



Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019_104 – Enzalutamid (Xtandi) –
Indikasjon IV: I kombinasjon med
androgen deprivasjonsterapi til
behandling av voksne menn med
metastatisk hormonsensitiv
prostatakreft

Oppsummering av innsendt
dokumentasjon

29-09-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemidlet Xtandi (enzalutamid). Legemiddelverket har *oppsummert* (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av Xtandi i henhold til bestilling (ID2019_104: Enzalutamid (Xtandi) - Indikasjon IV - I kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi til behandling av voksne menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakrefte), og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Astellas Pharma A/S (videre omtalt som Astellas).

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Xtandi til behandling av voksne menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakrefte (mHSPC). Den generelle kliniske effekten av Xtandi ved behandling av mHSPC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 400 pasienter med mHSPC er aktuelle for behandling med Xtandi hvert år i Norge.

Behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakrefte (mHPC) i norsk klinisk praksis

Livslang kastrasjon (dvs. serumtestosteron <1,7 ng/l) med legemidler (medikamentell/kjemisk kastrasjon) eller kirurgisk kastrasjon (orkiektomi), også omtalt som androgen deprivasjonsterapi (ADT), danner grunnlaget for å oppnå sykdomskontroll ved mHSPC. Legemidlene som brukes ved medikamentell/kjemisk kastrasjon virker ved å redusere mengden androgener i blodet (GnRH-agonist eller -antagonist), eller ved å blokkere androgenreseptor. Etablert førstelinjebehandling i norsk klinisk praksis for pasienter med *nydiagnostisert* (primærmetastatisk) mHSPC er tidsavgrenset behandling med docetaksel kjemoterapi i kombinasjon med ADT. For øvrige mHSPC-pasienter er behandling med apalutamid (Erleada) i kombinasjon med ADT besluttet innført i Norge. Pasienter med primærmetastatisk prostatakrefte og lav metastasebyrde (<5 skjelettmetastaser på skjelettsintigrafi og fravær av viscerale metastaser) bør vurderes for høydosert strålebehandling mot prostata etter oppstart kastrasjonsbehandling og eventuell gjennomført induksjonskjemoterapi (docetaksel).

Legemidlene abirateron, apalutamid og enzalutamid blir ansett som faglig likeverdige legemidler, og i anbudskonkurransen om levering av legemidler til behandling av prostatakrefte (LIS 2207c Prostatakrefte) blir disse tre legemidlene sammenliknet med hverandre for behandling av mHSPC.

Effektdokumentasjon

Studien som hovedsakelig danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklede metodevurderingen er fase III-studien ARCHES, som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for indikasjonsutvidelsen til Xtandi (mHSPC). ARCHES-studien er en dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert studie av Xtandi hos voksne menn med mHSPC, enten nydiagnostiserte (*de novo*) eller påvist etter tidligere lokalbehandling. Pasientene ble randomisert til henholdsvis Xtandi eller placebo, med tillegg av ADT i begge behandlingsgrupper.

Det primære effektendepunktet var radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS). Resultater fra ARCHES-studien viste at kombinasjonen Xtandi + ADT gav en signifikant reduksjon i risikoen for radiografisk sykdomsprogresjon eller død sammenliknet med ADT alene (HR: 0,39; 95 % KI: 0,30-0,50; p <0,001).

Mediantid for rPFS ble ikke nådd for Xtandi + ADT-gruppen, mens den var 19,0 måneder for placebo + ADT-gruppen. Data for totaloverlevelse (OS) var umodne ved primært analysetidspunkt, og mediantid for OS ble ikke nådd for noen av behandlingsgruppene.

Det foreligger nå oppdaterte og publiserte data fra ARCHES-studien, hvor endelige resultater for OS presenteres. Resultatene fra dette siste analysetidspunktet viste at kombinasjonen Xtandi + ADT gav en signifikant reduksjon i risiko for død sammenliknet med ADT alene (HR: 0,66; 95 % KI: 0,53-0,81; $p < 0,001$). Mediantid for OS ble ikke nådd for noen av behandlingsgruppene. Det ble estimert at ved 24, 36 og 48 måneder var henholdsvis 86 %, 78 % og 71 % av pasientene som ble randomisert til Xtandi + ADT-gruppen fortsatt i live, mens tilsvarende andeler var henholdsvis 82 %, 69 % og 57 % for pasientene som ble randomisert til placebo + ADT-gruppen.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet (Xtandi). Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I en tidligere metodevurdering av legemidlet Zytiga (abirateron) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko mHSPC i kombinasjon med ADT, har Legemiddelverket beregnet at høyrisiko mHSPC for subgruppen som behandles med ADT alene har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7 QALYs.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

LIS-anbud

Xtandi vil kunne inngå i anbudet om levering av legemidler til behandling av prostatakreft (LIS 2207c Prostatakreft). Ytterligere informasjon vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 PROSTATAKREFT, INKL. METASTATISK HORMONSENSITIV PROSTATAKREFT (MHSPC).....	9
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 BEHANDLING AV METASTATISK HORMONSENSITIV PROSTATAKREFT (MHSPC)	14
1.4.1 Behandling med enzalutamid	14
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis	15
1.4.3 Plassering av enzalutamid i behandlingstilbudet	17
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	19
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	19
2.1.1 Studier som pågår.....	22
2.1.2 Innsendt klinisk dokumentasjon	23
3 AVSLUTTENDE MERKNADER	38
REFERANSER.....	39

LOGG

Bestillings-ID:	<i>ID2019_104: Enzalutamid (Xtandi) - Indikasjon IV - I kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi til behandling av voksne menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft</i>
Ordlyd i bestilling:	En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (løp A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for enzalutamid (Xtandi) i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi til behandling av (voksne menn med) metastatisk hormonsensitiv prostatakraft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Astellas Pharma A/S
Preparat:	Xtandi
Virkestoff:	Enzalutamid
Indikasjon:	Xtandi er indisert til behandling av voksne menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) i kombinasjon med androgen deprivasjonsbehandling
ATC-nr:	L02BB04

Prosess

Tidspunkt for MT for indikasjons-utvidelsen	30-04-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	08-11-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	19-11-2021
Saken tildelt saksbehandler	08-06-2022
Klinikere kontaktet for første gang	-
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	13-06-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt:	29-09-2022
Saksbehandlingstid:	314 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 314 dager, hvorav 201 dager i kø i påvente av tildeling til saksbehandler.
Saksutreder:	Elin H. J. Bjørnhaug

ORDLISTE

ADT	Androgen deprivasjonsterapi
AE	Uønsket medisinsk hendelse (adverse event)
APT	Absolutt prognosetap
CRPC	Kastrasjonsresistent prostatakraft
EAU	European Association of Urology
GnRH	Gonadotropinfrigjørende hormon
HSPC	Hormonsensitiv prostatakraft
LHRH	Luteiniserende hormonfrigjørende hormon
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
mCRPC	Metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft
mHSPC	Metastatisk hormonsensitiv prostatakraft
MT	Markedsføringstillatelse
nmCRPC	Ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft
NSAA	Ikke-steroid antiandrogen
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PSA	Prostata spesifikt antigen
QALY	Kvalitetsjustert leveår
rPFS	Radiografisk progresjonsfri overlevelse
SAE	Alvorlig uønsket medisinsk hendelse (serious adverse event)

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes enzalutamid (Xtandi) til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi (ADT). Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* (ikke vurdering) av effekt og sikkerhet ved bruk av enzalutamid i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2019_104) (1). Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Astellas Pharma a/s (heretter omtalt som Astellas), og godkjent preparatomtale (2).

Enzalutamid er en oralt administrert, potent hemmer av androgenreseptorsignaleringen, og blokkerer flere trinn i androgenreseptorsignalveien. Dermed reduseres prostatakraftcellenes vekst, og kreftcelledød og tumorregresjon kan induseres. Enzalutamid fikk første markedsføringstillatelse (MT) i Norge og EU 21.06.2013 knyttet til behandling av prostatakraft, men for en annen indikasjon/pasientpopulasjon enn den som gjelder for denne metodevurderingen. Enzalutamid fikk MT i Norge og EU 30.04.2021 for indikasjonsutvidelsen «*behandling av voksne menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) i kombinasjon med androgendeprivasjonsbehandling*».

Det har tidligere blitt utført en metodevurdering av legemidlet apalutamid (Erleada) (ID2019_113), og apalutamid i kombinasjon med ADT ble 30.08.2021 besluttet innført «*til behandling av metastatisk hormonfølsom prostatakraft som ikke er aktuell for kjemoterapi*» (3). Videre har det blitt utført en metodevurdering av legemidlet abirateron (Zytiga) (ID2017_054) «*til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi*». Abirateron ble 28.01.2019 besluttet ikke innført av Beslutningsforum RHF til denne indikasjonen (4).

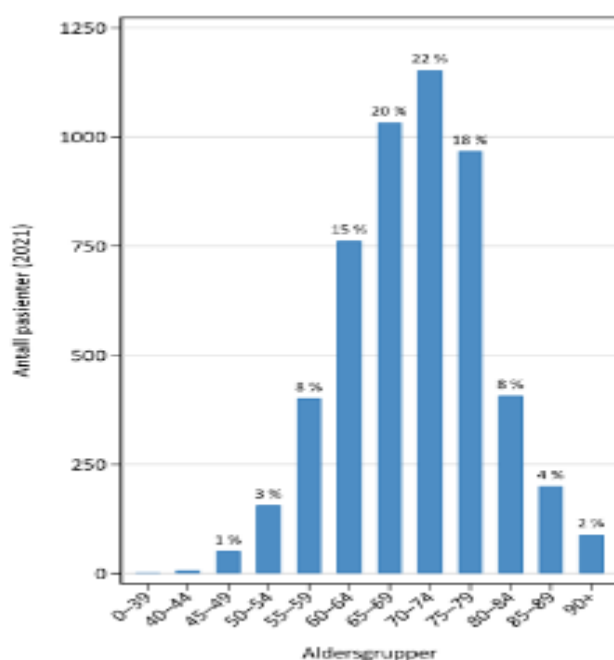
Det er utlyst en åpen anbudskonkurranse om levering av legemidler til behandling av prostatakraft (LIS 2207c Prostatakraft). I denne anbudskonkurransen blir abirateron, apalutamid og enzalutamid ansett som faglig likeverdige legemidler, og det framgår av konkurransebestemmelsene at «abirateron, apalutamid og enzalutamid vil bli sammenlignet med hverandre for behandling av metastatisk kastrasjonssensitiv prostatakraft» (omtalt som mHSPC i denne rapporten) (5). Bestillingen for ID2019_104 er på dette grunnlaget endret til løp A (konkurranseutsetting) av Bestillerforum RHF (29.08.2022) (1).

Videre, og i tråd med vurderingene gjort i forbindelse med metodevurderingene av abirateron (ID2017_054) og apalutamid (ID2019_113), er denne metodevurderingen begrenset til å kun gjelde pasientpopulasjonen som ikke er aktuell for behandling med kjemoterapi (docetaxel). Dette er også i samsvar med den innsendte søknaden fra Astellas.

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av enzalutamid til behandling av voksne menn med mHSPC i kombinasjon med ADT vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

1.2 PROSTATAKREFT, INKL. METASTATISK HORMONSENSITIV PROSTATAKREFT (mHSPC)

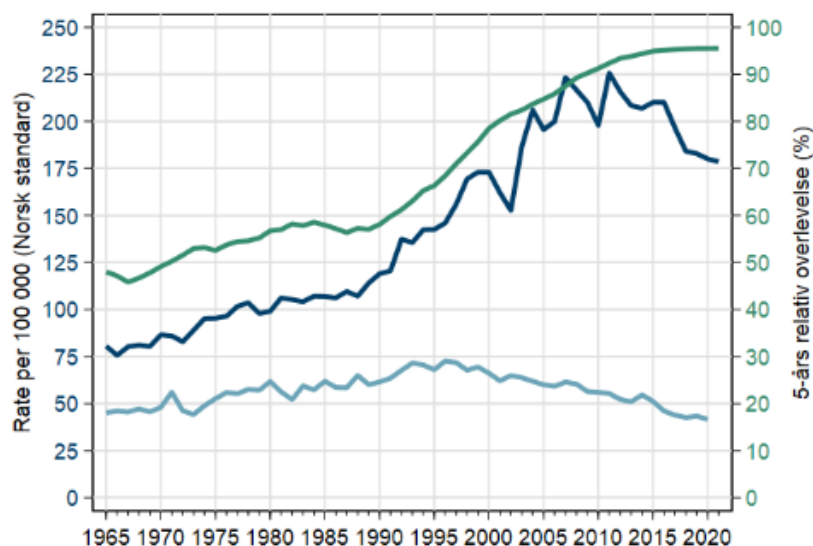
Kreft i blærehalskjertelen (prostatakreft) er totalt sett den hyppigst forekommende kreftsykdommen og utgjør rundt 15 % av alle krefttilfeller i Norge. Prostatatakreft utgjorde 26,5 % av alle nye krefttilfeller hos menn (alle aldre) i perioden 2017-2021. Prostatatakreft rammer primært eldre menn, og har økt i takt med antallet eldre i befolkningen. Medianalder for prostatakreft er 70 år. Figur 1 viser forekomst av prostatakreft i 2021 fordelt etter alder ([6-8](#)).



