (enzalutamide) is given either early (combined with ADT in nmCRPC) or late (ADT alone in nmCRPC followed by enzalutamide in pre-chemo mCRPC) which is the current standard of care.

#### 2.1.2 Model structure

The model structure should capture the various distinct disease states for the indication under review and all future implications of adding the new technology to the existing treatment pathway. The structure must allow to reliably reflect clinical practice in terms of costs and outcomes. In a Markov model, each disease state is represented by a mutually exclusive Markov state (i.e. a patient can only be in one particular health state at each point in time). Notably, there needs to be a reasonable balance between the endless number of possible health states in reality and the number of Markov model health states in order to neither oversimplify nor overcomplicate the model. To this end, treatments in oncology are often described in a standard three-state model consisting of stable disease, progressed disease and death. As explained in detail below, we have used this common structure as a starting point but further extend the number of health states for progressed disease (i.e. mCRPC) to better accommodate the current and future disease and treatment pathway. The proposed structure is presented in Figure 1.

Figure 1 – Structure of the de novo Markov model



All patients will start in the nmCRPC health state receiving their initial treatment. In the main comparator arm, this will be ADT alone. In the enzalutamide arm, all patients will start on enzalutamide in combination with ADT. Patients who discontinue their treatment before progression will be assumed to receive ADT alone. The “off treatment” parts of the health states are not shown in Figure 1.

Considering the various treatment sequences that are theoretically possible in mCRPC (see section 2.1.3), we designed a structure in which the post-progression health state has been split into three separate progressed disease (PD) health states. Nowadays, the therapies used most commonly are chemotherapy (usually docetaxel), enzalutamide and abiraterone. The two latter treatments are indicated both before and



after the use of chemotherapy but not to be used in sequence (RADS (2015)). The three PD states could also represent the 'treatment options before chemotherapy', 'chemotherapy' and 'treatment options after chemotherapy'. Physicians and their patients may want to initiate chemotherapy soon, postpone this treatment option for as long as possible (active surveillance), or opt out of it altogether (best supportive care).

For these reasons, the model structure proposed in Figure 1 allows for a reflection of actual clinical practice and thereby addresses the research question at hand, while not making the model overly complex. This model design has been validated with both UK and other clinical experts at multiple stages throughout its development: The model research plan (MRP) of the early model construct was reviewed by a UK health economic expert. The coded early model completed in November 2016 was validated in an advisory board meeting in March 2017 with health economic/HTA experts from England, Scotland, the Nordics, France, and Australia, as well as a clinical experts from the UK (IQVIA data onfile). Subsequently, a leading UK survival-modelling expert was consulted to inform the survival modelling methods described in this report as well as to review the first (final version 1) of the model and technical report. The current version of the core model and model technical report (final version 2) has been stress-tested and reviewed by a second experienced health economist not involved in coding the model. The model was updated in August 2020 to incorporate OS data from the PROSPER 3<sup>rd</sup> interim analysis (final OS analysis).

The model was adapted from the cost-utility model described above to meet the requirements of the Danish Medicines Council guidelines and the specific protocol.

### 2.1.3 Treatment sequencing

All patients enter the model in the nmCRPC health state. Patients start treatment either on enzalutamide in combination with ADT (enzalutamide arm), or on ADT alone (ADT arm). Upon radiographic progression to bone or soft tissue disease (MFS), patients transition to the PD1 health state (i.e. first-line mCRPC treatment). MFS was considered to be the most relevant parameter to model the transition between the two first health states (compared to e.g. time to treatment discontinuation [TTD]), as the first occurrence of metastases mark an important point in the treatment of CRPC as other treatments options are only indicated for patients with metastases. Once patients progress, the different treatment options in each of the health states is modelled via sub-health states (PD1, PD2 and PD3) to allow for different combinations of treatments and treatment sequences.

Various treatment options exist for patients with mCRPC and the model attempts to incorporate the relevant treatment sequencing options to the extent possible (Table 1). For the base case analysis, the current SoC in the Denmark and expected changes due to the use of enzalutamide in an earlier stage of the disease have been taken into account. The treatment pathways are sourced from the expert committee input to the apalutamide assessment in nmCRPC (DMC, 2021).

**Table 1 – Overview of treatment sequence options for each treatment arm in the model**

Health states	Enzalutamide arm (A)	ADT arm (B)
<b>nmCRPC</b>	Enzalutamide	ADT/active surveillance
<b>PD1</b>	docetaxel best supportive care	enzalutamide docetaxel best supportive care
<b>PD2</b>	Docetaxel radium-223 cabazitaxel best supportive care	docetaxel radium-223 cabazitaxel best supportive care
<b>PD3</b>	radium-223 cabazitaxel abiraterone best supportive care	radium-223 cabazitaxel abiraterone best supportive care

*\* Best supportive care is used as terminology for no further treatment. In the economic model patients are assumed to remain treated with ADT*

The distribution of patients in each health state by treatment arm is shown in Table 2. Duration of each treatment phase is described in section 2.2.2 (Table 6). Patients not on treatment are assumed to remain treated with ADT.

**Table 2 Assumptions on treatment in each health state applied in the model**

	Enzalutamide+ADT			ADT Alone		
	PD1	PD2	PD3	PD1	PD2	PD3
<b>On treatment in state</b>	80%	50%	33%	80%	50%	33%
<b>Distribution of treatments among patients on treatment</b>						
Enzalutamid				80%		
Docetaxel	100%	0%	0%	20%	100%	0%
Cabazitaxel	0%	95%	0%	0%	0%	90%
Radium-223	0%	5%	50%	0%	0%	5%
Abirateron	0%	0%	50%	0%	0%	5%

#### 2.1.4 Cost elements

Enzalutamide is used in both arms either in the nmCRPC state or in the mCRPC (pre-chemo) state. However, since in both cases the treatment is continued until disease progression (or intolerable toxicity), the treatment duration may differ between the arms.

Cost of therapy after progression from the nmCRPC state may involve various therapies (see section 2.1.3). For treatment in nmCRPC state cost of treatment includes cost of medication, cost of administration (if applicable), cost of monitoring and side-effects. Patient time and travel cost associated with drug administration, monitoring and side-effects management is included. For subsequent treatments cost of medication, cost of administration (if applicable) and related patient cost are included.

ADT is used in all stages of CRPC (see Figure 2 below), hence ADT applies in both scenarios and carried forward in following disease stages. ADT is assumed for patients on best supportive care.

**Figure 2 Treatment guidelines for primary endocrine treatment of prostate cancer**

Primær Endokrin Behandling						
Sygdoms-stadie			Endokrin terapi alene	Bemærkninger	Antiandrogen	Depot / kastration
T	N	M				
T1-2	0	0	Ikke indiceret	Ingen dokumenteret effekt på tid til progression eller på overlevelse. Derimod øget toksicitet.		
T3-4	X/0	0	Endokrin behandling kan tilbydes i form af kastration eller non-steroidt anti-androgen	Forlænger overlevelse	Bicalutamid 150 mg x 1 dgl	GnRH agonist / GnRH antagonist
Any	1	0	Endokrin behandling kan tilbydes i form af kastration eller antiandrogen. Ved påvisning af mikrometastaser i få regionale lymfe-knuder ved med radikal prostatektomi, bør det overvejes at observere med henblik på PSA-recidiv, før endokrin behandling.	Forlænger progressionsfri overlevelse og generel overlevelse.	Bicalutamid 150 mg x 1 dgl	GnRH agonist / GnRH antagonist
Any	Any	1	Kastration. Den velinformerede asymptomatiske patient med minimal metastatisk sygdom kan behandles med anti-androgen	Med sigte på at udsætte tiden til progression og dermed hindre/ udsætte tidspunktet for alvorlige metastase-relaterede manifestationer.	Anti-flarebehandling: Bicalutamid 50 mg x 1 Flutamid 250 mg x 3 Ingen antflare ved behandling med Degarelix	GnRH agonist / GnRH antagonist
			Hos symptomatiske patienter: Umiddelbar kastration.	Pallierende, reducerer risikoen for alvorlige komplikationer i form af spinal kompression, knoglesammenfald, ureter obstruktion og ekstraskelitale metastaser. Cave flare ved GnRH-agonist beh.	Anti-flarebehandling: Bicalutamid 50 mg x 1 Flutamid 250 mg x 3 Ingen antflare ved behandling med Degarelix (Firmagon)	GnRH agonist / GnRH antagonist
			Ved truende/ manifest tværslags-læsion: Umiddelbar kastration	Reducerer morbiditeten ved spinalkompression.		GnRH antagonist

Source: DUCG, 2017

### 2.1.5 Analysis

The outcome of the analysis is net-present value of cost per patient. Net present cost was calculated by applying discrete discounting at an annual discount rate of 3.5%.

### 2.1.6 Time horizon

A time horizon of 15 years was chosen to capture the main element of life-time cost (the average age of men entering the PROSPER study was 73.5 years).

## 2.2 Health state transitions

All patients enter the model in the nmCRPC health state and either stay in the current health state or progress to the next health state between each Markov cycle (e.g. from nmCRPC to PD1 in mCRPC or subsequently from PD1 to PD2, etc.). Patient propagation between the health states of the model is based on the assumption that the individual progression steps are irreversible. As an example, patients cannot move back to the nmCRPC health state after progression to PD1 (i.e. after developing metastases), which is in line with the current disease pathway where further disease progression of mCRPC patients can be slowed down by active treatments, but not reverted back to nmCRPC. All health states are subject to mortality with death being the absorbing final health state of the model.

The transition probabilities in the model are based on the measures MFS, OS, as well as expected treatment durations. Given the clinical importance of metastases in nmCRPC, the primary endpoint of PROSPER, MFS, is used as an input for the probability of remaining in the nmCRPC state. Similarly, the difference between MFS and survival is used to determine the fraction of patients that progress from nmCRPC to PD1 (i.e. mCRPC). OS is modelled using a single survival function applied to all health states estimated from PROSPER OS analysis IA3 (October 2019 data-cut).

Given the different treatment sequencing possibilities in the model, expected treatment durations are used to inform the rate of subsequent progression from PD1 to PD2 and from PD2 to PD3. Data from PROSPER regarding the use and timing of chemotherapy or other post-baseline neoplastic treatments is compromised by a low number of events (n=187; 13.4%), and to some degree by subsequent use of other (investigational) therapies that are likely not permitted in Denmark (e.g. use of abiraterone after enzalutamide). As such, it is not possible to derive transition probabilities to the subsequent health state (e.g. third-line mCRPC treatment or best supportive care) directly from the results of the PROSPER trial. Instead, these transition probabilities are based on assumptions about treatment durations informed by the DMC Expert Committee estimates as expressed in the recent assessment of apalutamide in nmCRPC (DMC 2021).

### 2.2.1 Source of data for time to progression and death

PROSPER is a global Phase III, 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). 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 (Hussain et al, 2018). A total of 2874 patients underwent screening and 1401 eligible patients were enrolled and randomized (enzalutamide: n=933; placebo: n= 468) (Hussain et al, 2018). Enrolment was halted after 447 primary endpoint events had occurred (Hussain et al, 2018). The primary endpoint was metastasis free survival (MFS). MFS is defined as time to development of metastases.