Figur 1: Forekomst av prostatakreft i 2021 fordelt etter alder ([7](#))

I 2021 ble totalt 5 188 menn diagnostisert med prostatakreft i Norge, hvorav 45 % av pasientene var under 70 år. Antall tilfeller per 100 000 personer er 178,6. Adskillig færre menn dør av prostatakreft hvert år. I 2021 døde 895 menn av prostatakreft i Norge (954 menn i 2020, og 12 % av disse var under 70 år) ([7](#)).

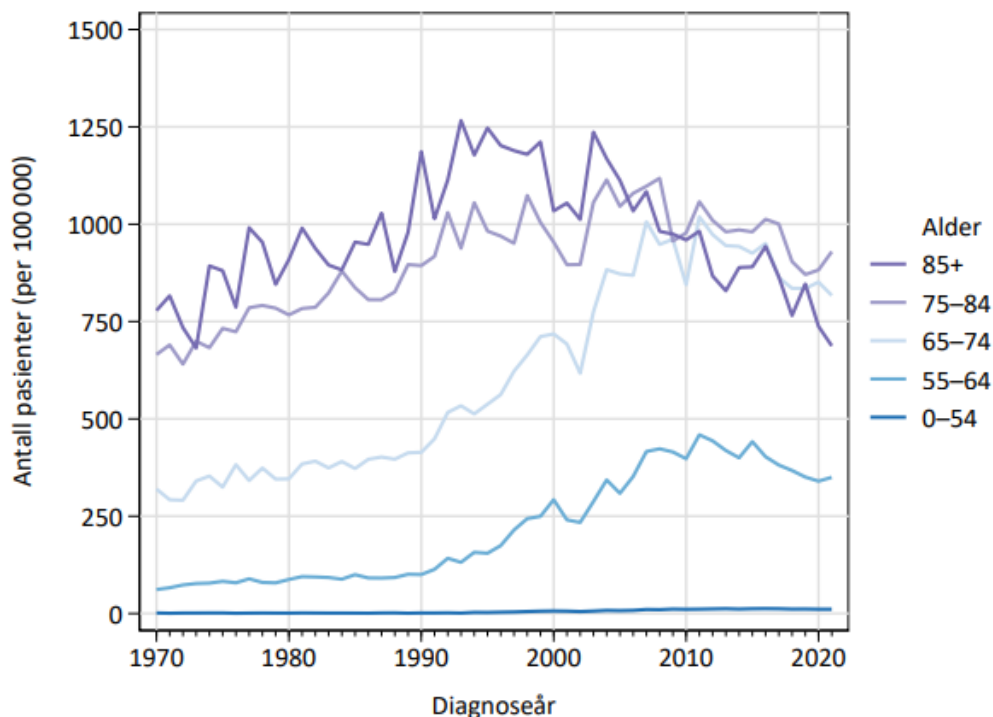
Figur 2 viser trender i forekomst, dødelighet og 5-års relativ overlevelse av prostatakreft i perioden 1965-2021 i Norge.



Figur 2: Trender i forekomst (mørkeblå), dødelighet (lyseblå) og 5-års relativ overlevelse (grønn) av prostatakreft i perioden 1965-2021 (7)

Det er fortsatt uklart hvorfor prostatakreft oppstår. Alder, arv, hormoner, kosthold, miljø og livsstil ser ut til å være av betydning for utvikling av sykdommen. Familiær opphopning er en sterk risikofaktor. Opptil 10 % av prostatakrefttilfellene antas å ha bakgrunn i arvelig disposisjon, og det er større risiko for å få sykdommen hvis flere familiemedlemmer (bror, far, farfar) har eller har hatt sykdommen. Mutasjon i brystkreftgenet BRCA2 gir spesielt økt risiko, og menn med denne genfeilen har 20 ganger økt risiko før 60-årsalder. I Norge kan disse pasientene tilbys spesiell oppfølging. Videre vet man at vestlig levestil har noe betydning (7, 9).

Figur 2 (over) og Figur 3 (under) viser at det fra første halvdel av 1990-tallet og fram til midten av 2000-tallet var en kraftig økning av påviste tilfeller av prostatakreft i alle aldersgrupper, med unntak av aldersgruppen 0–54 år. Fra midten av 1990-tallet har det også vært en økning i overlevelsen av sykdommen. Den høye forekomsten av prostatakreft skyldes i hovedsak at vi lever lengre enn tidligere. Prostatakreft er først og fremst en sykdom som rammer eldre, og nesten halvparten av alle tilfellene oppstår blant menn over 74 år. Andelen i befolkningen av denne aldersgruppen blir stadig større. Noe av økningen de siste årene kan også tilskrives testing for prostataspesifikt antigen (PSA). PSA er en organspesifikk biomarkør, men er ikke kreftspesifikk, og man kan finne forhøyede verdier også ved godartet prostataforstørrelse (prostatahyperplasi), prostatitt og andre ikke-ondartede tilstander. Økt bruk av PSA-målinger, etterfulgt av vevsprøvetakning (biopsier), har ført til at det diagnostiseres flere tilfeller av prostatakreft som tidligere ikke ville ha blitt påvist, og diagnosen stilles tidligere i sykdomsforløpet. Dette gjenspeiler seg også i at medianalder ved diagnosetidspunkt for prostatakreft har gått ned, fra 75 år i perioden 1987-1991 til 70 år i perioden 2017-2021 (7, 10, 11).



Figur 3: Insidensrate for prostatakraft (pr. 100 000 personår) for ulike aldersgrupper (1970–2021) ([10](#))

Som en følge av at mange flere blir diagnostisert med prostatakraft hvert år enn antallet som dør av sykdommen, har antallet menn som lever med, og som trenger en eller annen form for oppfølging for sin sykdom, nær doblet seg i løpet av de siste ti årene (fra 34 681 i 2011 til 59 197 i 2021). 5-års relativ overlevelse for hele pasientgruppen diagnostisert med prostatakraft er høy; for perioden 2017-2021 er den på 95,5 %, som er en liten økning fra 95,1 % i den foregående femårsperioden (2012-2016). Det tilsvarende tallet var litt over 50 % tidlig på 1970-tallet. Tilsvarende er 10- og 15-års relativ overlevelse på henholdsvis 91,6 % og 82,9 % for perioden 2017-2021 ([8](#), [10](#)).

Blant pasientene som ble diagnostisert med prostatakraft i perioden 2017-2021, ble 52,6 % av tilfellene oppdaget i et tidlig, lokalisert stadium, mens 28,9 % fikk oppdaget kreften i et regionalt stadium og 8,3 % hadde fjernspredning (fjernmetastaser) ved tidspunktet for diagnose. I tillegg hadde 10,2 % ukjent stadium ved diagnose. 5-års relativ overlevelse blant pasienter med fjernmetastaser på diagnose-tidspunktet er betydelig redusert og er på 45,1 % for perioden 2017-2021. Dette er imidlertid en økning fra 39,9 % i den foregående femårsperioden (2012-2016) ([7](#), [8](#)).

Kreft i prostata klassifiseres etter TNM-systemet og betegner hvor utbredt sykdommen er på det tidspunktet den påvises. "T-stadium" betegner utbredelsen av den lokale tumor (primærtumor) i og omkring prostata (T1 og T2 tilsvarer lokalisert sykdom, T3 og T4 tilsvarer lokalavansert sykdom). Kreftsvulsten kan infiltrere gjennom kjertelkapselen og ut i fettvevet rundt denne og nærliggende strukturer (f.eks. blærehals, sædblære, endetarm, bekkenvegg). Metastasering kan skje på alle T-stadier. Dette kan skje til regionale lymfeknuter og videre til andre organer. "N" (node) uttrykker om det er

spredning til regionale lymfeknuter. "M" uttrykker fjernmetastaser. Prostatakreft spres først og fremst til regionale lymfeknuter og skjelett, men spredning til lever, lunger, peritoneum, binyrer og hjerne kan forekomme ([11-13](#)).

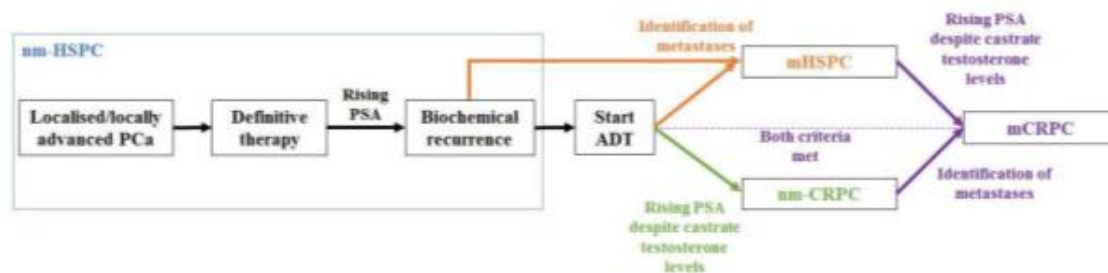
Flere faktorer er vist å være av betydning i vurdering av sykdomsprognose, herunder PSA, Gleason score¹/ Gleason grad/ISUP-graderingsgruppe (tumors aktivitetsgrad vurdert mikroskopisk) og T-stadium. For å tilfredsstille krav til lav risiko for biokjemisk sykdomsutvikling (progresjon) må alle tre kriteriene være til stede (se Tabell 1). For intermediær eller høyrisiko er det tilstrekkelig med ett kriterium i den aktuelle gruppen utover kriteriene for lav risiko ([11](#), [13](#)).

Tabell 1: Risikogruppering relatert til biokjemisk residiv for lokalisert og lokalavansert sykdom ([13](#))

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c	any PSA any GS (any ISUP grade) cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

Figur 4 viser en skjematisk framstilling av sykdomsutviklingen ved prostatakreft, fra lokalisert/ lokalavansert sykdom og fram til metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC).



ADT: androgen deprivation therapy, CRPC: castration-resistant prostate cancer, HSPC: hormone-sensitive prostate cancer, m: metastatic, nm: non-metastatic, PCa: prostate cancer, PSA: prostate-specific antigen

Figur 4: Skjematisk framstilling av sykdomsutviklingen ved prostatakreft ([14](#))

¹ Gleason score (Gleason graderingssystem) er en scoring av grad av endring i cellestruktur ved prostatakreft som sier noe om kreftens aggressivitet. Metoden, som i mange år er blitt betegnet som Gleason score (6 eller mindre, 7a, 7b, 8 og 9–10, med 6 som minst aggressiv og 10 som mest aggressiv), betegnes nå også som Gleason grad og/eller ISUP (International Society for Urological Pathology)-graderingsgruppe (gradering 1-5, med 1 som minst aggressiv og 5 som mest aggressiv).

Metastatisk prostatakraft defineres som spredning til lymfeknuter, skjelettet og/eller andre organer. Det kliniske forløpet ved metastatisk prostatakraft starter for de aller fleste med en *kastrasjonsfølsom* (*hormonsensitiv*) fase, som gjennomsnittlig varer i tre år. I denne fasen hemmes sykdomsutviklingen ved å fjerne/hemme testosteronets vekststimulerende effekt på kreftcellene ved hjelp av kirurgisk kastrasjon (orkiektomi) eller medikamentell/kjemisk kastrasjon (dvs. serumtestosteron <1,7 ng/l), også omtalt som androgen deprivasjonsterapi (ADT). Før eller siden vil kreftceller stimuleres av minimale androgennivåer i blodet (f.eks. fra binyrene) eller vokse uavhengig av androgenstimulering. Sykdommen går da over i *kastrasjonsresistent* fase. PSA-stigning er ofte første tegn på dette, eventuelt radiologisk påvisning av økende fjernmetastaser, før pasienten får symptomer ([11](#), [12](#)).

Denne metodevurderingen omhandler metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC), og omfatter både pasienter med ubehandlet sykdom (nydiagnostiserte, *de novo*) og sykdom som holdes under kontroll med effektiv kastrasjonsbehandling (ADT) (serumtestosteron <1,7 ng/l). Se kapittel 1.4.2 for utfyllende informasjon om behandlingen.

1.2.1 Pasientgrunnlag

I den tidligere metodevurderingen av apalutamid (Erleada) til behandling av pasienter med mHSPC fra 2021 (ID2019_113) ([3](#)), ble det anslått at om lag 400 pasienter ville være aktuelle for behandling med apalutamid. I dette tallet inngikk både pasienter med ubehandlet sykdom (nydiagnostiserte) og pasienter med sykdom som ble holdt under kontroll med effektiv kastrasjonsbehandling (ADT) (serumtestosteron <1,7 ng/l). I den nevnte metodevurderingen ble det videre presisert at det estimerte pasientantallet omfattet pasienter som av ulike grunner var uaktuelle for behandling med kjemoterapi (docetaksel), ettersom denne behandlingen regnes som førstelinjebehandling til pasienter med nydiagnostisert mHSPC (pasienter som har progrediert fra lokalisert/lokalavansert sykdom og fått metastaser, blir normalt ikke vurdert for docetaksel), ifølge nasjonale faglige retningslinjer ([11](#)).

Astellas har, i den innsendte dokumentasjonen til denne metodevurderingen, lagt til grunn de samme estimatene som ble benyttet i den tidligere metodevurderingen av apalutamid, og legger også til grunn samme pasientpopulasjon, dvs. pasienter som ikke er aktuelle for behandling med kjemoterapi (docetaksel).

Det synes rimelig å anta at pasientantallet med mHSPC i forbindelse med denne metodevurderingen av enzalutamid vil være i omtrent tilsvarende størrelsesorden som den som ble lagt til grunn i metodevurderingen av apalutamid fra 2021, dvs. om lag 400 pasienter.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet til legemidlet enzalutamid (i kombinasjon med ADT), har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I en tidligere metodevurdering av abirateron (Zytiga) (ID2017_054) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko mHSPC i kombinasjon med ADT, har Legemiddelverket beregnet at høyrisiko mHSPC for subgruppen som behandles med ADT alene har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7 QALYs ([15](#)).

1.4 BEHANDLING AV METASTATISK HORMONSENSITIV PROSTATAKREFT (mHSPC)

1.4.1 Behandling med enzalutamid

- *Indikasjon*

Enzalutamid er indisert til behandling av voksne menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) i kombinasjon med androgen deprivasjonsbehandling. Dette er indikasjonen som er relevant for denne metodevurderingen.

Enzalutamid er i tillegg også indisert til behandling av voksne menn med:

- høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (CRPC)
- metastatisk CRPC som er asymptomatiske eller mildt symptomatiske etter svikt av androgen deprivasjonsbehandling, der kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert
- metastatisk CRPC med sykdomsprogresjon under eller etter behandling med docetaxel.

De tre siste indikasjonene er ikke relevante for denne metodevurderingen.

- *Virkningsmekanisme*

Enzalutamid er en potent hemmer av androgenreseptorsignaleringen, som blokkerer flere trinn i androgenreseptorsignalveien. Enzalutamid hemmer kompetitivt androgenenes binding til androgenreseptorene, og hemmer dermed nukleær translokasjon av aktiverte reseptorer og hemmer assosiasjonen mellom den aktiverte androgenreseptoren og DNA, også ved tilfeller av overekspresjon av androgenreseptoren og ved prostatakraftceller som er resistente mot antiandrogener. Behandling med enzalutamid reduserer prostatakraftcellenes vekst og kan indusere kreftcelledød og tumorregresjon.

- *Dosering*

Anbefalt dose er 160 mg enzalutamid (fire 40 mg tabletter) som én enkelt oral dose daglig. Dersom en pasient opplever toksisitet $\geq$ grad 3 eller en utolererbar bivirkning, bør behandlingen stanses i en uke eller til symptomene bedrer seg til $\leq$ grad 2, og deretter gjenopptas med samme eller lavere dose (120 mg eller 80 mg) hvis tilrådelig.

Medisinsk kastrasjon med en luteiniserende hormonfrigjørende hormonanalog (LHRH) skal fortsettes under behandling av pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene (forekomst $\geq 1/10$) er: asteni/fatigue, hetetokter, hypertensjon, frakturer og fall.

Andre vanlige bivirkninger (forekomst $\geq 1/100$ til $< 1/10$) er: angst, hodepine, nedsatt hukommelse, amnesi, oppmerksomhetsforstyrrelser, dysgeusi, rastløse bein (RLS), iskemisk hjertesykdom, tørr hud, pruritus og gynekomasti.

Andre betydelige bivirkninger omfatter visuell hallusinasjon, kognitiv forstyrrelse og krampeanfall, men disse er mindre vanlige (forekomst $\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Sjeldne tilfeller av posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) er rapportert hos pasienter behandlet med enzalutamid.

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalen til Xtandi ([2](#)).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger et «*Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft*» fra Helsedirektoratet, sist oppdatert i november 2021 ([11](#)). Det informeres om at de nasjonale faglige retningslinjene har lagt seg tett opp til de tilsvarende europeiske retningslinjene fra European Association of Urology (EAU), som ble publisert i starten av april 2021 ([13](#)).

Mange menn i Norge i dag får diagnosen prostatakraft med bakgrunn i en forhøyet PSA-test. Dette har medført at flere menn får diagnostisert prostatakraft i et tidligere stadium, som igjen er med på å øke den enkelte pasients risiko for overbehandling. For å redusere overbehandling, er aktiv overvåking tatt inn som alternativ til umiddelbar kurativ behandling. Aktiv overvåking er definert som oppfølging av pasienter med prostatakraft med intensjon om å fange opp og behandle de pasientene som får progresjon, og er rettet mot pasienter som er aktuelle for kurativ behandling. Aktiv overvåking er også tatt inn i EAU-retningslinjene ([13](#)). Aktiv overvåking er anbefalt tilnærming (standardbehandling) for pasientgruppen med lav risiko prostatakraft, da risiko for overbehandling er svært stor. Aktiv overvåking anses som en alternativ tilnærming til pasienter med intermediær til lav risiko prostatakraft, spesielt hos pasienter eldre enn 65–70 år ([11](#)).

Radikal prostatektomi (kirurgisk fjerning av prostatakjertelen) og radikal strålebehandling er de mest utbredte behandlingsmetodene for lokalisert prostatakraft. Kirurgisk behandling innebærer fjerning av hele prostata og hele eller deler av sædblæreene. Strålebehandling er et aktuelt behandlingsvalg for alle

pasienter som skal gjennomføre kurativ behandling av prostatakreft (ulike stråleteknikker benyttes), så lenge det ikke foreligger kontraindikasjoner. Strålebehandling gis ofte i kombinasjon med andre behandlingsmodaliteter, herunder antihormonell behandling, og da fortrinnsvis hos pasienter med intermediær og høyrisiko prostatakreft. Kreftens risikoprofil indikerer kortvarig (6 måneder), langvarig (2 år) eller livslang antihormonell behandling. I tillegg til å bedre effekten av strålebehandling, benyttes også hormonbehandling før strålebehandling der man ønsker volumreduksjon av prostata før behandlingsstart, uavhengig av risikogruppe. Etter radikal prostatektomi skal PSA ikke være målbar. PSA-residiv (tegn på fornyet tumoraktivitet) etter radikal prostatektomi er definert som PSA $\geq 0,4$ ng/ml. Etter radikal strålebehandling er PSA-residiv definert som stigning i PSA med ≥ 2 ng/ml sammenliknet med laveste verdi under strålebehandling, med eller uten hormonbehandling. Pasienter med PSA-residiv med langt intervall fra radikal behandling (>3 år), lav Gleason score (<7) og lang PSA-doblingstid (over 12 måneder) vil sjelden utvikle metastaser, og har dermed liten risiko for å dø av prostatakreft selv uten behandling. Tid fra PSA-residiv til eventuelle metastaser vil variere mye avhengig av nevnte risikofaktorer, men er i snitt mellom syv og åtte år ([11](#)).

Livslang kastrasjon (dvs. serumtestosteron $<1,7$ ng/l) med legemidler (medikamentell/kjemisk kastrasjon) eller kirurgisk kastrasjon (orkiektomi), også omtalt som androgen deprivasjonsterapi (ADT), danner grunnlaget for å oppnå sykdomskontroll ved mHSPC. Legemidlene som brukes ved medikamentell/kjemisk kastrasjon virker ved å redusere mengden androgener i blodet (gonadotropinfrigjørende hormon [GnRH]/LHRH-analoger: goserelin, leuprorelin, triptorelin), eller ved å blokkere androgenreseptor (peroral antiandrogen: bicalutamid, flutamid). Behandling med GnRH-analoger gir imidlertid først en stigning i testosteronnivået, en oppblussing («flare reaction»), noe som kan gi akutt forverring av den kliniske tilstanden, før serum-testosteron faller til kastrasjonsnivå (etter ca. 2-4 uker). I denne tidlige fasen er det anbefalt å legge til antiandrogen behandling (f.eks. bicalutamid) til behandlingen med GnRH-analog for å motvirke denne oppblussingen. Det finnes også en GnRH-antagonist (degareliks), som fører til kastrasjonsverdier av serum-testosteron uten oppblussingsreaksjon ([11](#), [12](#)).

I henhold til de nasjonale faglige retningslinjene, bør alle pasienter som starter kastrasjonsbehandling mot metastatisk prostatakreft innen tre måneder vurderes for induksjonskjemoterapi med docetaxel (6 kurer; 75 mg/m^2 hver 3. uke). Nytteeffekt på gruppenivå, sammenliknet med kastrasjonsbehandling alene, må vurderes opp mot ulempen ved å eksponeres for kjemoterapi tidlig i sykdomsforløpet, spesielt hos eldre og/eller komorbide pasienter. Overlevelsesgevinst er best dokumentert ved utbredte metastaser på diagnosetidspunktet, og mer usikker ved langsomt progredierende metastaser flere år etter påvist lokalisert sykdom ([11](#)). Dette betyr at det i hovedsak vil være pasienter med primærmetastatisk sykdom (dvs. nydiagnostisert mHSPC) som vil være aktuelle for induksjonskjemoterapi (docetaxel), mens pasienter som har progrediert og fått metastaser normalt ikke vil få denne behandlingen. Dette ble også bekreftet av kliniske eksperter som Legemiddelverket var i kontakt med i forbindelse med den tidligere og beslektede metodevurderingen av apalutamid (ID2019_113) ([16](#)).

De relativt nye antihormonelle legemidlene abirateron, apalutamid og enzalutamid har vist sammenliknbar overlevelsesgevinst som docetaxel når de kombineres med kastrasjonsbehandling ved mHSPC ([11](#)).

Abirateron (Zytiga) (ID2017_054) ble 28.01.19 besluttet ikke innført «til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi» av Beslutningsforum RHF ([4](#)). Bakgrunnen for dette var at kostnaden ikke stod i rimelig forhold til effekten.

Apalutamid (Erleada) i kombinasjon med androgensuppressiv terapi (ID2019_113) ble 30.08.21 besluttet innført av Beslutningsforum RHF «til behandling av metastatisk hormonfølsom prostatakraft som ikke er aktuell for kjemoterapi» ([3](#)).

Pasienter med primærmetastatisk prostatakraft og lav metastasebyrde (<5 skjelettmetastaser på skjelettscintigrafi og fravær av viscerale metastaser) bør vurderes for høydosert strålebehandling mot prostata etter oppstart kastrasjonsbehandling og eventuell gjennomført induksjonskjemoterapi (docetaxsel) ([11](#)).

Etter hvert som sykdommen går fra kastrasjonsfølsom fase til kastrasjonsresistent fase, vil andre behandlinger være aktuelle. Ved mCRPC og akseptabelt funksjonsnivå (ECOG <3) anbefales sekvensiell behandling med tilgjengelige livsforlengende legemidler (abirateron eller enzalutamid, docetaxsel, kabazitaxsel og radium-223). Behandling bør starte allerede ved asymptomatisk progresjon. I tillegg fortsettes kastrasjonsbehandlingen (ADT) i den kastrasjonsresistente fasen, og gis i prinsippet som livslang behandling på tross av progresjon, men kan seponeres hos pasienter i langtkommen palliativ fase med kort forventet levetid ([11](#)).