#### Statistical analyses duration data

Transition probabilities for moving between states were estimated based on either time to progression (MFS or PFS) data or TTD data from the two pivotal trials. These estimations were performed at the time of regulatory approval of each of the indications and were initiated to inform health technology assessment in a broad number of countries. The estimations were performed in accordance with good statistical practice for analysis of failure data at the time of estimation. In general, the method may be described as:

- Data from the intention to treat population were used
- Kaplan-Meier curves were tested for proportional hazard using statistical testing and visual inspection of log-cumulative hazard plots.
- A number of parametric survival functions were estimated. Selection of best model fit was based on Akaike information criteria (AIC) and Bayesian information criteria (BIC). Lower AIC/BIC figures are indicative of a better statistical fit of the survival function of the Kaplan-Meier data. Furthermore, visual inspection was carried out by plotting the projected survival curves overlaid with the Kaplan-Meier survival functions.
- Finally, model goodness of fit was assessed based on clinical plausibility of the proportion of patients estimated to be surviving at the tails of the curve was examined and discussed with a medical oncologist and a leading HTA-experienced UK prostate cancer clinical expert and practicing clinical oncologist to select the most plausible extrapolations.
- For the nmCRPC model, Nelson (2018) was used as a benchmark. Nelson (2008) reports on a phase 3, double-blind trial of atrasentan in patients with non-metastatic CRPC with a follow-up of 64 months, i.e. 5.3 years.

#### Statistical analyses of overall survival

In the PROSPER study patients were follow-up after the primary analysis of MFS. At the third preplanned interim analysis (October 2019 data-cut), performed after approximately 440 deaths had occurred and the OS analysis declared final.

The extrapolation analysis for OS showed that the proportional hazard assumption holds true. Despite the proportional hazards assumption not being rejected, separate parametric models were fitted to each arm, as these are more flexible and rely on fewer assumptions than a proportional hazards modelling approach (Latimer 2013). In addition, even if the PH assumption was not rejected, the cumulative loglog hazard plots show that the hazards for enzalutamide and placebo cross (results from the statistical test for proportionality of hazards and cumulative loglog plots presented in appendix A).

The Weibull curve provided a good fit to the data. Additionally, the OS data was extrapolated using Exponential, Gamma, Gompertz, Log-normal, Log-logistic models. These are available in the model as scenario analyses.

Goodness of fit for the parametric curves for each of the outcomes mentioned above is reported in Table 3. Parametric distribution with the lowest AIC/ BIC value compared to other distributions is generally regarded as best fit.

**Table 3 Goodness of fit statistics for applied overall survival models**

Distribution	Placebo		Enzalutamide	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential				
Weibull				
Log-normal				
Log-logistic				

Distribution	Placebo		Enzalutamide	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Generalised gamma				
Gompertz				

Additionally, the medians of the different distributions considered for the OS curve used in the single OS scenario were validated against the PROSPER publication (Sternberg et al 2020) for robustness. The validations confirmed that the median OS with the Weibull distribution for PROSPER IA3 is in line with Sternberg et al 2020 (enzalutamide, 67.0 months; placebo, 56.3 months) See Table 4 for the median OS for the different parametric distributions for both enzalutamide and placebo.

**Table 4 - Median OS for the different parametric distributions included in the model**

Parametric distributions in CEM	Enzalutamide median OS in CEM	Placebo median OS in CEM
Exponential		
Gamma		
Log-Logistic		
Log-Normal		
Weibull		
Gompertz		

Weibull parametric distribution is regarded as the best fit for the single OS curve and is in line with the Sternberg et al 2020 publication.

The analysis of OS in PROSPER do not adjust for treatment switching, especially the OS in the ADT arm is not adjusted for receipt of any post-baseline drug treatment including enzalutamide.

#### Statistical analyses of time to progression in nmCRPC

The primary endpoint analysis (MFS) was carried out based on a cut-off date of June 28, 2017. The second interim analysis, for OS, was based on a cut-off date of May 31, 2018. MFS was not collected systematically upon study read-out on June 28, 2017 and therefore, no second MFS data cut is available for extrapolation.

Proportionality of hazards was tested statistically using tested using Schoenfeld residuals, Martingale-based residuals and Time-dependent effect as well by visual inspection of log-cumulative hazard plots (see appendix A). A proportional hazard assumption was rejected at the May 2018 analysis of TTD and for the MFS curve. Based on this it was decided to only fit individual curves (independently for the two arms) for both data sets.

The following survival functions were estimated and considered: Exponential, Weibull, Log-normal, Log-logistic, Generalized Gamma and Gompertz. In additions hazard and odds spline models with 1 or two knots were estimated.

The consulted UK clinical expert pointed out that the individual parametric distribution **Weibull** seemed plausible, but results in a heavy tail for the enzalutamide arm. **Therefore, model 3 with 2 knots on the hazard scale will be considered in the cost model as base line.**

The models with the lowest AIC/BIC values for MFS are:

- Generalized Gamma for both arms among the individual parametric distributions
- Model 4 with 2 knots on the odds scale for both arms among the spline-based models and

Among the six individual parametric distributions, Log-normal seems to be the second-best statistical fit for placebo, while Weibull, Log-normal, Log-logistic provide a similar fit for enzalutamide, while among the spline-based models, Model 3 is the second-best statistical fit.

		Placebo		Enzalutamide	
Outcome	Distribution	AIC	BIC	AIC	BIC
<b>Parametric survival function</b>					
MFS	Exponential	1864	1868	2289	2294
	Weibull	1848	1856	<b>2252</b>	<b>2262</b>
	Log-normal	1808	1817	<b>2252</b>	<b>2262</b>
	Log-logistic	1825	1834	<b>2252</b>	<b>2262</b>
	Gamma	<b>1793</b>	<b>1806</b>	<b>2252</b>	2267
	Gompertz	1864	1872	2264	2273
<b>Spline models</b>					
		Placebo		Enzalutamide	
Outcome	Model	AIC	BIC	AIC	BIC
MFS	Model 1(k=1, hazard)	1808	1821	2252	<b>2266</b>
	Model 2(k=1, odds)	1808	1821	2254	2268
	Model 3(k=2, hazard)	1773	1789	<b>2249</b>	2268
	Model 4(k=2, odds)	<b>1767</b>	<b>1784</b>	<b>2249</b>	2269

Generalized Gamma extrapolation curve for the placebo arm seems to underestimate the median MFS, while overestimating survival in the tail, and crosses with the enzalutamide extrapolated survival curve. However, this occurs at around 11 years and at very low survival probabilities. Among the spline-models, models 3 and 4 with 2 knots seem to follow the KM curve for placebo better compared to model 1 and 2 with one knot. Among the parametric fit to the post-cut-off tails, Weibull, Log-logistic and Log-normal seem to follow the KM curve during the observed period better.

The percentage of metastasis-free patients at 3 and 5 years estimated by the considered models are provided in Table 5.

Table 5 Estimated percentages of metastasis-free patients at 3 and 5 years – ITT analysis

		Placebo		Enzalutamide	
Outcome	Models	3-year	5-year	3-year	5-year
<b>MFS</b>					
<b>Individual distributions</b>	Exponential				
	Weibull				
	Log-logistic				
	Log-normal				
	Gamma				
	Gompertz				
<b>Flexible models</b>	<b>spline</b>	Spline model 1(k=1, hazard)			
		Spline model 2(k=1, odds)			
		Spline model 3(k=2, hazard)			
		Spline model 4(k=2, odds)			

PROSPER	KM data	14.85%	NA	50.37%	NA
Nelson 2008		NA	25%	NA	NA

*Gamma = Generalized Gamma*

Examination of the results in Table 5 revealed that using the **Generalized Gamma** distribution, the model estimates that about 15.86% of patients would still be free of metastasis at 5 years in the placebo arm. The proportion of patients who are progression free **at 55 months in the Nelson study was 25%**. However, improvements in data imaging techniques since the publication of the Nelson study are expected to have improved the detection of metastasis, thus the percentage in Nelson may be an overestimation of patients remaining metastasis-free. Additionally, data in the current study PROSPER do not support this percentage, as **only 14.85% of the patients in the placebo arm remain metastasis-free already at 36.7 months, i.e. at 3 years**. The consulted clinical expert confirmed that none of the six standard parametric models provided a reasonable fit and/or extrapolation of the data and that the spline model (2 knots, hazard scale) provided much more plausible extrapolations.

Evaluating all the criteria for model selection and taking into account the clinical plausibility of the distribution tail:

- **Gamma / Log-normal** were among the individual parametric distributions fitting the MFS KM data best, but still suboptimal, and were not considered clinically plausible
- **Model 3 on the hazards scale and Model 4 on the odds scale with 2 knots** seem to be a more plausible fit among the spline-based models

In the HE model, the **MFS spline (2 knots, hazard scale)** was used as the base case as it provides a good statistical fit with plausible long-term estimates. The model includes analysis using log-normal, generalized gamma, Weibull, and log-logistics and exponential parametric, single survival curves and the alternative spline model (2 knots, odds scale). The single knot spline models were not explored further. In sensitivity analyses the various models were tested.

### 2.2.2 Transitions probabilities

Transition probabilities were calculated from the extrapolated survival curves based on PROSPER (long-term survival and treatment duration in nmCRPC). For each of the fits, the cumulative hazard  $H(t)$  was defined according each model's specific cumulative hazard formula. The survival function  $S(t)$  was derived from the cumulative hazard as  $S(t) = \text{Exp}(-H(t))$ . The transition probability for a given value of  $t$  can then be calculated using the formulas shown below, assuming a cycle length  $u$ :

$$tp(t) = 1 - \{H(t - u) - H(t)\}$$

While the survival across all states is calculated using the parametric survival curves estimated from PROSPER, the transition in subsequent health states PD1-PD3 are determined by subsequent treatment selected in the treatment sequencing (see section 2.1.3). Following progression in nmCRPC, patients are reallocated to PD1 states based on the assumption of treatment in that state, and likewise, on progression in PD1.

The transition probabilities were calculated to reflect the time to further progression and hence the mean treatment duration in the health state for each subsequent treatment. Due to the fact that individual patient data from clinical trials of subsequent treatments, a pragmatic approach was applied using expert input on the time to progression or treatment time to discontinuation (DMC 2021). The transition probabilities were calculated as:



$$tp_{t,hs} = 1 - e^{\frac{\ln(2)}{M_{t,hs} \times \text{CyclesPerMonth}}}$$

Where  $tp_{t,hs}$  is the constant probability of transition to next health state from state  $hs$  on treatment  $t$ ;  $M_{t,hs}$  is the experts' estimate of median time to progression or treatment duration (in month) for treatment  $t$  when used in health state  $hs$ . Furthermore, the transition probability is adjusted for cycle length (28 days).

The model is prepared for estimating transition probability from the Expert Input whereby the modelled mean duration in stage is set equal to the expert estimated median. In the exponential survival model, the mean duration is  $1/\ln(2)$  times the mean (i.e., 44.3% higher than mean duration).

The DMC Expert Committee assessment of durations for the included treatments and health states are summarised in Table 6.

**Table 6 Time in mCRPC health states (PD1-PD3) applied in model**

Health states	Enzalutamide	ADT Alone
PD1	10.0 months	15.0 months
PD2	8.0 months	10.0 months
PD3	4.0 months	8.0 months

Abbreviations: ADT: androgen deprivation therapy; PD: progressed disease

For oral drugs (ADT, enzalutamide, and abiraterone) it was assumed that patients would receive treatment for the full duration of the time in the specific line of therapy. ADT is assumed to be given in addition to both enzalutamide and abiraterone therapy.

Docetaxel was assumed to be given for 8 (3-week) cycles and cabazitaxel for 7 (3-week) cycles (DMC, 2021). Radium-223 isotope therapy was assumed to be given in 4 weeks cycles for an average of 3.48 cycles in mCRPC therapy (DMC, 2021). ADT was assumed to be given during chemo- or isotope therapy and continued for the remaining time in the health state following therapy.