1.4.3 Plassering av enzalutamid i behandlingstilbudet

Enzalutamid tilhører en gruppe andregenerasjons antiandrogener med godkjent indikasjon til behandling av mHSPC hos voksne menn. Andre legemidler i denne gruppen er apalutamid og abirateron. Alle tre legemidlene gis i kombinasjon med ADT.

Tabell 2 viser en enkel oversikt over de ulike behandlingalternativene ved prostatakraft.

Tabell 2: Mulige behandlingsalternativer ved prostatakraft ([11](#), [13](#))

	Hormonfølsom	Hormon-/kastrasjonsresistent ¹		
Ikke-metastaserende	• ADT • Radikal behandling (kirurgi eller strålebehandling)	• ADT • apalutamid (Erleada) + ADT • darolutamid (Nubeqa) + ADT • enzalutamid (Xtandi) + ADT		
Metastaserende ¹	• ADT • docetaxsel • apalutamid (Erleada) • abirateron (Zytiga)² • enzalutamid (Xtandi)³	Kjemoterapi ikke indisert: • enzalutamid (Xtandi) • abirateron (Zytiga)	Kjemoterapi indisert: • docetaxsel	Post-docetaxsel: • abirateron (Zytiga) • enzalutamid (Xtandi) • kabazitaxsel (Jevtana) • radium-223 (Xofigo)⁴ • olaparib (Lynparza)^{3,5}

1) Hos pasienter med metastaserende hormonresistent prostatakraft fortsettes behandlingen med ADT (i prinsippet livslang behandling). Denne ADT-behandlingen er ikke vist i tabellen. 2) Behandlingen er p.t. besluttet ikke innført i Norge. 3) Behandlingen har p.t. ikke vært oppe til beslutning i Norge. 4) Hos pasienter med multiple skjelettmetastaser. 5) Lynparza er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel.

I det gjeldende LIS-anbudet for onkologi blir enzalutamid og apalutamid sammenliknet med hverandre for indikasjonen *ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft* (nmCRPC); enzalutamid og abirateron blir sammenliknet med hverandre for indikasjonen *metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft* (mCRPC) ([17](#)).

De tre legemidlene abirateron, apalutamid og enzalutamid har vist sammenliknbar overlevelsesgevinst som docetaxsel når de kombineres med kastrasjonsbehandling (ADT) ved mHSPC, og docetaxsel er førstevalg i behandlingsrangeringen for pasienter med nydiagnostisert mHSPC ([11](#)). Det er utlyst en åpen anbudskonkurranse om levering av legemidler til behandling av prostatakraft (LIS 2207c Prostatakraft). I denne anbudskonkurransen blir abirateron, apalutamid og enzalutamid ansett som faglig likeverdige legemidler, og det framgår av konkurransebestemmelsene at «abirateron, apalutamid og enzalutamid vil bli sammenliknet med hverandre for behandling av metastatisk kastrasjonssensitiv prostatakraft» ([5](#)).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Enzalutamid fikk markedsføringstillatelse (MT) i Norge og EU 30.04.2021 for indikasjonsutvidelsen «*behandling av voksne menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) i kombinasjon med androgen deprivasjonsbehandling*». Dokumentasjon for effekt og sikkerhet er i hovedsak basert på den kliniske studien ARCHES, som er en dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert, fase III-studie hos pasienter med mHSPC. Det foreligger også en annen fase III-studie, ENZAMET, som er en åpen, randomisert, aktiv kontrollert studie hos pasienter med mHSPC. ENZAMET-studien ble kun betraktet som en «støttende» studie for MT. ENZAMET-studien ble ledet av Australian and New Zealand Urogenital and Prostate (ANZUP) Cancer Trials Group i samarbeid med University of Sydney (sponsor), til forskjell fra ARCHES-studien som gjennomføres i regi av Astellas. Studiene er oppsummert i

Tabell 3 og Tabell 4.

EMA har vurdert at enzalutamid gir en nytte som overstiger risikoen ved den godkjente og aktuelle indikasjonsutvidelsen ([18](#)).

Det er i hovedsak ARCHES-studien det redegjøres for i denne rapporten, ettersom ENZAMET-studien kun er brukt som en støttende studie ved MT. Det er likevel presentert noe effekt- og sikkerhetsdata fra ENZAMET-studien i denne rapporten. For utfyllende informasjon se kapittel 2.1.2.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen: ARCHES og ENZAMET.

Tabell 3: Oversikt over ARCHES-studien (19)

Studie	ARCHES; 9785-CL-0335; NCT02677896*; EudraCTnr. 2015-003869-28
Design	Internasjonal, multisenter, dobbeltblindet, randomisert (1:1), placebo-kontrollert, fase III
Populasjon	Mannlige pasienter (n=1 150) med metastatisk hormonfølsom prostatakraft (mHSPC), enten nydiagnostiserte (<i>de novo</i>) eller påvist etter tidligere lokal-behandling. Tidligere igangsatt/pågående behandling med ADT (medikamentell/kjemisk eller kirurgisk kastrasjon), og opptil 6 sykluser med docetaxel kjemoterapi-behandling forut for studien, var tillatt. Docetaxel kjemoterapi-behandling underveis i studien var ikke tillatt. ECOG funksjonsstatus 0-1 Alder ≥18 år Pasienter som hadde sykdomsprogresjon forut for randomisering, mens de mottok behandling med ADT og/eller docetaxel, ble ekskludert fra studien.
Intervensjon	Enzalutamid 160 mg én gang daglig (n=574) ADT ble kontinuert gjennom studien Behandlingsvarighet: inntil uakseptabel toksisitet, radiografisk progresjon, eller igangsettelse av ny/annen behandling (ut fra lokal praksis). Pasienter fikk mulighet for å delta i en åpen forlengelse av studien.
Komparator	Placebo x1 daglig (n=576) ADT ble kontinuert gjennom studien Behandlingsvarighet: inntil uakseptabel toksisitet, radiografisk progresjon, eller igangsettelse av ny/annen behandling (ut fra lokal praksis). Pasienter fikk mulighet for å delta i en åpen forlengelse av studien.
Primært endepunkt	Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)
Sekundære endepunkter	En rekke sekundære effektendepunkter, herunder bl.a.: - Tid til PSA-progresjon - Tid til initiering av ny/påfølgende antineoplastisk behandling - Andel pasienter med ikke-detekterbar PSA (<0,2 ng/ml) - Objektiv responsrate (ORR) - Totaloverlevelse (OS) - Tid til forverring av urinveissymptomer - Tid til første symptomatiske skjelettrelaterte hendelse (SSE) - Tid til kastrasjonsresistens - Tid til forverring i livskvalitet (QoL) - Tid til smerteprogresjon

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov; ADT: androgen deprivasjonsterapi; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; mHSPC: metastatisk hormonfølsom prostatakraft; PSA: prostataspesifikt antigen;

Tabell 4: Oversikt over ENZAMET-studien (20)

Studie	ENZAMET; ANZUP 1304; NCT02446405*; EudraCTnr. 2014-003190-42
Design	Internasjonal, multisenter, åpen, randomisert (1:1), aktiv kontrollert, fase III
Populasjon	Mannlige pasienter (n=1 125) med metastatisk hormonfølsom prostatakraft (mHSPC), som startet med førstelinjebehandling av sykdommen. Tidligere igangsatt/pågående behandling med ADT (medikamentell/kjemisk eller kirurgisk kastrasjon) og opptil 6 sykluser totalt med docetaxel kjemoterapi-behandling (opptil 2 sykluser forut for randomisering) var tillatt under visse forutsetninger. Både pasienter med og uten samtidig behandling med docetaxel ble inkludert i studien. ECOG funksjonsstatus ≤2 Alder ≥18 år
Intervensjon	Enzalutamid 160 mg én gang daglig, med tillegg av ADT (n=563; ITT-populasjon) Pasienter som ikke fikk samtidig behandling med docetaxel: Enzalutamid 160 mg + ADT (n=309) Behandlingsvarighet: inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet
Komparator	Konvensjonell/standard oral ikke-steroid antiandrogen (NSAA) (bicalutamid 50 mg daglig; nilutamid 150 mg daglig; flutamid 250 mg x3 daglig), med tillegg av ADT (n=562; ITT-populasjon) Pasienter som ikke fikk samtidig behandling med docetaxel: NSAA + ADT (n=313) Behandlingsvarighet: inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet
Primært endepunkt	- Totaloverlevelse (OS)
Sekundære endepunkter	- PSA progresjonsfri overlevelse (PSA-PFS) - Klinisk progresjonsfri overlevelse (klinisk PFS) - Tid til seponering av behandling - HRQoL - Sikkerhet/bivirkninger

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov; ADT: androgen deprivasjonsterapi; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HRQoL: helserelatert livskvalitet; mHSPC: metastatisk hormonfølsom prostatakraft; NSAA: nonsteroidal antiandrogen; PSA: prostataspesifikt antigen;

2.1.1 Studier som pågår

Den aktuelle ARCHES-studien er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt med tanke på innsamling av langtidsdata, men er lukket for nye deltakere. Estimert tidspunkt for studieavslutning er angitt til januar 2024 (ifølge nettstedet [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)).

ENZAMET-studien er heller ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt med tanke på innsamling av langtidsdata. Estimert tidspunkt for studieavslutning er angitt til desember 2023 (ifølge nettstedet [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)).

Astellas har ikke informert om at det pågår andre kliniske studier med enzalutamid. Et søk på nettstedet [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) viser at det pågår en rekke studier med dette legemidlet hos pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft, i regi av ulike aktører/sponsorer. For ytterligere opplysninger og en oversikt over pågående kliniske studier, henvises det til nettstedet [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

2.1.2 Innsendt klinisk dokumentasjon

2.1.2.1 Klinisk effekt

2.1.2.1.1 ARCHES-studien

ARCHES-studien er en dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert, fase III-studie av enzalutamid hos voksne menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC), enten nydiagnostiserte (*de novo*) eller påvist etter tidligere lokalbehandling (medikamentell/kjemisk eller kirurgisk kastrasjon, og opptil 6 sykluser med docetaxel kjemoterapibehandling var tillatt forut for studien). Pasientene ble randomisert (1:1) til henholdsvis enzalutamid (160 mg daglig) eller til placebo, med tillegg av ADT-behandling (GnRH-agonist eller -antagonist) i begge behandlingsgrupper. Behandlingen i studien ble gitt inntil radiografisk påvist sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller til initierting av ny/annen behandling for prostatakreft. Det ble ikke gjort noen sammenlikning mot annen aktiv behandling i studien. Etter avblinding og avslutning av den dobbeltblindete delen av studien, kunne pasientene gå over til en åpen forlengelsesfase, der alle pasientene får behandling med enzalutamid ([19](#)).

Det primære effektendepunktet var radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS), definert som tiden fra randomisering til første objektive funn av radiografisk påvist sykdomsprogresjon (ved uavhengig sentral evaluering) eller død (uansett årsak og som inntraff innen 24 uker etter avsluttet behandling i studien, og uten tegn på radiografisk progresjon), avhengig av hva som inntraff først. Studien inkluderer en rekke sentrale sekundære effektendepunkter («key secondary endpoints»), herunder tid til PSA-progresjon, tid til initiering av ny/påfølgende antineoplastisk behandling (inkl. cytotoksisk kjemoterapi og hormonterapi), andel pasienter med ikke-detekterbar PSA (<0,2 ng/ml), objektiv responsrate (ORR), tid til forverring av urinveissymptomer og totaloverlevelse (OS). Blant andre sekundære effektendepunkter kan nevnes tid til første symptomatiske skjelettrelaterte hendelse (SSE), tid til kastrasjonsresistens, tid til forverring i livskvalitet (QoL) og tid til smerteprogresjon (m.fl.). Også sikkerhet (bivirkninger) ble kartlagt og evaluert i studien ([19](#)).

Totalt ble 1 150 pasienter inkludert og randomisert i studien. Den primære analysen var basert på data tilgjengelig ved primært datakutt (14.10.2018). Ved tidspunkt for primært datakutt ble det også gjort en interimsanalyse for totaloverlevelse (OS). Ved dette tidspunktet var median oppfølgingstid i studien 14,4 måneder. Totalt hadde 377 pasienter (32,8 %) seponert behandlingen i studien; 135 pasienter (23,5 %) i enzalutamid + ADT-gruppen og 242 pasienter (42,0 %) i placebo + ADT-gruppen. Hovedårsaker til seponering av behandling var sykdomsprogresjon (65 pasienter [11,3 %] i enzalutamid + ADT-gruppen og 171 pasienter [29,7 %] i placebo + ADT-gruppen), og at pasienten selv valgte å trekke seg fra studien (25 pasienter [4,4 %] i enzalutamid + ADT-gruppen og 30 pasienter [5,2 %] i placebo + ADT-gruppen) ([19](#)).