## 2.3 Resource use and unit costs

### 2.3.1 Cost of medication

#### Dosing

Enzalutamide is dosed at 160 mg (4 tablets of 40mg) once daily (Xtandi SmPC and Medicinrådet, 2020a).

Unit costs for enzalutamide were based on pharmacy purchase price (PPP) from medicinpriser.dk (accessed December 10<sup>th</sup> 2020). One pack size is available in Denmark (112 tablets of 40 mg) at a PPP of DKK 21,535.81.

Drug wastage associated with enzalutamide is included. One pack covers the recommended dosing for 28 days (1 cycle). The full cost of one pack is added in the start of each cycle for patients actively treated with enzalutamide, however, the number is reduced by the observed dosing interruptions. This was estimated as the average deviation from target dose in PROSPER (PROSPER unpublished data) and applied in both nmCPC and later lines. For the remaining number of packs, the full cost of the pack is added at the start of the cycle and for patients discontinuing enzalutamide during a cycle, any unused medication is considered wasted. Note that calculation of medication dispensed in packs of several days of treatment - when based on state occupancy at start of the model cycle will underestimate the cost of treatment if the

model cycle length is shorter than number of days per pack - and more so the shorter the cycle. For sensitivity analysis, the enzalutamide cost may be calculated based on time on treatment (using half-cycle correction) which is an approximation of the error achieved using 1-week cycles.

Cost of subsequent chemotherapy is calculated as a cycle cost and multiplied by time in health state. For docetaxel (75mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks) and cabazitaxel (25mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks) the cost of medicine was included at PPP prices. The cycle cost of medicine is estimated for a patient with a body surface area of 2.0 m<sup>2</sup> (RADS 2016). The estimated dose per cycle is rounded to the nearest number of vials (assuming no vial sharing). For radium-223, a public price of medicine is not available. Therefore, no cost was included. Instead, the DRG cost of radium-223 administration was chosen to include the full regional cost of treatment. Cost of ADT was added as an average daily cost per day on treatment with the implication that wastage in ADT is not included. The implication of this omission is neglectable as ADT is applied in all health states. Cost of abiraterone is added as a daily cost per day on treatment. This implies that cost of wasted drug is not included. Given the relative low use of abiraterone the omission of waste should be neglectable.

Time in state is calculated trapezoid area under the state occupancy curves (also referred to half-cycle correction of state occupancy).

**Table 7 Dosing, prices and cost per cycle of medication**

Medicine	Strength/ pack size	PPP/ pack	Dose	Cost per cycle (28 Days)
Enzalutamide	40 mg / 128 tablets	21,535.81	160 mg/ day	21,535.81
Docetaxel	160mg/8ml solution / 1 vial	309.00	150 mg/ 21 days	412.00
Cabazitaxel	60mg/1.5 ml solution	28,309.52	50 mg/ 21 days	37,746.03
Radium-223	N/A	N/A	55 kBq/kg body weight	N/A*
Abiraterone	500 mg / 56 pack	21,075.15	1 g/ day	21,096.67
<b>ADT</b>				
Triptorelin	22.5 mg	5,700.00	22.5 mg every 24 weeks	1,425.68**
Leuprorelin	10.8 mg. 1 syringe	6,183.89	45 mg every 26 weeks	

\* Medicine cost for radium-223 not included. Cost of radium-223 assumed included in the DRG tariff applied for drug administration

\*\* Each ADT have an assumed market share of 50% (DMC, 2021)

### 2.3.2 Outpatient visits (drug administration and monitoring)

Table 8 presents the cycle cost (regional and patient) associated with treatment and follow-up. All patients are assumed to have one outpatient visit per three months. Patients treated with chemotherapy are assumed to have a contact frequency based on 1 visit per chemo cycle. The unit cost of an outpatient visit is based on DRG 11MA98. Patient time is assumed to be 1 hour for outpatient visit and 2 hours for visits involving chemotherapy. For treatment with radium-223, no price of Radium-223 is publicly available and the applied outpatient visit cost should include the full cost of treatment. An outpatient visit with primary diagnosis DC619M and procedure code BWGG5 *Isotoperapi med radium-223 diklorid* allocates to DRG group 27M09. Patient costs were calculated using a unit cost of 179 DKK per hour of patient time and 3.44 DKK/ km for transportation. All visits were assumed to involve 28 km of transportation (return trip) for the patient.

Hospital cost are calculated based on time on treatment in the specific line of therapy. Time in state is calculated trapezoid area under the state occupancy curves (also referred to half-cycle correction of state occupancy).

**Table 8 Assumptions and unit costs applied in the calculation of regional cost and patient cost associated with treatment administration and follow-up**

Treatment	Frequency (average number / month)		Cost per visit		Patient cost per visits		Cost per cycle*	Patient cost per cycle*
Enzalutamide	0.33	Every three months	1,906.00	DRG 11MA98	275.32	1 hour/ 28 km	586	85
ADT alone	0.33	Every three months	1,906.00	DRG 11MA98	275.32	1 hour/ 28 km	586	85
Docetaxel	1.33	Every 3 weeks	1,906.00	DRG 11MA98	454.32	2 hours/ 28 km	2,346	559
Cabazitaxel	1.33	Every 3 weeks	1,906.00	DRG 11MA98	454.32	2 hours/ 28 km	2,346	559
Radium-223	1.00	Every 4 weeks	34,678.00	DRG 27MP09	454.32	2 hours/ 28 km	32,010**	419
Best supportive care	0.33	Every three months	1,906.00	DRG 11MA98	275.32	1 hour/ 28 km	586	85

\* Cost per cycle of 28 days calculated as frequency per month x unit cost x 12 x cycle length (fraction of year)

\*\* Unit cost for Radium-223 is based on DRG 27MP09 (Primary diagnosis DC619M; Procedure code BWGG5 *Isotoperapi med radium-223 diklorid*)

### 2.3.3 Side-effects

AE rates for enzalutamide and ADT are integrated based on PROSPER safety results, including the most commonly occurring AEs with a severity  $\geq$  grade 3 and an incidence  $\geq 5\%$  (see Table 9 below). In line with the assessment of apalutamide in nmCPRC, the cost of side-effects associated with subsequent treatment are ignored (DMC. 2021). Cost of side-effects are added to the first cycle (Table 10) assuming one additional outpatient visit (DRG 11MA98), 2 hours of patient time and 28 km transport (@ 3.44 DKK/km).

**Table 9 – Number of adverse events**

PROSPER (primary analysis 2017)					
Enzalutamide N=930			Placebo N=465		
AEs	Treatment emergent n (pts)	%	Treatment emergent n (pts)	%	
Hypertension	43	5%	10	2%	

Abbreviations: AE: adverse event

Grade 3 or above. Incidence rate  $\geq 5\%$  in any arm

Source

**Table 10 Cost of side-effects (average per patient starting treatment) included in the model**

AE	Unit cost	Source	Patient cost	Assumption
Hypertension	1,906.00	DRG 11MA98	275.32	1 hour and 28 km

## 2.4 Results

### 2.4.1 Base case assumption

The base case analysis is presented below

Input parameter	Value / description	Source																																																														
Overall Survival (OS)	PROSPER IA3 time-to-event data (Weibull), individually fitted to both arms	Data on file PROSPER																																																														
First progression (MFS)	PROSPER IA1 time-to-event data (spline model - 2 knots, hazard scale); individually fitted curves	Data on file PROSPER																																																														
Treatment sequences	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Enzalutamide+ADT</th> <th colspan="3">ADT Alone</th> </tr> <tr> <th>PD1</th> <th>PD2</th> <th>PD3</th> <th>PD1</th> <th>PD2</th> <th>PD3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>On treatment in state</td> <td>80%</td> <td>50%</td> <td>33%</td> <td>80%</td> <td>50%</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Distribution of treatments among patients on treatment</td> </tr> <tr> <td>Enzalutamid</td> <td colspan="3"></td> <td colspan="3">80%</td> </tr> <tr> <td>Docetaxel</td> <td>100%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>20%</td> <td>100%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Cabazitaxel</td> <td>0%</td> <td>95%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>90%</td> </tr> <tr> <td>Radium-223</td> <td>0%</td> <td>5%</td> <td>50%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>Abirateron</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>50%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> <td>5%</td> </tr> </tbody> </table>		Enzalutamide+ADT			ADT Alone			PD1	PD2	PD3	PD1	PD2	PD3	On treatment in state	80%	50%	33%	80%	50%	33%	Distribution of treatments among patients on treatment							Enzalutamid				80%			Docetaxel	100%	0%	0%	20%	100%	0%	Cabazitaxel	0%	95%	0%	0%	0%	90%	Radium-223	0%	5%	50%	0%	0%	5%	Abirateron	0%	0%	50%	0%	0%	5%	DMC (2021)
			Enzalutamide+ADT			ADT Alone																																																										
		PD1	PD2	PD3	PD1	PD2	PD3																																																									
	On treatment in state	80%	50%	33%	80%	50%	33%																																																									
	Distribution of treatments among patients on treatment																																																															
	Enzalutamid				80%																																																											
	Docetaxel	100%	0%	0%	20%	100%	0%																																																									
	Cabazitaxel	0%	95%	0%	0%	0%	90%																																																									
Radium-223	0%	5%	50%	0%	0%	5%																																																										
Abirateron	0%	0%	50%	0%	0%	5%																																																										
Subsequent treatment duration	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Health states</th> <th>Enzalutamide</th> <th>ADT Alone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PD1</td> <td>10.0 months</td> <td>15.0 months</td> </tr> <tr> <td>PD2</td> <td>8.0 months</td> <td>10.0 months</td> </tr> <tr> <td>PD3</td> <td>4.0 months</td> <td>8.0 months</td> </tr> </tbody> </table>	Health states	Enzalutamide	ADT Alone	PD1	10.0 months	15.0 months	PD2	8.0 months	10.0 months	PD3	4.0 months	8.0 months	Median duration of time in mCPRC states by treatment in nmCRPC DMC (2021)																																																		
	Health states	Enzalutamide	ADT Alone																																																													
	PD1	10.0 months	15.0 months																																																													
	PD2	8.0 months	10.0 months																																																													
PD3	4.0 months	8.0 months																																																														
Cost elements included	Cost of medicine* Cost of drug administration/ monitoring Cost of side-effects** Patient cost * Includes drug waste estimate (except for ADT and abiraterone cost), radium-223 not included (no prices available) ** Only in nmCRPC. Based on incidence of grade 3-5 treatment emergent adverse in PROSPER (list of incidence occurring 5% or more in any arm)																																																															
Time horizon	15 years  Half-cycle correction applied in the calculation of chemo-therapy cost, cost of ADT, cost of abiraterone treatment (medication and visit cost).  Enzalutamide medication cost is calculated based on packs dispensed	15 years will cover the remaining life-time for <span style="background-color: black; color: black;">████</span> of patients																																																														
Discounting	Discrete discounting applied from year 1 at 3.5% per year																																																															

### 2.4.2 Base case

Table 11 shows the net-present cost per patient over the 15-year time horizon.