Studien oppnådde det primære effektendepunktet. Ved primært datakutt (14.10.2018) var det 292 tilfeller med radiografisk påvist sykdomsprogresjon eller død (uten radiografisk progresjon); 91 tilfeller (15,9 %) i enzalutamid + ADT-gruppen og 201 tilfeller (34,9 %) i placebo + ADT-gruppen. Enzalutamid i kombinasjon med ADT gav en signifikant reduksjon i risikoen for radiografisk sykdomsprogresjon eller død sammenliknet med ADT alene (HR: 0,39; 95 % KI: 0,30-0,50; $p < 0,001$). Mediantid for rPFS ble ikke nådd for enzalutamid + ADT-gruppen, mens den var 19,0 måneder (95 % KI: 16,6-22,2 måneder) for placebo + ADT-gruppen. Behandlingseffekten for kombinasjonen enzalutamid + ADT var konsistent på tvers av ulike

prespesifiserte subgrupper, inkludert menn med og uten tidligere behandling med docetaxsel kjemoterapi, og pasienter med lavt og høyt volum av metastatisk sykdom ([19](#)). Se Tabell 5 og Figur 5 for utfyllende informasjon.

Kombinasjonsbehandlingen enzalutamid + ADT viste også signifikant bedre effekt sammenliknet med ADT alene for de sentrale sekundære effektendepunktene tid til PSA-progresjon, tid til initiering av ny/påfølgende antineoplastisk behandling, andel pasienter med ikke-detekterbar PSA og objektiv responsrate (ORR). Blant pasientene som initierte ny/påfølgende antineoplastisk behandling, var den vanligste behandlingen abirateron (n=13; 28,3 %) etterfulgt av docetaxsel (n=11; 23,9 %) i enzalutamid + ADT-gruppen. For placebo + ADT-gruppen var den vanligste etterfølgende antineoplastiske behandlingen docetaxsel (n=52; 39,1 %) etterfulgt av abirateron og enzalutamid (n=28 for hver av behandlingene; 21,1 %) ([19](#)). Se Tabell 5 og Figur 6 for utfyllende informasjon.

OS-data var umodne ved tidspunkt for interimsanalysen (datakutt 14.10.2018), med totalt 84 dødsfall observert (39 dødsfall i enzalutamid + ADT-gruppen vs. 45 dødsfall i placebo + ADT-gruppen). Mediantid for OS ble ikke nådd for noen av behandlingsgruppene (HR: 0,81; 95 % KI: 0,53-1,25; p=0,3361) ([19](#)). Se også Tabell 5.

Blant andre sekundære effektendepunkter kan nevnes at kombinasjonen enzalutamid + ADT også viste signifikant bedre effekt sammenliknet med ADT alene for endepunktet tid til kastrasjonsresistens ([19](#)). Se Tabell 5 for utfyllende informasjon.

Tabell 5: Effektresultater (primære og sekundære endepunkter) i ARCHES-studien (datakutt 14.10.2018) (19)

End Point	Enzalutamide Plus ADT (n = 574)	Placebo Plus ADT (n = 576)	HR (95% CI)	P
Primary end point				
Median rPFS, months	NR	19.0	0.39 (0.30 to 0.50)	< .001
Radiographic progression	79 (13.8)	188 (32.6)		
Prespecified sensitivity analysis (using PCWG2) ^a	NR	19.4	0.39 (0.30 to 0.50)	< .001
Death within 24 weeks of treatment discontinuation in the absence of radiographic progression	12 (2.1)	13 (2.3)		
Prespecified sensitivity analysis (all deaths) ^b	NR	19.0	0.39 (0.30 to 0.50)	< .001
Key secondary end points				
Median time to PSA progression (months)	NR	NR	0.19 (0.13 to 0.26)	< .001
Median time to initiation of new antineoplastic therapy (months)	30.2	NR	0.28 (0.20 to 0.40)	< .001
PSA undetectable (< 0.2 ng/mL) rate ^c	348 (68.1)	89 (17.6)		< .001
Objective response rate ^d	147 (83.1)	116 (63.7)		< .001
Complete response	65 (36.7)	42 (23.1)		
Partial response	82 (46.3)	74 (40.7)		
Stable disease	17 (9.6)	43 (23.6)		
Progressive disease	7 (4.0)	9 (4.9)		
NE/NA	6 (3.4)	14 (7.7)		
Median time to deterioration of urinary symptoms (months) ^e	NR	16.8	0.88 (0.72 to 1.08)	.2162
Median OS (months)	NR	NR	0.81 (0.53 to 1.25)	.3361
Other secondary end points				
Median time to first SSE, months	NR	NR	0.52 (0.33 to 0.80)	.0026
Median time to castration resistance, months	NR	13.8	0.28 (0.22 to 0.36)	< .001
Median time to deterioration of QoL (months) ^f	11.3	11.1	0.96 (0.81 to 1.14)	.6548
Median time to pain progression (months) ^g	8.3	8.3	0.92 (0.78 to 1.07)	.2715
Prespecified sensitivity analyses of time to pain progression from the PRO SAP				
Median time to worst pain (item 3) (months) ^h	14.1	11.1	0.82 (0.69 to 0.98)	.0322
Median time to pain severity (months) ^h	19.4	16.8	0.79 (0.65 to 0.97)	.0209

NOTE. All data are No. (%) unless otherwise specified.

Abbreviations: ADT, androgen deprivation therapy; HR, hazard ratio; NA, not applicable; NE, not evaluable; NR, not reached; OS, overall survival; PCWG2, Prostate Cancer Working Group 2; PRO, patient-reported outcome; PSA, prostate-specific antigen; QoL, quality of life; rPFS, radiographic progression-free survival; SAP, statistical analysis plan; SSE, symptomatic skeletal event.

^aRadiographic progression was documented by central review according to Prostate Cancer Working Group 2 criteria for bone assessment.²⁵

^bAll deaths (in the absence of evidence of radiographic progression), regardless of timing, were included.

^cThis analysis was conducted using intent-to-treat patients who had detectable PSA values at baseline (enzalutamide plus ADT, n = 511; placebo plus ADT, n = 506).

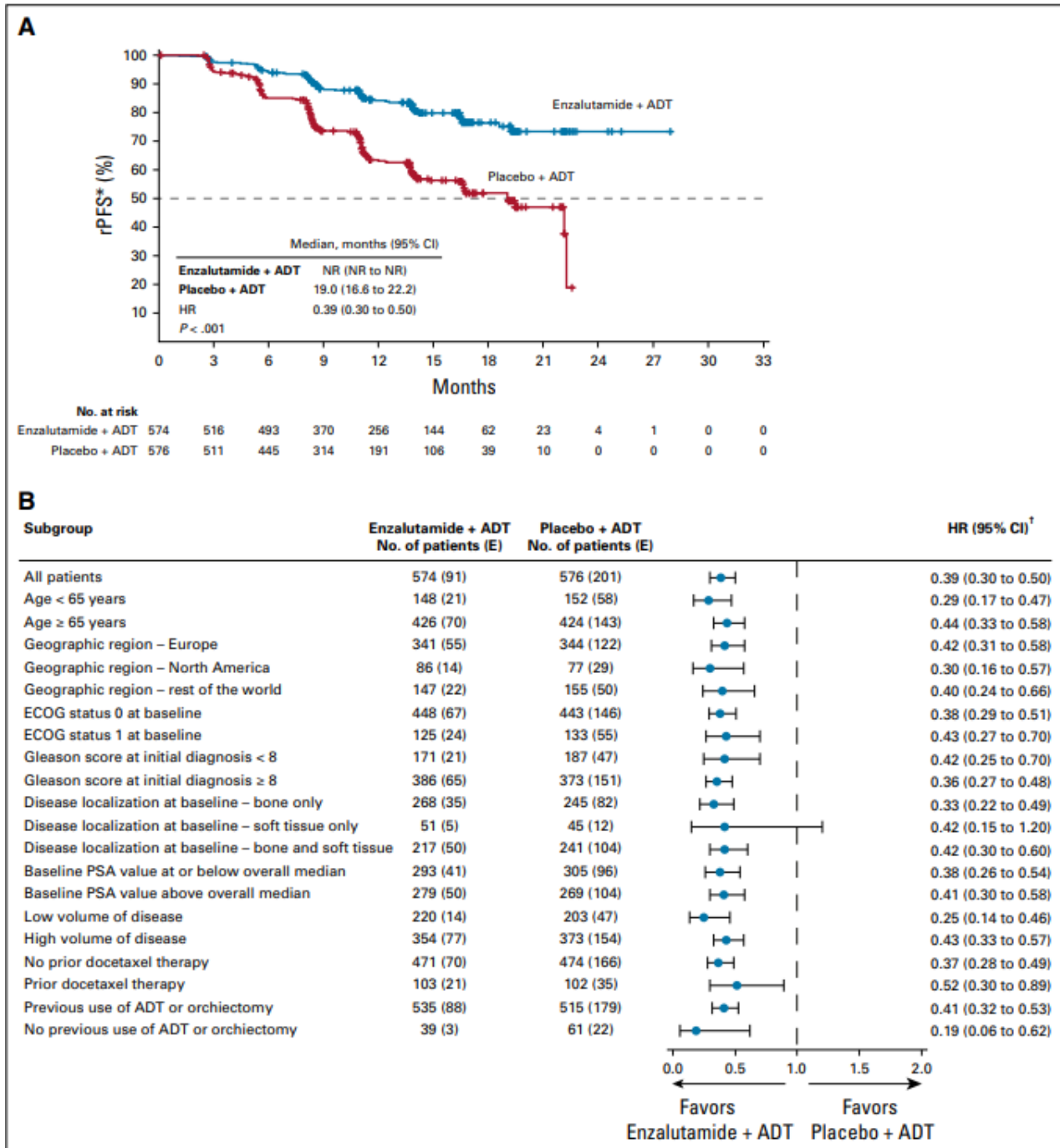
^dObjective response is defined as patients achieving a complete or partial response in their soft tissue disease using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (version 1.1).²⁶ Patients with no postbaseline assessment at any visit are reported in the NE category. This analysis was conducted using intent-to-treat patients who had measurable soft tissue disease at baseline (enzalutamide plus ADT, n = 177; placebo plus ADT, n = 182).

^eA deterioration in urinary symptoms is defined as an increase in the urinary symptoms subscale score by $\geq 50\%$ of the standard deviation observed in the urinary symptoms subscale score at baseline (ie, Q31-Q33).

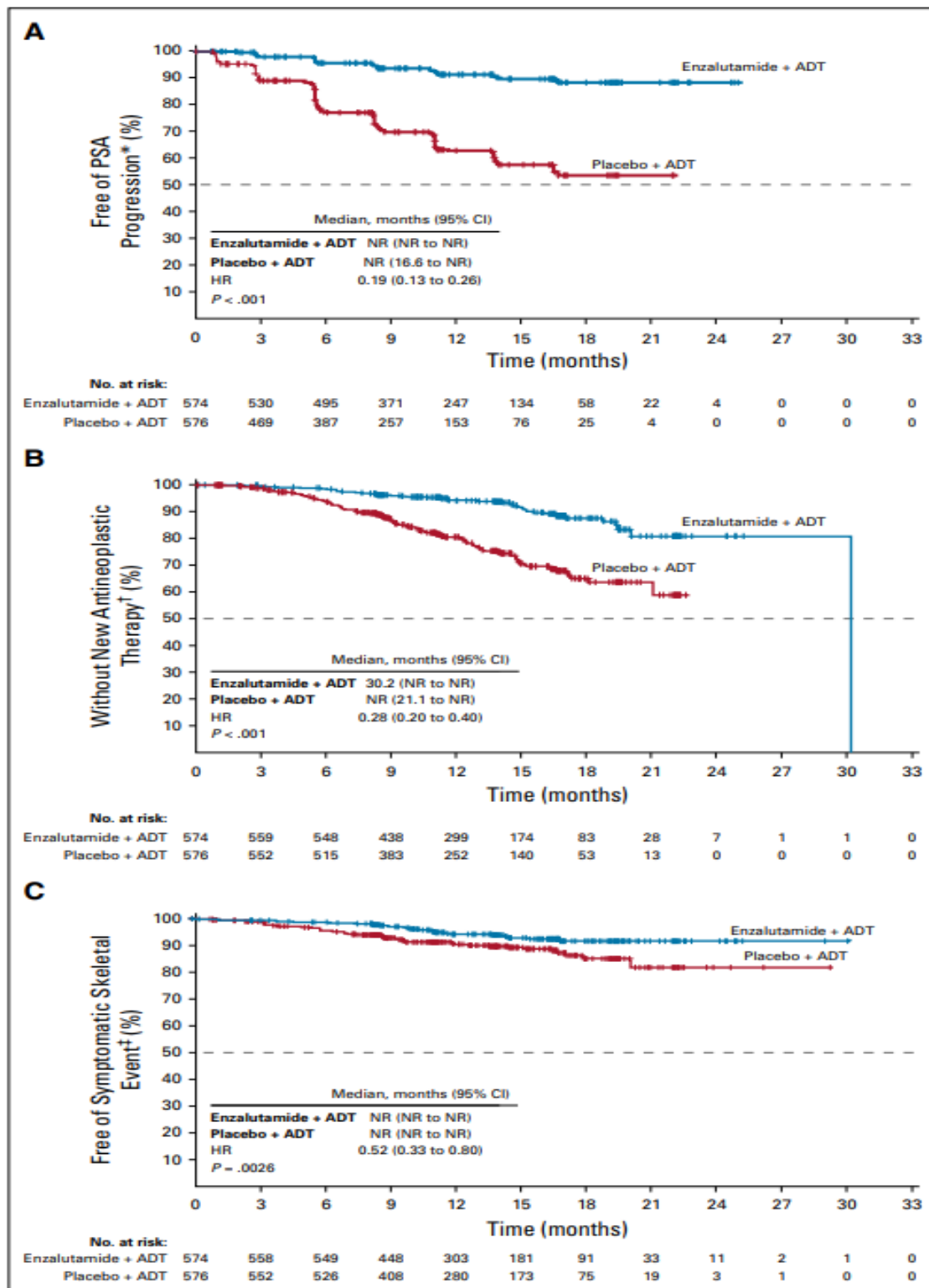
^fA deterioration of QoL is defined as a decrease of ≥ 10 points in the total Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate score from baseline.

^gPain progression is defined as an increase of $\geq 30\%$ from baseline in the average Brief Pain Inventory–Short Form pain severity score.

^hPain progression is defined as an increase of ≥ 2 points from baseline in the average Brief Pain Inventory–Short Form score.



Figur 5: (A) Kaplan-Meier estimator for radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) og (B) forest plot av rPFS for prespesifiserte subgrupper (ITT-populasjon) (19)



Figur 6: Kaplan-Meier estimater for tid til PSA-progresjon (panel A), tid til initiering av ny/påfølgende antineoplastisk behandling (panel B), og tid til første symptomatiske skjelettrelaterte hendelse (SSE) (panel C) (ITT-populasjon) (datakutt 14.10.2018) (19)

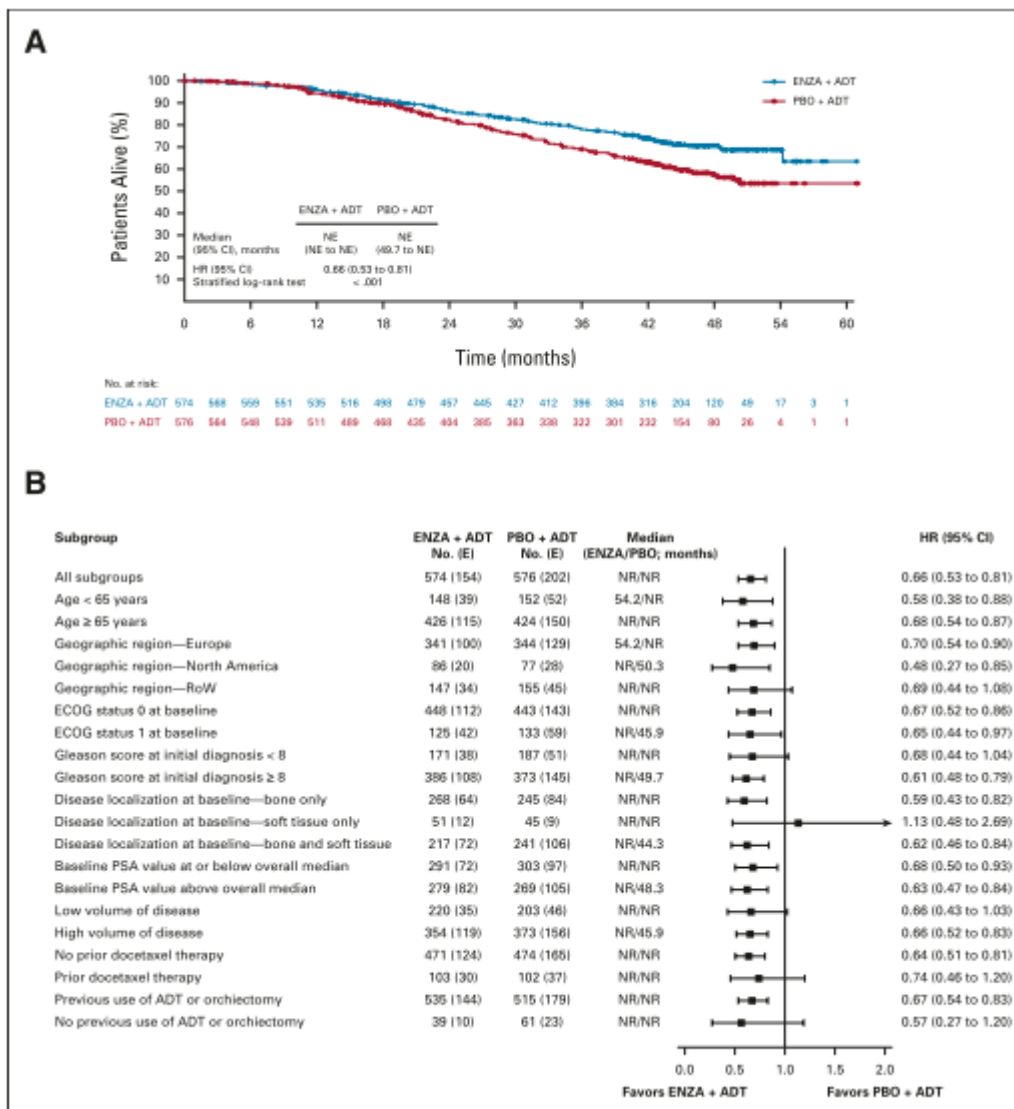
Det foreligger nå oppdaterte og publiserte data fra ARCHES-studien (datakutt 28.05.2021), hvor endelige resultater for OS presenteres. I tillegg foreligger oppdaterte data for rPFS, samt andre sekundære effektendepunkter ([21](#)).

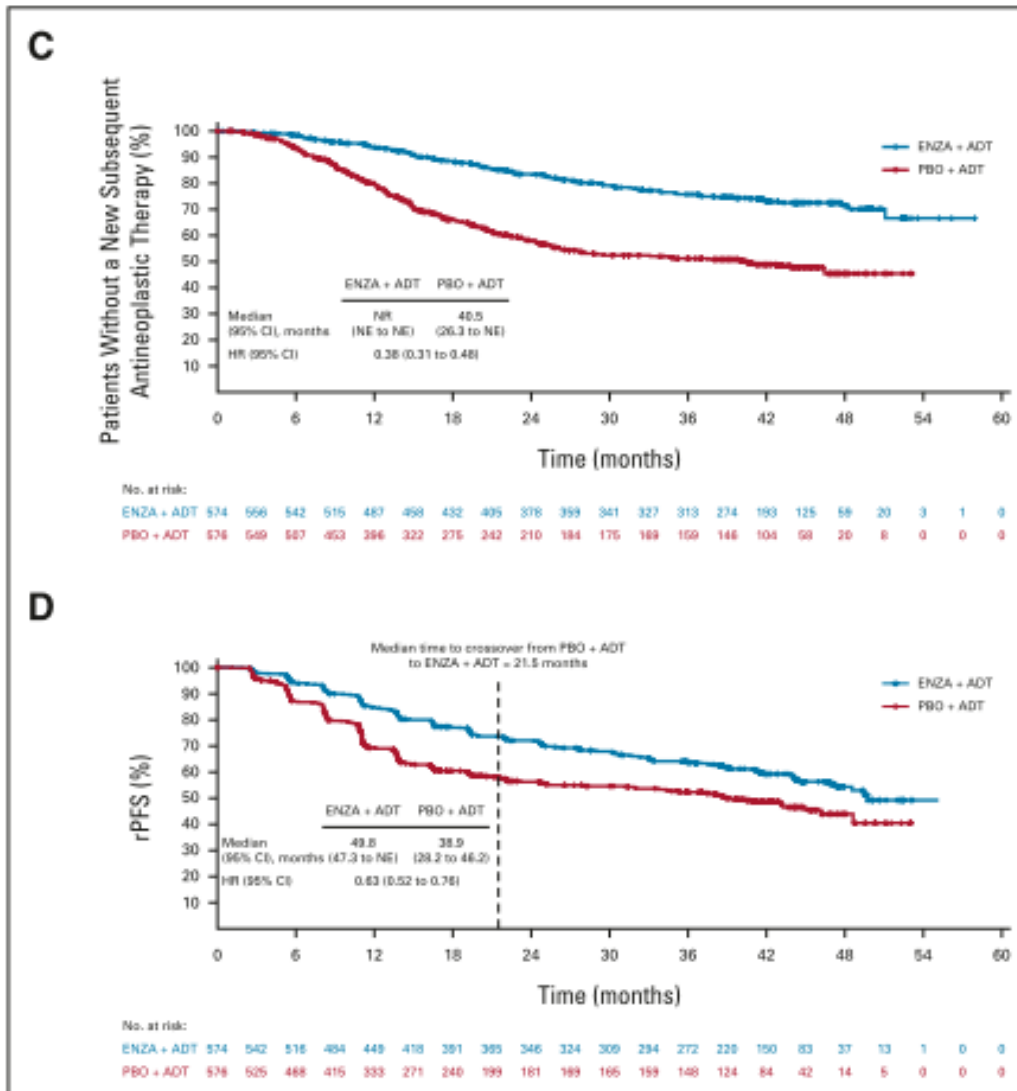
Etter avblinding og avslutning av den dobbeltblindete delen av studien var det 180 pasienter (31,3 %) i placebo + ADT-gruppen som krysset over til videre behandling med enzalutamid + ADT (mediantid til overkryssing var 21,5 måneder). Ved det foreløpig siste analysetidspunktet (endelig analysetidspunkt for OS) (datakutt 28.05.2021) var totalt 356 dødsfall observert; 154 dødsfall i enzalutamid + ADT-gruppen og 202 dødsfall i placebo + ADT-gruppen. Median oppfølgingstid i studien var 44,6 måneder ved dette tidspunktet. Enzalutamid i kombinasjon med ADT gav en signifikant reduksjon i risiko for død sammenliknet med ADT alene (HR: 0,66; 95 % KI: 0,53-0,81; $p < 0,001$). Mediantid for OS ble ikke nådd for noen av behandlingsgruppene. Det ble estimert at ved 24, 36 og 48 måneder var henholdsvis 86 %, 78 % og 71 % av pasientene som ble randomisert til enzalutamid + ADT-gruppen fortsatt i live, mens tilsvarende andeler var henholdsvis 82 %, 69 % og 57 % for pasientene som ble randomisert til placebo + ADT-gruppen. Behandlingseffekten for kombinasjonen enzalutamid + ADT var gjennomgående konsistent på tvers av ulike prespesifiserte subgrupper, med unntak av pasienter som ved baseline kun hadde lokalisert sykdom til bløtvev. Men antallet pasienter er lavt, og resultatet er derfor usikkert. Se Figur 7 (panel A og B) for utfyllende informasjon.

Det ble videre observert forlenget tid fram til initiering av ny/påfølgende antineoplastisk behandling hos pasienter i enzalutamid + ADT-gruppen sammenliknet med pasienter i placebo + ADT-gruppen. Mediantid til initiering av ny/påfølgende antineoplastisk behandling ble ikke nådd for enzalutamid + ADT-gruppen, mens den var 40,5 måneder for placebo + ADT-gruppen (HR: 0,38; 95 % KI: 0,31-0,48). Se Figur 7 (panel C) for utfyllende informasjon.