**Table 11. Average net present cost per patient**

	Enzalutamide	ADT alone	Incremental
Enzalutamide	██████████	██████████	██████████
Subsequent lines medication costs	██████████	██████████	██████████
Hospital costs	██████████	██████████	██████████
Cost of side-effects	88	41	47
<b>Total regional costs</b>	<b>1,081,331</b>	<b>469,306</b>	<b>612,025</b>
Patient costs	██████████	██████████	██████████
<b>Total societal costs</b>	<b>1,090,115</b>	<b>477,752</b>	<b>612,363</b>

\* Discounted at 3.5% p.a.; Pharmacy purchasing price; 15-year horizon

Using the base case assumption with respect to treatment duration, the average utilization of enzalutamide over the 15-year horizon is ██████████ when treatment is started in high-risk nmCRPC compared to ██████████ when starting treatment in mCRPC. This is a result of enzalutamide’s effect on the time to progression is larger when treatment is initiated in the non-metastatic stage of disease than when initiated once metastases have developed and because it is assumed 20% cannot be treated further after development of metastasis if not treated with enzalutamide in nmCRPC. As a result of the longer time in MFS and longer overall survival, most cost elements show an increase when enzalutamide is initiated early rather than late. The cost of subsequent therapy decreased by ██████████; hospital costs increases by ██████████; side-effects by DKK 47; and patient costs by ██████████.

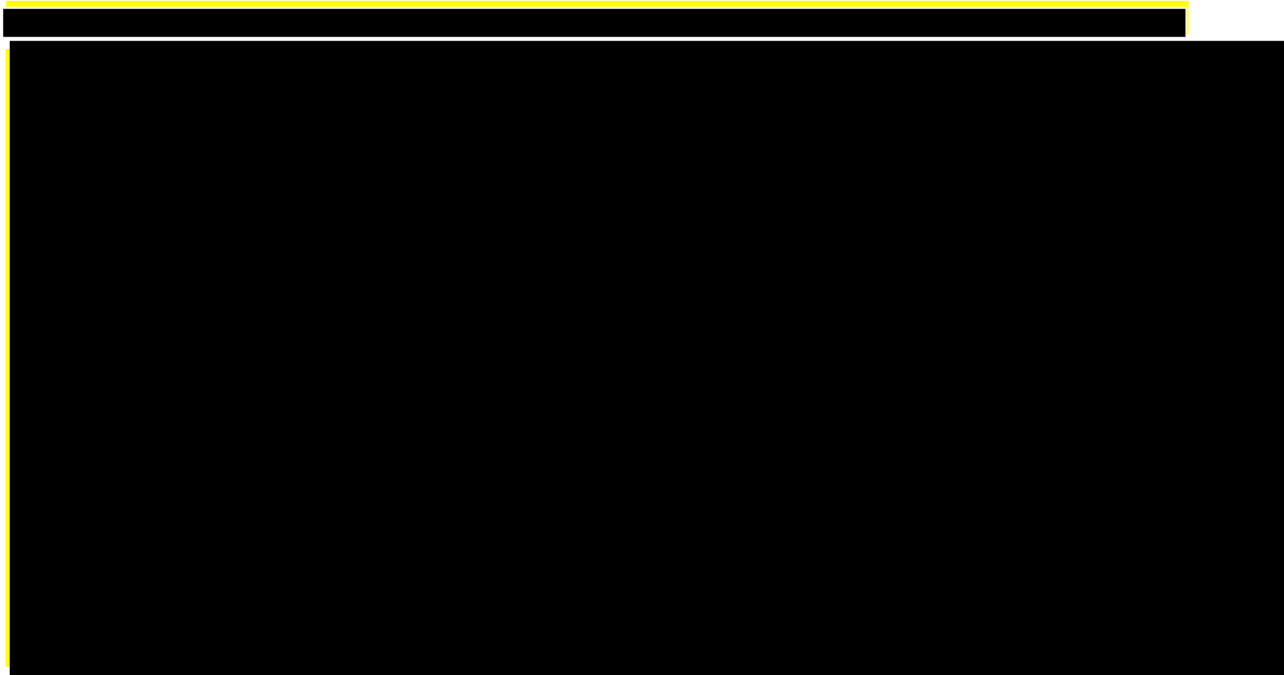
The resulting net-present societal cost per patient is DKK 1,090,115 when enzalutamide is used early in the treatment of high-risk nmCRPC compared to DKK 447,752 when using current standard treatment. The incremental discounted cost is 612,363 over 15 years when evaluated at pharmacy purchasing prices.

### 2.4.3 Sensitivity analyses

#### Univariate sensitivity analysis

Sensitivity of the results were tested in univariate and multivariate sensitivity analysis.

The univariate sensitivity analysis involved re-estimation of the net-present cost, varying the main model settings, clinical parameters and cost estimates within a range of values. Where parameters were estimated with confidence intervals (e.g., the parametric survival curves and estimates from clinical trials) these formed the range of tested values. Otherwise, 20% variation was tested. Appendix B provides the actual values applied. ██████████ provides the results of the analysis for incremental societal cost (showing only the 15 parameters with the greatest impact on incremental cost). The incremental cost is primarily sensitive to the shape of the MFS curves for enzalutamide and ADT in nmCRPC. Notably, the model is insensitive to most cost parameters (except the price of enzalutamide) and to survival.



**The impact of the choice of parametric survival curves for MFS and OS.**

Each function was tested using the same distribution for the enzalutamide and ADT-alone arm. Table 12 shows the results of the multiway sensitivity analysis. The incremental cost per patient is closely linked to the predicted gain in MFS. This is not surprising given that treatment in nmCRPC is continued until progression but it is an important aspect to observe when comparing different treatment of patient with nmCRPC. Observe also that although a higher gain in metastasis free survival is associated with a higher incremental cost per patient, the incremental cost per month without metastases is decreasing.

Furthermore, the MFS and OS function giving the lowest and highest predicted mean MFS and lowest highest predicted 5-year survival in the ADT alone arm was combined in a 'worst prognosis' and 'best prognosis' scenario, respectively.

The analysis show that the incremental societal cost is sensitive to the severity of the disease. The better the prognosis is for patient treated with standard care, the higher the incremental cost of using enzalutamide early in the disease progression is.

**Table 12 Scenario analyses of survival (MFS and OS) models applied.**

MFS		OS		Model prediction				Incremental societal costs	Metastasis free survival gained (months)	Cost per metastasis free survival gained DKK/month
Enzalutamide	ADT alone	Enzalutamide	ADT alone	ADT MFS	ADT 5y OS	Enza MFS	Enza 5y OS			
<b>Base case</b>										
PROSPER Enza - Spline (k=2, hazard)	PROSPER PLA - Spline (k=2, hazard)	PROSPER (IA3) Enza - OS - Weibull	PROSPER (IA3) PLA - OS - Weibull	19.5	44.7%	40.4	57.3%	612,363	20.9	29,253
<b>Multiway sensitivity analysis MFS model</b>										
PROSPER Enza - Log Normal	PROSPER PLA - Log Normal	PROSPER (IA3) Enza - OS - Weibull	PROSPER (IA3) PLA - OS - Weibull	21.3	44.7%	54.5	57.3%	821,641	33.2	24,737
PROSPER Enza - Gamma	PROSPER PLA - Gamma	PROSPER (IA3) Enza - OS - Weibull	PROSPER (IA3) PLA - OS - Weibull	<b>25.4</b>	44.7%	50.9	57.3%	811,290	25.4	31,879
PROSPER Enza - Weibull	PROSPER PLA - Weibull	PROSPER (IA3) Enza - OS - Weibull	PROSPER (IA3) PLA - OS - Weibull	<b>18.4</b>	44.7%	42.2	57.3%	627,580	23.8	26,345
PROSPER Enza - Spline (k=2, hazard)	PROSPER PLA - Spline (k=2, hazard)	PROSPER (IA3) Enza - OS - Weibull	PROSPER (IA3) PLA - OS - Weibull	19.5	44.7%	40.4	57.3%	612,363	20.9	29,253
PROSPER Enza - Exponential	PROSPER PLA - Exponential	PROSPER (IA3) Enza - OS - Weibull	PROSPER (IA3) PLA - OS - Weibull	21.3	44.7%	56.7	57.3%	853,076	35.4	24,095
PROSPER Enza - Log Logistic	PROSPER PLA - Log Logistic	PROSPER (IA3) Enza - OS - Weibull	PROSPER (IA3) PLA - OS - Weibull	23.2	44.7%	51.5	57.3%	797,901	28.2	28,271
PROSPER Enza - Spline (k=2, odds)	PROSPER PLA - Spline (k=2, odds)	PROSPER (IA3) Enza - OS - Weibull	PROSPER (IA3) PLA - OS - Weibull	23.2	44.7%	48.0	57.3%	797,901	24.7	32,279
<b>Multiway sensitivity analysis OS model</b>										
PROSPER Enza - Spline (k=2, hazard)	PROSPER PLA - Spline (k=2, hazard)	PROSPER (IA3) Enza - OS - Exponential	PROSPER (IA3) PLA - OS - Exponential	19.3	<b>55.5%</b>	40.1	63.9%	490,987	20.8	23,558
PROSPER Enza - Spline (k=2, hazard)	PROSPER PLA - Spline (k=2, hazard)	PROSPER (IA3) Enza - OS - LogNormal	PROSPER (IA3) PLA - OS - LogNormal	19.5	47.5%	40.4	60.6%	578,372	20.9	27,629
PROSPER Enza - Spline (k=2, hazard)	PROSPER PLA - Spline (k=2, hazard)	PROSPER (IA3) Enza - OS - LogLogistic	PROSPER (IA3) PLA - OS - LogLogistic	19.5	45.9%	40.4	58.2%	575,473	20.9	27,490

MFS		OS		Model prediction				Incremental societal costs	Metastasis free survival gained (months)	Cost per metastasis free survival gained DKK/month
Enzalutamide	ADT alone	Enzalutamide	ADT alone	ADT MFS	ADT 5y OS	Enza MFS	Enza 5y OS			
PROSPER Enza - Spline (k=2, hazard)	PROSPER PLA - Spline (k=2, hazard)	PROSPER (IA3) Enza - OS - Gamma	PROSPER (IA3) PLA - OS - Gamma	19.5	46.8%	40.4	57.3%	548,879	20.9	26,220
PROSPER Enza - Spline (k=2, hazard)	PROSPER PLA - Spline (k=2, hazard)	PROSPER (IA3) Enza - OS - Gompertz	PROSPER (IA3) PLA - OS - Gompertz	19.4	<b>44.1%</b>	40.1	56.3%	609,454	20.7	29,449
<b>Scenario analysis "Best prognosis scenario"</b>										
PROSPER Enza - Gamma	PROSPER PLA - Gamma	PROSPER (IA3) Enza - OS - Exponential	PROSPER (IA3) PLA - OS - Exponential	32.2	55.5%	52.5	63.9%	761,181	20.3	37,502
<b>Scenario analysis "Worst prognosis scenario"</b>										
PROSPER Enza - Weibull	PROSPER PLA - Weibull	PROSPER (IA3) Enza - OS - Gompertz	PROSPER (IA3) PLA - OS - Gompertz	18.4	44.1%	41.4	56.3%	617,679	23.0	26,874

\* Models with lowest and highest predicted value in the ADT alone arm marked in bold texts. Combinations with highest/ lowest predicted MFS and highest/ lowest 5 year survival were combined in "Best prognosis" and "Worst prognosis" scenarios, respectively



Furthermore, scenario analysis was used to assess the impact on treatment sequence on the incremental cost. Table 13 shows the results. The analyses tested the impact of the number of patients treated in each of the mCRPC lines of therapy. The analysis reveal that the incremental cost of enzalutamide in nmCRPC is increasing with increasing number of patient being treated in PD2 and decreasing with increased number of patients in PD1 and PD3.