Videre viste oppdaterte data at kombinasjonen enzalutamid + ADT fortsatt reduserte risikoen for radiografisk progresjon eller død (HR: 0,63; 95 % KI: 0,52-0,76), med mediantid til rPFS på 49,8 måneder i enzalutamid + ADT-gruppen og 38,9 måneder i placebo + ADT-gruppen. Dette er en forskjell på 10,9 måneder i favør av kombinasjonen enzalutamid + ADT. Se Figur 7 (panel D) for utfyllende informasjon.

Figur 7: (A) Kaplan-Meier estimator for totaloverlevelse (OS); (B) forest plot av OS for ulike subgrupper; (C) Kaplan-Meier estimator for tid til initiering av ny/påfølgende antineoplastisk behandling; og (D) Kaplan-Meier estimator for radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS) (ITT-populasjon) (datakutt 28.05.2021) ([21](#))





2.1.2.1.2 ENZAMET-studien

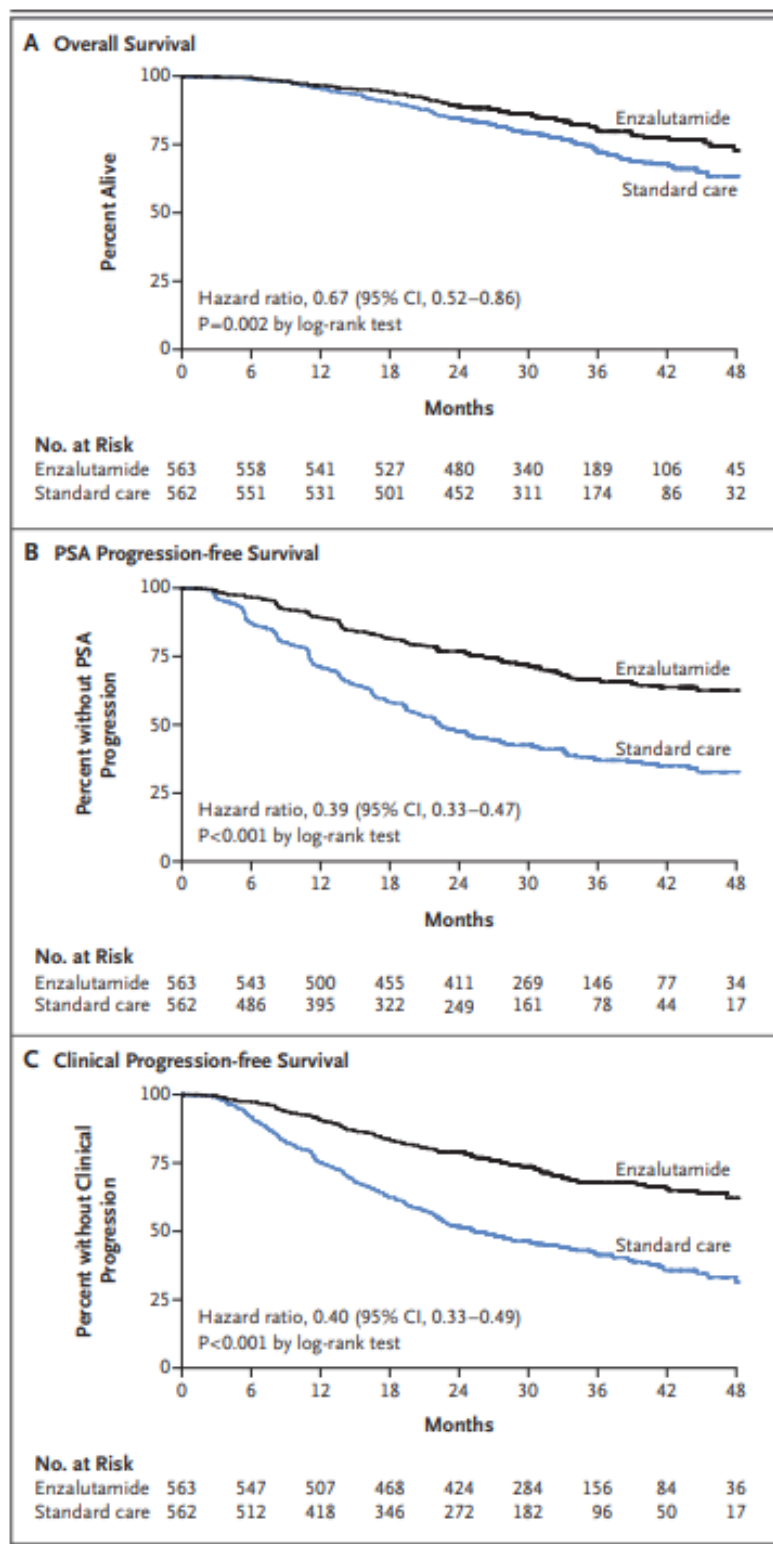
ENZAMET-studien er en åpen, randomisert, aktiv kontrollert, fase III-studie av enzalutamid hos voksne menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC), som startet med førstelinjebehandling av sykdommen. Pasientene ble randomisert (1:1) til henholdsvis enzalutamid (160 mg daglig) eller til konvensjonell/standard oral ikke-steroid antiandrogen (NSAA) behandling (bikalutamid 50 mg daglig; nilutamid 150 mg daglig; eller flutamid 250 mg x3 daglig), med tillegg av ADT-behandling i begge behandlingsgrupper. Pasientene kunne i tillegg motta docetaxel kjemoterapi-behandling (opptil 6 sykluser totalt, og opptil 2 sykluser forut for randomisering), under visse forutsetninger. Behandlingen i studien ble gitt inntil klinisk sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet ([20](#)).

Det primære effektendepunktet var totaloverlevelse (OS), definert som tiden fra randomisering til død uansett årsak, eller til tidspunkt for når pasienten sist var kjent å være i live. Studien inkluderte flere sekundære effektendepunkter, herunder PSA progresjonsfri overlevelse (PSA-PFS) og klinisk progresjonsfri overlevelse (klinisk PFS). Også sikkerhet (bivirkninger) ble kartlagt og evaluert i studien ([20](#)).

Totalt ble 1 125 pasienter inkludert og randomisert i studien. Den første planlagte interimanalysen av primært effektendepunkt (OS) var basert på data tilgjengelig ved datakutt 28.02.2019. Ved dette tidspunktet var median oppfølgingstid i studien 34 måneder, og totalt ble 245 dødsfall observert (102 dødsfall i enzalutamid + ADT-gruppen og 143 dødsfall i NSAA + ADT-gruppen) (HR for død: 0,67; 95 % KI: 0,52-0,86; $p=0,002$). Mediantid for OS kunne ikke estimeres for noen av behandlingsgruppene. Kaplan-Meier estimerer for totaloverlevelse etter 3 år var 80 % i enzalutamid + ADT-gruppen (basert på 94 hendelser) og 72 % i NSAA + ADT-gruppen (basert på 130 hendelser). Behandlingseffekten (for OS) for kombinasjonen enzalutamid + ADT var i hovedsak konsistent på tvers av ulike prespesifiserte subgrupper, men var noe lavere for pasienter som fikk antiresorpsjonsbehandling, tidlig behandling med docetaxel kjemoterapi, og for pasienter som hadde høyt volum av metastatisk sykdom ([20](#)). Se Figur 8 (panel A) og Tabell 6 for utfyllende informasjon.

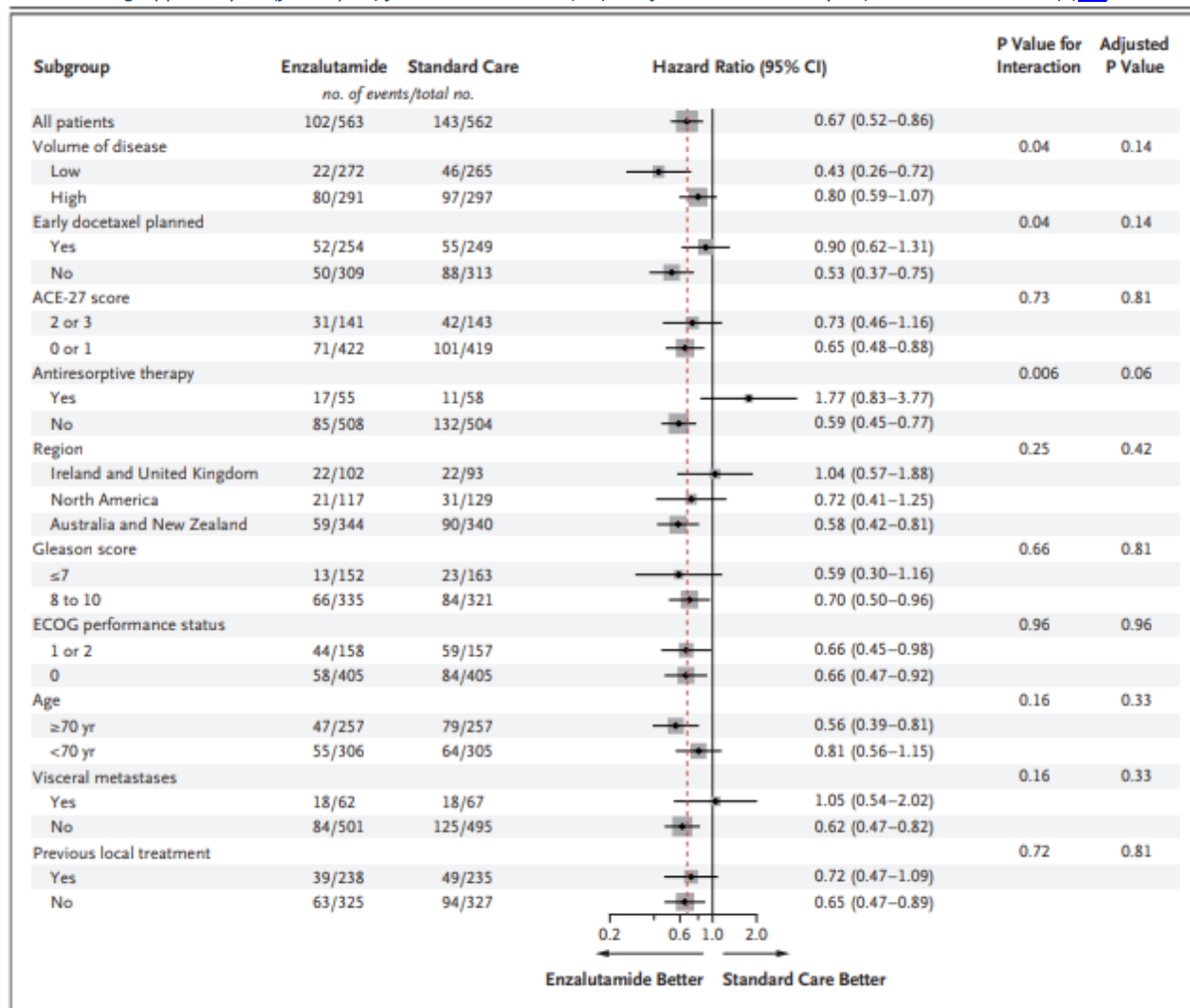
Effekten av kombinasjonen enzalutamid + ADT var også bedre for de sekundære endepunktene PSA-PFS og klinisk PFS enn den var for kombinasjonen NSAA + ADT. For PSA-PFS var det 174 hendelser i enzalutamid + ADT-gruppen vs. 333 hendelser i NSAA + ADT-gruppen (HR: 0,39; 95 % KI: 0,33-0,47; $p < 0,001$). For klinisk PFS var det 167 hendelser i enzalutamid + ADT-gruppen vs. 320 hendelser i NSAA + ADT-gruppen (HR: 0,40; 95 % KI: 0,33-0,49; $p < 0,001$) ([20](#)). Se Figur 8 (panel B og C) for utfyllende informasjon.

Etter 3 år var andelen pasienter som fortsatt fikk behandling i studien 62 % i enzalutamid + ADT-gruppen og 34 % i NSAA + ADT-gruppen. Sykdomsprogresjon eller død var hovedårsak til avslutning av behandlingen hos 133 av 201 pasienter (66 %) i enzalutamid + ADT-gruppen og hos 251 av 356 pasienter (71 %) i NSAA + ADT-gruppen ([20](#)).