Furthermore, if the median PFS from the PREVAIL study in pre-chemo mCPRC patients (19.7 months) is used the estimate for the expected treatment duration in PD1 (mainly consisting of enzalutamide) the cost of enzalutamide in mCRPC is decreased by 40,000 per patient. Finally, if treatment of patients in PD1 in the ADT alone arm is assumed to be only enzalutamide, the incremental cost of using enzalutamide in nmCRPC decreases to 551,457.

**Table 13 Scenario analyses of assumption related to treatment sequence**

Scenario	Enzalutamide. Societal cost	ADT alone. Societal cost	Incremental cost
<b>Base case</b>	<b>1,090,115</b>	<b>477,752</b>	<b>612,363</b>
Pct treated in PD1 increased to 100%	1,092,752	542,239	550,513
Pct treated in PD2 increased to 80%	1,130,388	481,078	649,311
Pct treated in PD3 increased to 50%	1,105,308	524,859	580,449
Median duration in PD1 equal to PREVAIL PFS	1,090,115	520,787	569,328
No docetaxel in PD1 (ADT alone arm)	1,090,115	538,658	551,457

In summary, the sensitivity analyses show that the incremental cost is mainly sensitive to the duration of MFS and survival in the patient population; cost will be higher in scenarios where nmCPRC is associated with a good prognosis (slow transition from nmCRPC to mCRPC and a long life-expectancy) compared to sceanarios with a poor prognosis (high risk of developing mCPRC and short life-expectancy). The result is furthermore (but to a lower extent) sensitive to subsequent treatment.

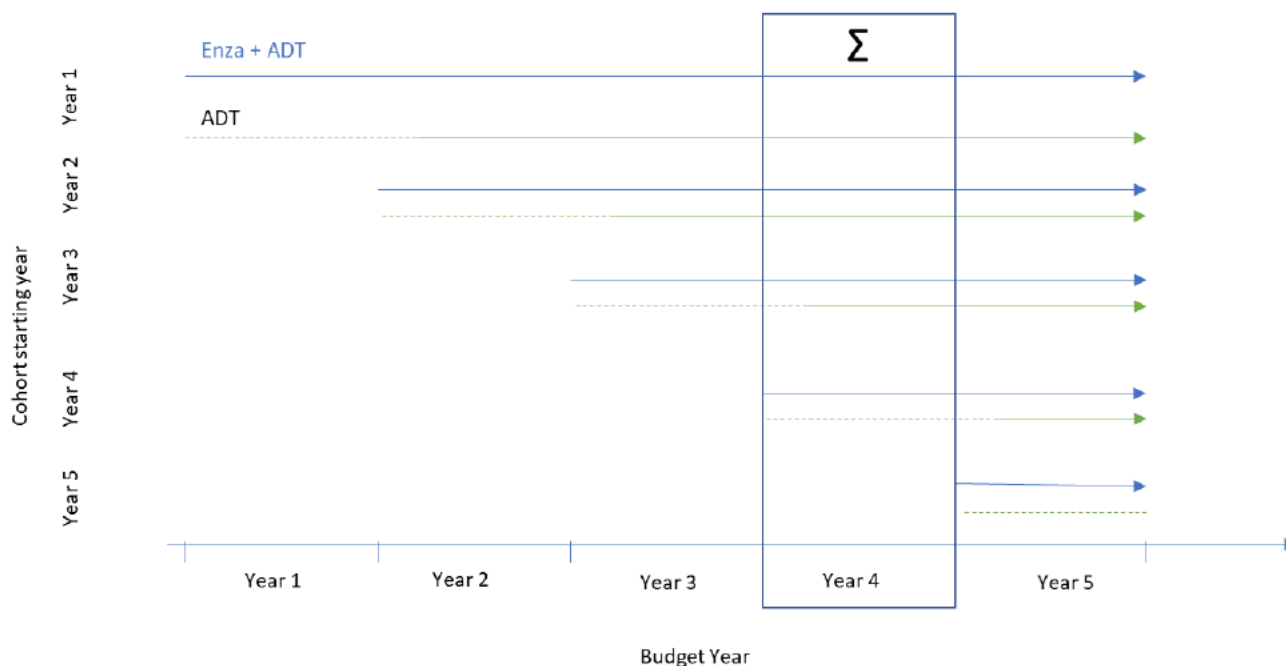
### 3 Budget impact

#### 3.1 Method

The impact of introducing enzalutamide as standard treatment in high-risk nmCRPC was calculated using a 5-year budget impact model.

The model is illustrated in Figure 4. A cohort of patients start treatment each year. In line with the cost-analysis, it is assumed that each cohort of patient starting treatment in a given year (say year X) will stay on treatment for an average until progression. Patients on the standard treatment arm will start on treatment when metastases develop (time to start of treatment illustrated with dotted line). Treatment duration (and time to developing metastases) are estimated using the same Markov model as the net-present cost. For each arm, the costs are accrued for up to year 5. The budget impact in year X is captured as the sum in year X. Costs in the budget impact are not discounted.

Figure 4 Illustration of budget impact model



### 3.2 Number of patients

According to the protocol from the Medicine Council, it is stated that approximately 100 patients per year will be eligible for treatment with enzalutamide treatment in nmCRPC (Medicinrådet 2020a). Table 14 shows the assumption of uptake of use in nmCRPC and the resulting number of patients treated with enzalutamide in nmCRPC and according to standard of care. Uptake in the group of eligible patients is assumed to be 100% (however only 90% year 1). These assumptions are based on the apalutamide assessment (DMC, 2021). If enzalutamide is not adopted for use in nmCRPC, all patients will be treated according to standard of care.

Table 14 Uptake of enzalutamide in nmCRPC and estimated number of patients

Year	Enzalutamide uptake in nmCRPC	Patients treated in nmCRPC	Patients treated according to current standard
1	90%	90	10
2	100%	100	0
3	100%	100	0
4	100%	100	0
5	100%	100	0

### 3.3 Results

#### Base case

Table 15 shows the results of the base case budget impact analysis.

Table 15. Estimated budget impact (regional cost) at pharmacy purchasing prices

	Budget year				
	1	2	3	4	5
Scenario with enzalutamide in nmCRPC	████████	████████	████████	████████	████████
Scenario without enzalutamide in nmCRPC	████████	████████	████████	████████	████████
Budget impact	████████	████████	████████	████████	████████

## 4 Conclusion

The treatment high-risk nmCRPC patients with enzalutamide is associated with a higher cost than treating the same patients when they have developed metastasis (mCRPC) which is the current practice. This is a result of longer expected treatment duration and the discounting effects of starting treatment earlier. At pharmacy purchasing price, the incremental net-present cost is DKK ██████████ per patient. Within the prostate cancer population, high-risk nmCRPC is a small group. As the result, the annual budget impact is estimated at ████████ MDKK year one increasing to ████████ MDKK year 5.

## 5 References

- DUCG, 2017. DUCG's nationale retningslinier for diagnostik og behandling af prostatacancer. Kapitel 7 Opfølgning. Dansk Urologisk Cancer Gruppe. Revideret September 2017. [http://ducg.dk/fileadmin/www.ducg.dk/Prostatacancer/Kl.\\_retningslinjer/2018/7%20%20Opf%C3%B8lgning.pdf](http://ducg.dk/fileadmin/www.ducg.dk/Prostatacancer/Kl._retningslinjer/2018/7%20%20Opf%C3%B8lgning.pdf)
- Medicinrådet 2020a. Medicinrådets protokol for revurdering af klinisk merværdi for enzalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft. *Version 1.0.*
- Medicinrådet 2020b *Værdisætning af enhedsomkostninger v 1.4. Medicinrådet 31. januar 2020*
- Medicinrådet 2021. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende apalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft. *Version 1.0. Medicinrådet 27. januar 2021*
- Nelson JB, Love W, Chin JL, Saad F, Schulman CC, Sleep DJ et al. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer*. 2008 Nov 1;113(9):2478-87.
- De Bono, J. S., S. Oudard, M. Ozguroglu, S. Hansen, J.-P. Machiels, I. Kocak, G. Gravis, I. Bodrogi, M. J. Mackenzie and L. Shen (2010). "Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial." *The Lancet* 376(9747): 1147-1154.
- IQVIA Enzalutamide in nmCRPC core economic model: Expert review and discussion with NICE-experienced UK professor in health economics. Data on File.

- James, N. D., M. R. Sydes, N. W. Clarke, M. D. Mason, D. P. Dearnaley, M. R. Spears, A. W. Ritchie, C. C. Parker, J. M. Russell and G. Attard (2016). "Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial." *The Lancet* 387(10024): 1163-1177.
- Latimer (2013). NICE DSU Technical support document 14: survival analysis for economic evaluation alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. Updated 2013.
- RADS. (2015) RADS baggrundsnotat vedr. mCRPC 2.0
- RADS. (2016) Tillæg til Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastaserende kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC.
- Sweeney, C. J., Y.-H. Chen, M. Carducci, G. Liu, D. F. Jarrard, M. Eisenberger, Y.-N. Wong, N. Hahn, M. Kohli and M. M. Cooney (2015). "Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer." *New England Journal of Medicine* 373(8): 737-746.
- Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2020.
- Tannock, I. F., R. De Wit, W. R. Berry, J. Horti, A. Pluzanska, K. N. Chi, S. Oudard, C. Théodore, N. D. James and I. Turesson (2004). "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer." *New England Journal of Medicine* 351(15): 1502-1512.
- van Soest, R. J. and R. de Wit (2015). "Irrefutable evidence for the use of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer: results from the STAMPEDE and CHAARTED trials." *BMC medicine* 13(1): 1-3.

## Appendix A Details from extrapolation of PROSPER data

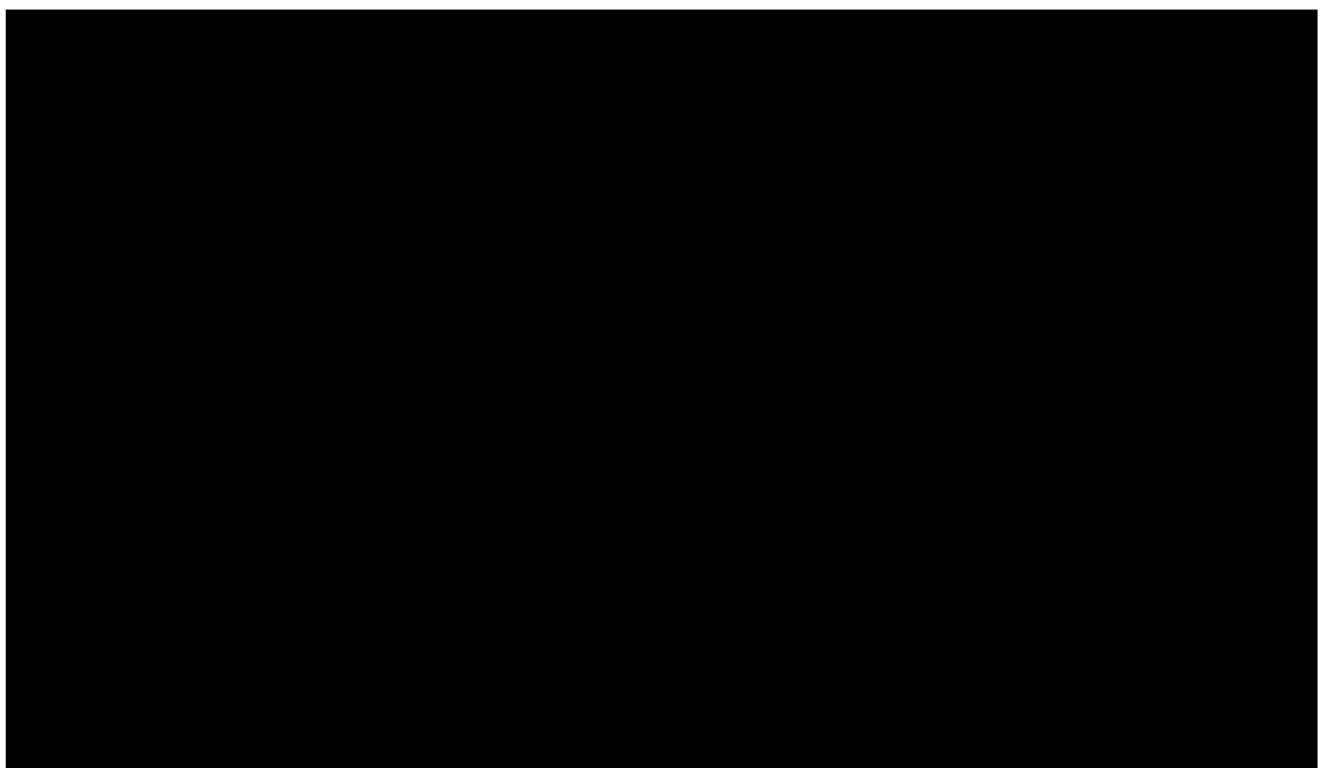
### Proportionality of hazards assumption validity

The results of the three statistical tests are provided in Table A1. The log-cumulative hazard plots assessing the validity of the assumption are provided in figure A1 though figure A6.

Table A1 Statistical testing for PH assumption (ITT analysis)

Outcome	Schoenfeld residuals	Martingale-based residuals	Time-dependent effect
MFS			
OS*			

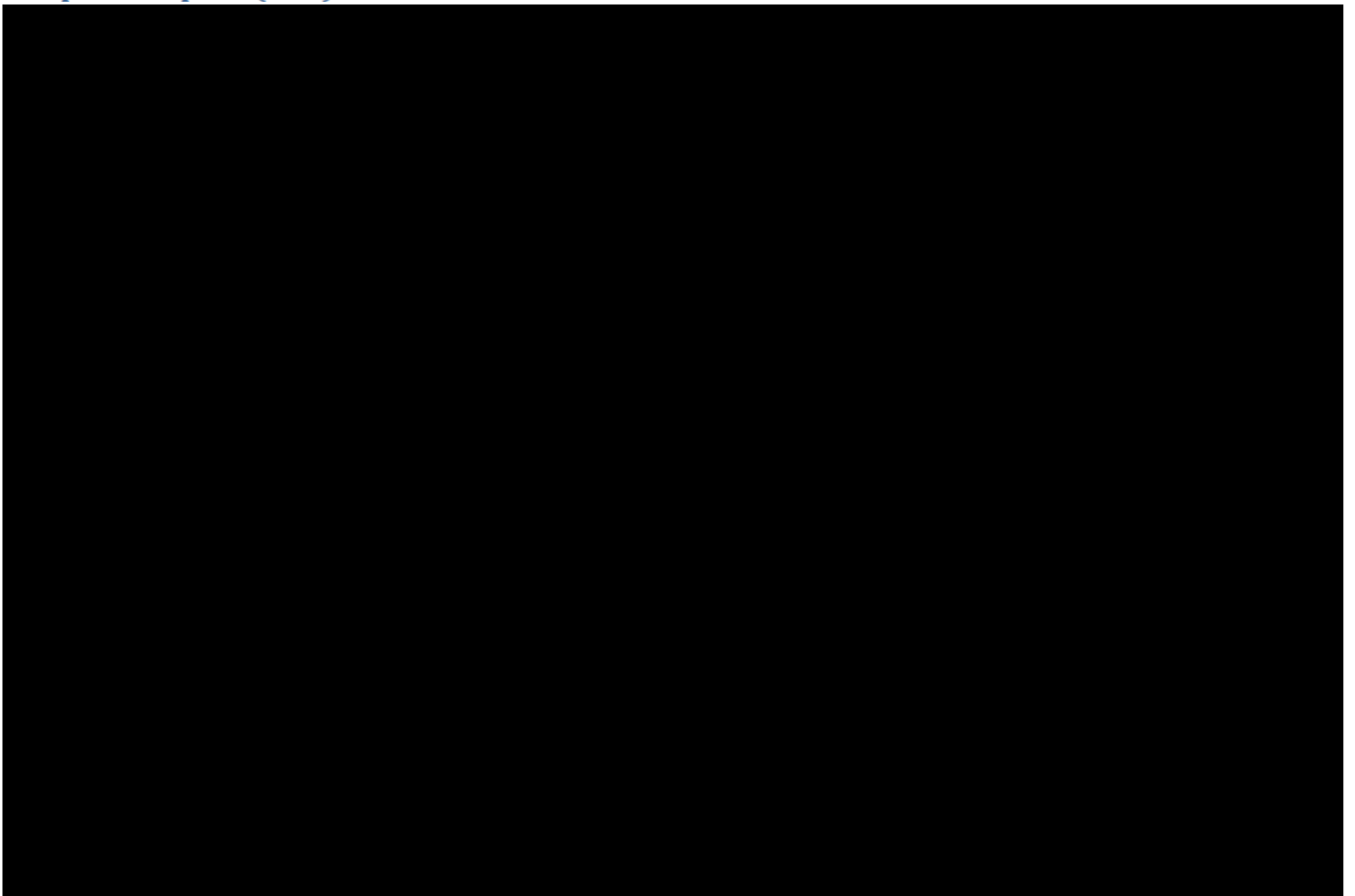
\* October, 2019 data cut-off

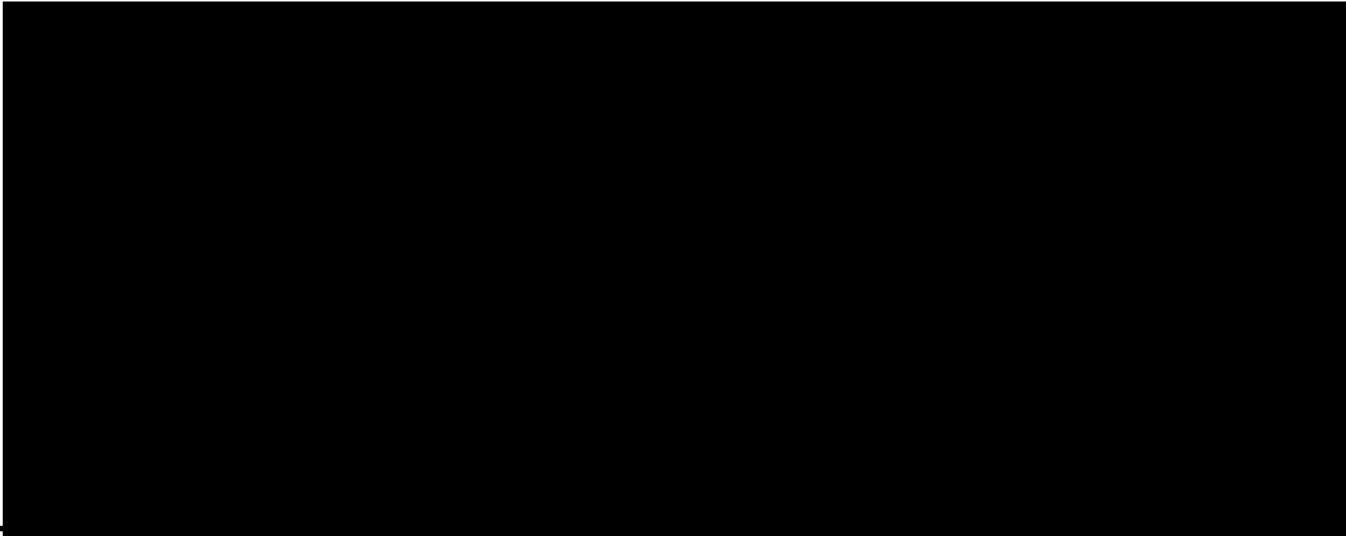




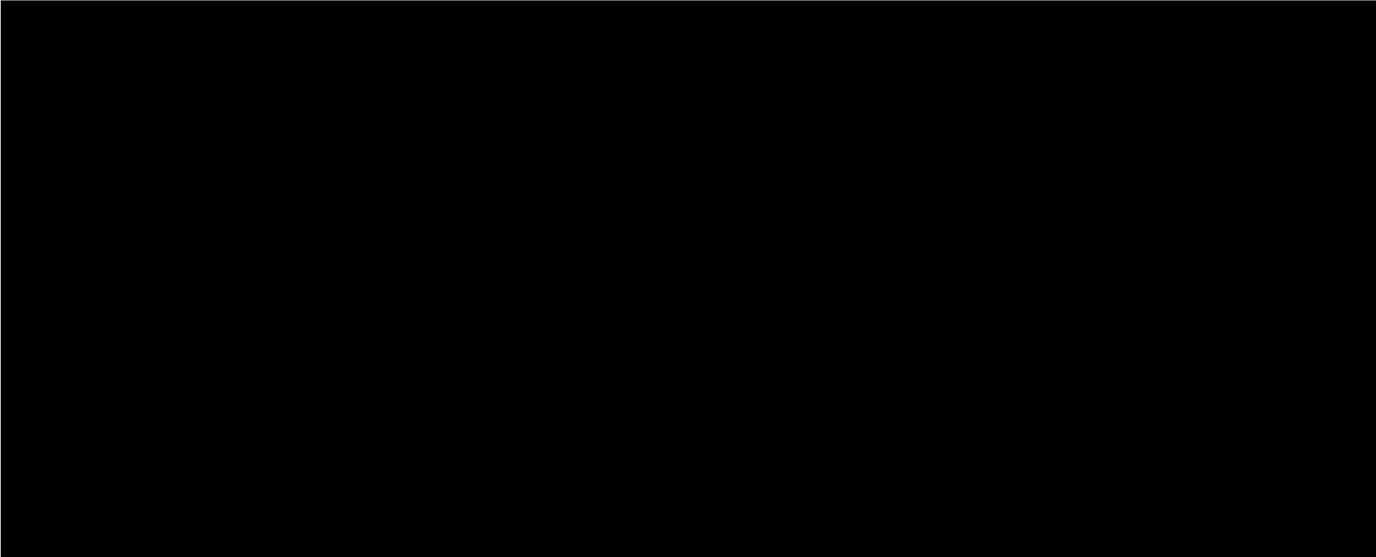
\* October 2019 data-cut

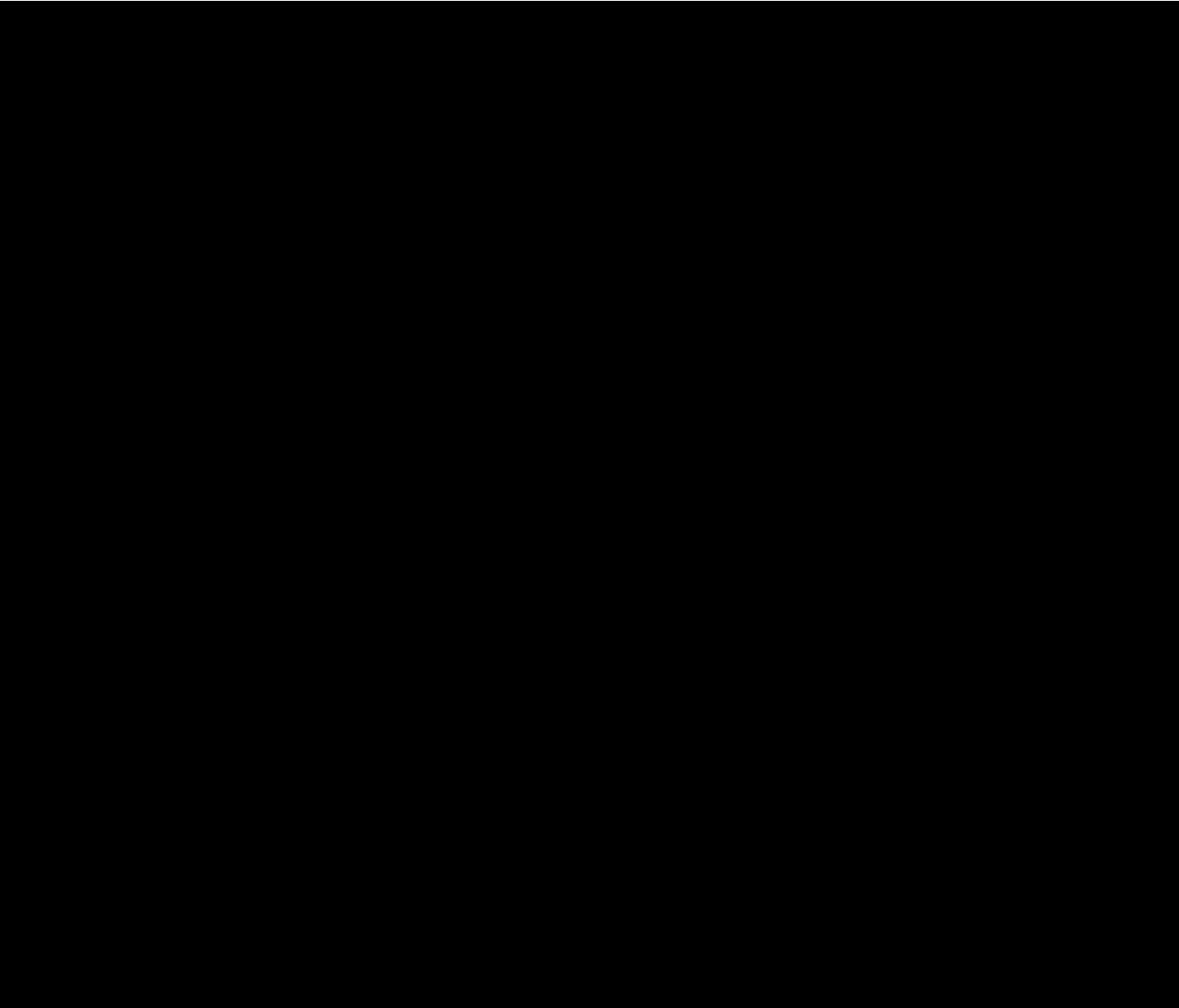
### Extrapolation plots (MFS)



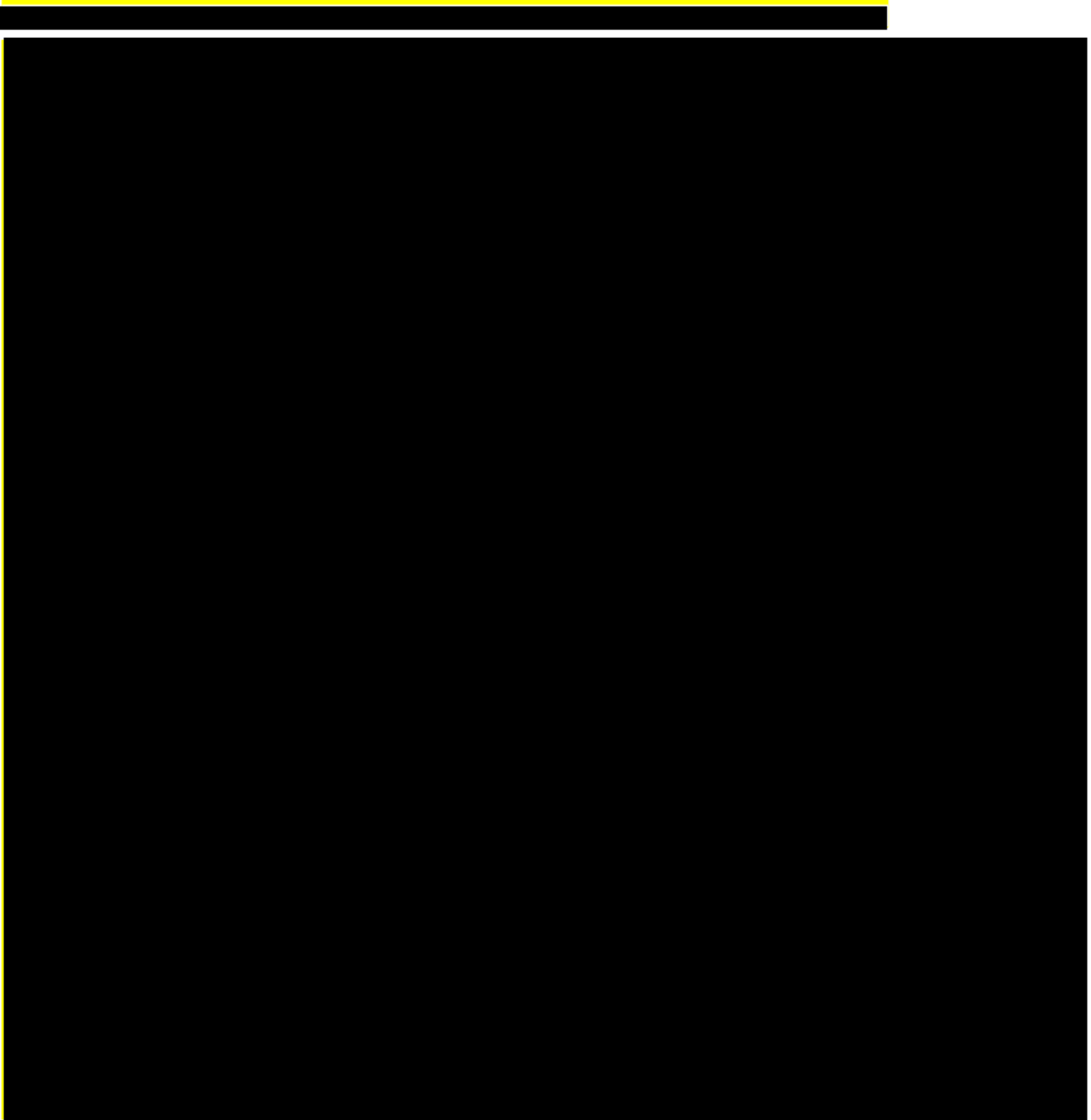


Individual parametric distributions



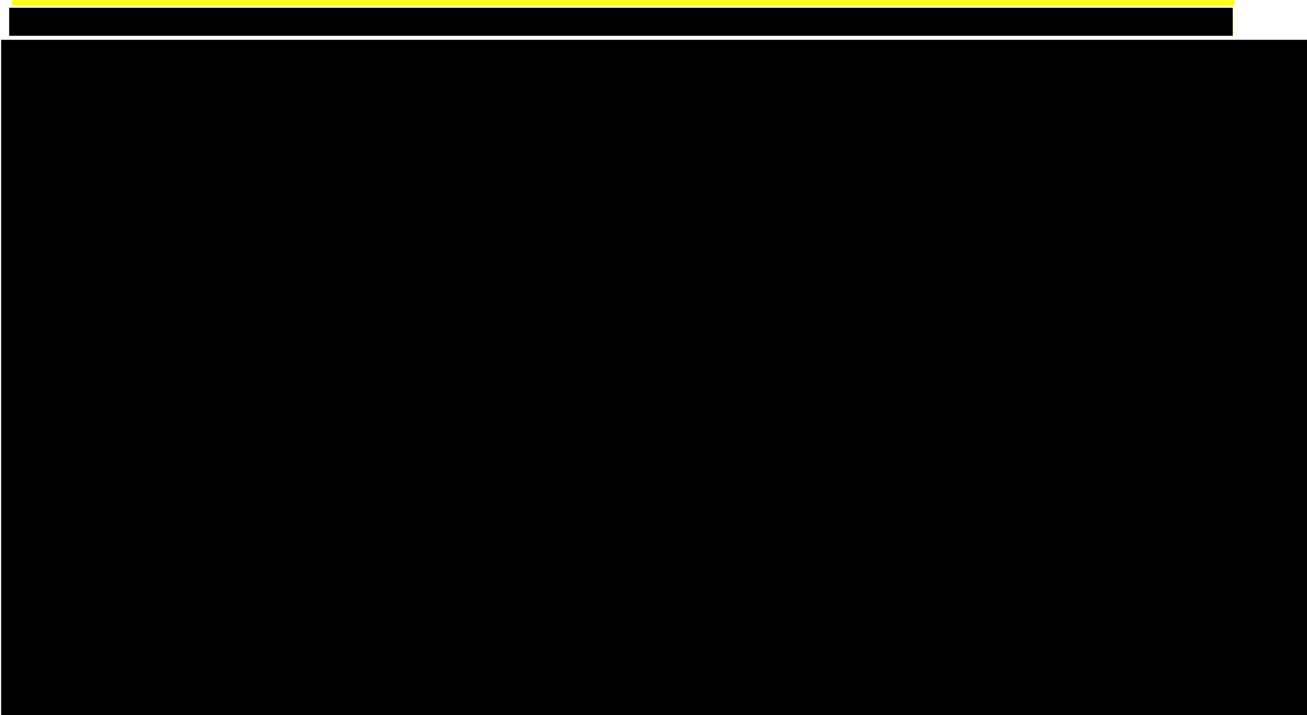






## Extrapolation plots (OS)





# Appendix B Parameter values applied in univariate sensitivity analysis

Parameter	Value 1	Value 2	Value 3
Parameter 1	Value A	Value B	Value C
Parameter 2	Value A	Value B	Value C
Parameter 3	Value A	Value B	Value C
Parameter 4	Value A	Value B	Value C
Parameter 5	Value A	Value B	Value C
Parameter 6	Value A	Value B	Value C
Parameter 7	Value A	Value B	Value C
Parameter 8	Value A	Value B	Value C
Parameter 9	Value A	Value B	Value C
Parameter 10	Value A	Value B	Value C
Parameter 11	Value A	Value B	Value C
Parameter 12	Value A	Value B	Value C
Parameter 13	Value A	Value B	Value C
Parameter 14	Value A	Value B	Value C
Parameter 15	Value A	Value B	Value C
Parameter 16	Value A	Value B	Value C
Parameter 17	Value A	Value B	Value C
Parameter 18	Value A	Value B	Value C
Parameter 19	Value A	Value B	Value C
Parameter 20	Value A	Value B	Value C
Parameter 21	Value A	Value B	Value C
Parameter 22	Value A	Value B	Value C
Parameter 23	Value A	Value B	Value C
Parameter 24	Value A	Value B	Value C
Parameter 25	Value A	Value B	Value C
Parameter 26	Value A	Value B	Value C
Parameter 27	Value A	Value B	Value C
Parameter 28	Value A	Value B	Value C
Parameter 29	Value A	Value B	Value C
Parameter 30	Value A	Value B	Value C
Parameter 31	Value A	Value B	Value C
Parameter 32	Value A	Value B	Value C
Parameter 33	Value A	Value B	Value C
Parameter 34	Value A	Value B	Value C
Parameter 35	Value A	Value B	Value C
Parameter 36	Value A	Value B	Value C
Parameter 37	Value A	Value B	Value C
Parameter 38	Value A	Value B	Value C
Parameter 39	Value A	Value B	Value C
Parameter 40	Value A	Value B	Value C
Parameter 41	Value A	Value B	Value C
Parameter 42	Value A	Value B	Value C
Parameter 43	Value A	Value B	Value C
Parameter 44	Value A	Value B	Value C
Parameter 45	Value A	Value B	Value C
Parameter 46	Value A	Value B	Value C
Parameter 47	Value A	Value B	Value C
Parameter 48	Value A	Value B	Value C
Parameter 49	Value A	Value B	Value C
Parameter 50	Value A	Value B	Value C



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Medicinrådets protokol  
for revurdering af  
enzalutamid til  
behandling af højrisiko  
ikke-metastaserende  
kastrationsresistent  
prostatakræft

## Om Medicinerådet

Medicinerådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinerådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinerådets proces og metode, som du kan finde på Medicinerådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinerådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinerådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.*

Godkendt af Medicinerådet den 17. september 2020

Dokumentnummer 90438

Versionsnummer 1.0

© Medicinerådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

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

Sprog: dansk

Format: pdf



## Indhold

1	Begreber og forkortelser .....	3
2	Introduktion .....	4
2.1	Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft .....	4
2.2	Enzalutamid .....	4
2.3	Nuværende behandling .....	5
3	Kliniske spørgsmål .....	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	5
3.2	Effektmål .....	5
3.2.1	Kritiske effektmål .....	6
3.2.2	Vigtige effektmål .....	7
4	Litteratursøgning .....	8
5	Databehandling og -analyse .....	9
6	Evidensens kvalitet .....	10
7	Andre overvejelser .....	10
8	Relation til behandlingsvejledning .....	10
9	Referencer .....	10
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	12
11	Versionslog .....	13

## 1 Begreber og forkortelser

ADT	Androgen deprivationsterapi
AE	Uønsket hændelse ( <i>Adverse event</i> )
CI	Konfidensinterval
CRPC	Kastrationsresistent prostatakraft ( <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i> )
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FACT-P	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>
GRADE	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
ITT	<i>Intention to treat</i>
LHRH	<i>Luteinising Hormone Releasing Hormone</i>
mCRPC	Metastaserende kastrationsresistent prostatakraft ( <i>Metastatic CRPC</i> )
MFS	Metastasefri overlevelse ( <i>Metastasis free survival</i> )
nmCRPC	Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft ( <i>Non-metastatic CRPC</i> )
OS	Samlet overlevelse ( <i>Overall Survival</i> )
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
PP	<i>Per-protocol</i>
PSA	Prostata-specifikt antigen
RCT	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SRE	Skeletrelateret hændelse ( <i>Skeletal-related event</i> )

## 2 Introduktion

Enzalutamid til ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft (nmCRPC) blev behandlet i Medicinrådet i perioden 26. marts til 24. september 2019. Enzalutamid er ikke anbefalet som standardbehandling.

I maj 2020 blev en opdateret analyse for samlet overlevelse publiceret. På den baggrund har Medicinrådet igangsat en ny vurdering af enzalutamid. Da den oprindelige vurdering blev foretaget efter en ældre version af Metodehåndbogen, er denne protokol udarbejdet.

### 2.1 Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft

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

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

Patienter med CRPC opdeles i to grupper i forhold til tilstedeværelse af metastaser. Ikke-metastaserende CRPC (nmCRPC) defineres som CRPC uden påviste fjerne metastaser. De fleste patienter med nmCRPC er asymptomatiske og har derfor forholdsvis god livskvalitet. 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]. 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-årsoverlevelsen er ca. 20 % [5].

### 2.2 Enzalutamid

Enzalutamid blev senest godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til behandling af voksne patienter med højrisiko nmCRPC, hvor højrisiko defineres som PSA-fordoblingstid på eller under 10 måneder. Enzalutamid er desuden godkendt til behandling af patienter med metastaserede CRPC (mCRPC), som er asymptomatiske eller har lette symptomer efter svigt af ADT, og hvor kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret, og behandling af mCRPC-patienter, hvis sygdom er progredieret under eller efter taxanbaseret kemoterapibehandling [6,7].

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

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

## 2.3 Nuværende behandling

I udgangspunktet tilbydes patienter med højrisiko nmCRPC behandling med livsforlængende sigte. Patienterne behandles med 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 standardbehandling i Danmark til patienter med højrisiko nmCRPC, hvor eneste tegn på sygdomsprogression er stigende PSA-niveau uden radiologisk bevis for fjernmetastaser.

## 3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vores vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

#### *Population*

Patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft (nmCRPC). Højrisiko defineres som PSA-fordoblingstid på eller under 10 måneder og  $PSA \geq 2$  ng/ml.

#### *Intervention*

Enzalutamid, 160 mg én gang dagligt, i kombination med ADT.

#### *Komparator*

ADT.

#### *Effektmål*

De valgte effektmål står i tabel 1.

### 3.2 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 1. For hver effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

**Tabel 1. Effektmål.**

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median OS i antal måneder	6 måneder
			OS-rate ved 3 år	5 %-point
Bivirkninger / uønskede hændelser (AE'er)	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med grad 5 bivirkninger	2 %-point
			Derudover en kort beskrivelse af hændelserne	
	Vigtig		Andel patienter med grad 3-4 AE'er	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne	Narrativ vurdering
Metastasefri overlevelse (MFS)	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Median MFS i antal måneder	12 måneder
			MFS-rate ved 3 år	20 %-point
Skeletrelaterede hændelser (SRE'er)	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der er fri for skeletrelaterede hændelser efter 3 år	5 %-point
Livskvalitet målt ved FACT-P	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter, som oplever en $\geq 10$ points reduktion fra baseline ved kort (mlm. 2-6 mdr.) og lang (længere (> 6 mdr.) opfølgningstid	10 %-point

For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

### 3.2.1 Kritiske effektmål

#### *Samlet overlevelse*

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 median OS og OS-rate til at vurdere den absolutte effekt.

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 kritiske, idet de omhandler mortalitet som følge af behandlingen.

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 patienterne i udgangspunktet er asymptomatiske, metastasefri og har relativ lang forventet overlevelse. Den mindste klinisk relevante forskel er derfor sat til 2 procentpoint.

### 3.2.2 Vigtige effektmål

#### *Uønskede hændelser grad 3-4*

Uønskede hændelser har betydning for den enkelte patients livskvalitet og efterlevelse af behandling. Fagudvalget anser derfor uønskede hændelser grad 3-4 som et vigtigt effektmål.

Fagudvalget ønsker en sammenligning af andelen af patienter, der får uønskede hændelser grad 3-4. Da der typisk er tale om asymptomatiske patienter, betragter fagudvalget selv få tilfælde af uønskede hændelser grad 3-4 som alvorlige. Fagudvalget vil derfor kun acceptere en lille forskel i forekomsten af uønskede hændelser grad 3-4, 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 EMAs produktresumé. Ved kardiovaskulære hændelser ønsker fagudvalget desuden en opgørelse af type (hjerteinfarkt, cerebralt infarkt, cerebral hæmoragi, atrieflimren, hypertension eller venøs emboli).

#### *Metastasefri overlevelse*

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 [8] eller forekomst af bløddelsmetastaser bestemt ved CT- eller MR-skanning i henhold til *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) [9]. Enkelte undersøgelser indikerer, at der er en positiv korrelation mellem MFS og OS hos patienter med nmCRPC, men fagudvalget anser endnu ikke en sådan sammenhæng for veldokumenteret [10,11].

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*

En skeletrelateret hændelse (SRE) er en selvstændig alvorlig begivenhed, som kan være relateret til knoglemetastaser. SRE'er defineres som patologiske frakturer, tværsnitssyndrom, 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 der er tale om alvorlige tilstande, som er invaliderende for patienten og kræver behandling og/eller indlæggelse. 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.

### *Livskvalitet*

Fagvalget 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 betydelig 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 [12]. En høj samlet score på en skala fra 0-156 point indikerer høj livskvalitet. En ændring i score på mindst 6-10 point indikerer en klinisk relevant forbedring eller forværring i livskvalitet. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som forskellen i andelen af patienter, som oplever  $\geq 10$  points reduktion fra baseline ved kort (mellem 2 og 6 måneder) og lang ( $> 6$  måneder) opfølgningstid baseret på Basch et al. 2013, som benytter en mere konservativ grænse [13]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoint.

## 4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor enzalutamid og ADT er sammenlignet direkte med ADT alene.

Medicinrådet har fundet følgende fuldtekstartikler, som indeholder en direkte sammenligning mellem enzalutamid og komparator:

- Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2197–206 [14].
- 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; 556-569 [15].
- 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 [16].

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldtekstartikler men skal konsultere EMAs European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

## 5 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

### Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimererne.

### Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

### Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.



## Narrative analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

## 6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (*Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation*) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

## 7 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

## 8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget vil derfor ikke tage stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

## 9 Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark 2018 - Cancerregisteret [internet]. 2019. Tilgængelig fra: [https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kraeft-\\_nyetilfaelde](https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kraeft-_nyetilfaelde)
2. Sundhedsdatastyrelsen. Kræftoverlevelse i Danmark 2004-2018 - Cancerregisteret [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kraeft\\_overlevelse#:~:text=Kræftoverlevelse i Danmark&text=Sundhedsdatastyrelsen administrerer Cancerregisteret%2C som indeholder,indberetter alle kræfttilfælde til Sundhed](https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kraeft_overlevelse#:~:text=Kræftoverlevelse i Danmark&text=Sundhedsdatastyrelsen administrerer Cancerregisteret%2C som indeholder,indberetter alle kræfttilfælde til Sundhed)
3. DUCG - Dansk Urologisk Cancer Gruppe DaProCa (Prostatacancer). Kliniske retningslinjer 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://ducg.dk/daproca-prostatacancer/>

4. RADS. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2015;
5. Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int*. 2017;120(5):E80–6.
6. European Medicines Agency (EMA). Xtandi: EPAR - Product information [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_en.pdf)
7. European Medicines Agency (EMA). Xtandi: EPAR - Public Assessment Report [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0039-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0039-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
8. 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* [internet]. 2016;34(12):1402–18. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.64.2702>
9. 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.
10. 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.
11. Mori A, Hashimoto K, Koroki Y, Wu DB, Group F. The correlation between metastasis-free survival and overall survival in non-metastatic castration resistant prostate cancer patients from the Medical Data Vision claims database in Japan non-metastatic castration resistant prostate cancer patients from t. *Curr Med Res Opin* [internet]. 2019;35(10):1745–50. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1619543>
12. 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).
13. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: Patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1193–9.
14. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2020;382(23):2197–206. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2003892>
15. 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; 556-569. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518308982>
16. 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.

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Joens Svestrup Afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
<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, ph.d., lektor	Region Syddanmark
Redas Trepiakas Overlæge	Region Sjælland
Rikke Tandrup Nielsen Overlæge	Region Hovedstaden
Stine Trolle Poulsen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Marie Thue Pank Afdelingslæge	Dansk Urologisk Selskab
Ole Jensen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Leif Otterstrøm Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
Dampfærgevej 27-29, 3. th.  
2100 København Ø  
+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

## 11 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	17. september 2020	Godkendt af Medicinrådet.