Figur 8: Kaplan-Meier estimator for totaloverlevelse (OS) (panel A), PSA progresjonsfri overlevelse (PSA-PFS) (panel B), og klinisk progresjonsfri overlevelse (klinisk PFS) (panel C) (datakutt 28.02.2019) ([20](#))

Tabell 6: Subgruppeanalyser (forest plot) for totaloverlevelse (OS) ved første interimsanalyse (datakutt 28.02.2019) (20)



2.1.2.2 Bivirkninger

2.1.2.2.1 ARCHES-studien

Ved tidspunkt for primært datakutt (14.10.2018) i ARCHES-studien, var median behandlingsvarighet 12,8 måneder (spredning 0,2-26,6 måneder) i enzalutamid + ADT-gruppen og 11,6 måneder (spredning 0,2-24,6 måneder) i placebo + ADT-gruppen ([19](#)).

Den totale andelen pasienter med bivirkninger (AE) og alvorlige bivirkninger (SAE) var av tilsvarende størrelsesorden i de to behandlingsgruppene. Andelen pasienter med AE (uansett alvorlighetsgrad) var 85,1 % i enzalutamid + ADT-gruppen og 85,9 % i placebo + ADT-gruppen. Andelen pasienter med SAE (uansett alvorlighetsgrad) var 18,2 % i enzalutamid + ADT-gruppen og 19,5 % i placebo + ADT-gruppen, mens den tilsvarende andelen pasienter med SAE (alvorlighetsgrad ≥ 3) var 14,7 % i enzalutamid + ADT-gruppen og 15,7 % i placebo + ADT-gruppen.

Også andelen pasienter som avsluttet behandlingen i studien som følge av bivirkninger (AE) var av tilsvarende størrelsesorden i de to behandlingsgruppene; 41 pasienter (7,2 %) i enzalutamid + ADT-gruppen og 30 pasienter (5,2 %) i placebo + ADT-gruppen.

Sikkerhetsprofilen til enzalutamid i ARCHES-studien var tilsvarende det som tidligere har blitt rapportert i andre kliniske studier hos menn med prostatakreft (CRPC). Det ble ikke oppdaget noen nye/tidligere ukjente sikkerhetsmessige bekymringer knyttet til behandlingen med enzalutamid. Av de totalt 14 AE (2,4 %) som førte til død i enzalutamid + ADT-gruppen, var det ingen som ble vurdert av behandlende lege som relatert til selve behandlingen. Av de totalt 10 AE (1,7 %) som førte til død i placebo + ADT-gruppen, var det et dødsfall som ble vurdert av behandlende lege som relatert til behandlingen (angitt som generell svekkelse i fysisk helse).

Tabell 7 viser en oversikt over bivirkninger (AE) som ble observert i hver av behandlingsarmene i ARCHES-studien ([19](#)).

Tabell 7: Uønskede medisinske hendelser (bivirkninger) i ARCHES-studien (19)

Event	Enzalutamide Plus ADT (n = 572)		Placebo Plus ADT (n = 574)	
AEs leading to withdrawal of treatment	41 (7.2)		30 (5.2)	
Drug-related serious AEs	22 (3.8)		16 (2.8)	
AEs leading to death	14 (2.4)		10 (1.7)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
AEs	487 (85.1)	139 (24.3)	493 (85.9)	147 (25.6)
Serious AEs	104 (18.2)	84 (14.7)	112 (19.5)	90 (15.7)
Most common AEs, occurring in ≥ 5% of patients*				
Hot flash	155 (27.1)	2 (0.3)	128 (22.3)	0
Fatigue	112 (19.6)	5 (0.9)	88 (15.3)	6 (1.0)
Arthralgia	70 (12.2)	2 (0.3)	61 (10.6)	4 (0.7)
Back pain	43 (7.5)	5 (0.9)	62 (10.8)	3 (0.5)
Increased weight	35 (6.1)	2 (0.3)	44 (7.7)	1 (0.2)
Hypertension	46 (8.0)	19 (3.3)	32 (5.6)	10 (1.7)
Diarrhea	34 (5.9)	0	33 (5.7)	1 (0.2)
Edema, peripheral	29 (5.1)	1 (0.2)	38 (6.6)	1 (0.2)
Nausea	37 (6.5)	1 (0.2)	29 (5.1)	0
Asthenia	31 (5.4)	6 (1.0)	28 (4.9)	3 (0.5)
Constipation	28 (4.9)	0	31 (5.4)	0
Musculoskeletal pain	36 (6.3)	1 (0.2)	23 (4.0)	1 (0.2)
Dizziness	29 (5.1)	0	20 (3.5)	0
AEs of special interest†				
Convulsion	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)
Hypertension	49 (8.6)	19 (3.3)	36 (6.3)	12 (2.1)
Neutrophil count decreased	5 (0.9)	2 (0.3)	4 (0.7)	2 (0.3)
Cognitive/memory impairment	26 (4.5)	4 (0.7)	12 (2.1)	0
Ischemic heart disease	10 (1.7)	3 (0.5)	8 (1.4)	6 (1.0)
Other selected cardiovascular events	13 (2.3)	6 (1.0)	9 (1.6)	5 (0.9)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	0	0	0
Fatigue	138 (24.1)	10 (1.7)	112 (19.5)	9 (1.6)
Fall	21 (3.7)	2 (0.3)	15 (2.6)	1 (0.2)
Fractures	37 (6.5)	6 (1.0)	24 (4.2)	6 (1.0)
Loss of consciousness	9 (1.6)	6 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
Thrombocytopenia	3 (0.5)	0	3 (0.5)	0
Musculoskeletal events	151 (26.4)	9 (1.6)	159 (27.7)	12 (2.1)
Severe cutaneous adverse reactions	0	0	1 (0.2)	0
Angioedema	7 (1.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Rash	15 (2.6)	0	9 (1.6)	0
Second primary malignancies	11 (1.9)	9 (1.6)	11 (1.9)	7 (1.2)

NOTE. All data are No. (%). AEs were recorded in the electronic case report form and graded based on the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03) by the study investigator.

Abbreviations: ADT, androgen deprivation therapy; AE, adverse event.

*AEs reported in at least 5% of the patients in either treatment group, listed in descending order by preferred term. None of the most common AEs was grade 5.

†AEs of special interest were based on prespecified combinations of preferred terms (Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 21.0) related to the AE of special interest; for example, the combination of preferred terms used to define fatigue as an AE of special interest was fatigue and asthenia. Two of the AEs of special interest in the enzalutamide plus ADT group were grade 5 (ischemic heart disease, n = 1; other selected cardiovascular events, n = 1).

Ved det foreløpig siste analysetidspunktet av data fra ARCHES-studien (datakutt 28.05.2021) var median behandlingstid 40,2 måneder for pasientene i enzalutamid + ADT-gruppen, 13,8 måneder for pasientene i placebo + ADT-gruppen, og 23,9 måneder for pasientene som krysset over fra placebo + ADT til videre behandling med enzalutamid + ADT. Det ble ikke oppdaget noen nye/tidligere ukjente sikkerhetsmessige bekymringer knyttet til behandlingen med enzalutamid ved det siste analysetidspunktet.

Tabell 8 viser en oversikt over bivirkninger (TEAE) av spesiell interesse, som ble observert i ARCHES-studien ved det foreløpig siste analysetidspunktet (21).

Tabell 8: Sammendrag av bivirkninger (TEAE) og TEAE av spesiell interesse (justert for eksponering) (safety analysis set) (21)

TEAEs	ENZA + ADT (n = 572)				PBO + ADT* (n = 574)			
Median treatment duration, months (range)	40.2 (0.2-58.1)				13.8 (0.2-27.6)			
Total exposure, PY	1,521.5				733.2			
Any TEAE, No. (%)	520 (90.9)				504 (87.8)			
Any grade 3-4 TEAE, No. (%)	224 (39.2)				160 (27.9)			
Any TEAE leading to death, No. (%)	30 (5.2)				12 (2.1)			
Any study drug-related TEAE, No. (%)	339 (59.3)				273 (47.6)			
Any study drug-related TEAE leading to death, No. (%)	0				1 (0.2)			
Any TEAE of special interest, No. (%)	416 (72.7)				327 (57.0)			

TEAE of Special Interest by Group Term ^b	All Grades		Grade 3-4		All Grades		Grade 3-4	
	No. (%)	Events (rate) ^c	No. (%)	Events (rate) ^c	No. (%)	Events (rate) ^c	No. (%)	Events (rate) ^c
Convulsions	3 (0.5)	3 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)
Hypertension	82 (14.3)	88 (5.8)	29 (5.1)	30 (2.0)	39 (6.8)	40 (5.5)	13 (2.3)	13 (1.8)
Decreased neutrophil count	8 (1.4)	10 (0.7)	4 (0.7)	5 (0.3)	4 (0.7)	6 (0.8)	2 (0.3)	4 (0.5)
Cognitive/memory impairment	38 (6.6)	46 (3.0)	4 (0.7)	5 (0.3)	15 (2.6)	15 (2.0)	0	0
Ischemic heart disease	26 (4.5)	31 (2.0)	7 (1.2)	8 (0.5)	11 (1.9)	14 (1.9)	8 (1.4)	9 (1.2)
Other selected cardiovascular events	25 (4.4)	33 (2.2)	10 (1.7)	11 (0.7)	10 (1.7)	11 (1.5)	4 (0.7)	5 (0.7)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	184 (32.2)	216 (14.2)	16 (2.8)	26 (1.7)	118 (20.6)	126 (17.2)	11 (1.9)	12 (1.6)
Renal disorders	11 (1.9)	13 (0.9)	2 (0.3)	2 (0.1)	4 (0.7)	5 (0.7)	0	0
Second primary malignancies	22 (3.8)	23 (1.5)	15 (2.6)	16 (1.1)	11 (1.9)	14 (1.9)	7 (1.2)	7 (1.0)
Falls	58 (10.1)	86 (5.7)	7 (1.2)	10 (0.7)	19 (3.3)	20 (2.7)	3 (0.5)	4 (0.5)
Fractures	77 (13.5)	106 (7.0)	20 (3.5)	23 (1.5)	31 (5.4)	36 (4.9)	9 (1.6)	12 (1.6)
Loss of consciousness	15 (2.6)	16 (1.1)	9 (1.6)	10 (0.7)	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.1)
Thrombocytopenia	3 (0.5)	7 (0.5)	0	16 (1.1)	3 (0.5)	3 (0.4)	0	0
Musculoskeletal events	223 (39.0)	395 (26.0)	14 (2.4)	1 (0.1)	170 (29.6)	257 (35.1)	17 (3.0)	20 (2.7)
Severe cutaneous adverse reactions	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
Angioedema	10 (1.7)	11 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0
Rash	22 (3.8)	26 (1.7)	0	0	10 (1.7)	12 (1.6)	0	0
Hepatic disorder	34 (5.9)	43 (2.8)	8 (1.4)	11 (0.7)	34 (5.9)	55 (7.5)	4 (0.7)	9 (1.2)

Abbreviations: ADT, androgen deprivation therapy; ENZA, enzalutamid; PBO, placebo; PY, patient-year; TEAE, treatment-emergent adverse event.

^aTEAEs were reported for events that occurred during the period that patients were treated with placebo plus ADT and up to 30 days after the last dose or up to the day before the start of open-label enzalutamid plus ADT, whichever was sooner.

^bTEAEs of special interest were based on prespecified combinations of preferred terms (Medical Dictionary for Regulatory Activities v23.0) and were graded on the basis of the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 by the investigator.

^cPer 100 PYs of exposure.

2.1.2.2.2 ENZAMET-studien

Bivirkninger (AE) som oppstod i forbindelse med ENZAMET-studien var i samsvar med sykdomsstadium, pasientenes alder, og den allerede kjente sikkerhetsprofilen til behandlingene som inngikk i studien. Det ble rapportert om bivirkninger av alvorlighetsgrad 1-3 hos flere pasienter i enzalutamid + ADT-gruppen i løpet av de første 6 månedene i studien enn hva tilfellet var for pasienter i NSAA + ADT-gruppen. Det var også flere pasienter som rapporterte om alvorlige bivirkninger (SAE) i enzalutamid + ADT-gruppen enn i NSAA + ADT-gruppen. Det var også flere pasienter som seponerte behandlingen i studien som følge av bivirkninger i enzalutamid + ADT-gruppen enn i NSAA + ADT-gruppen. Se Tabell 9 for utfyllende informasjon.

Tabell 9: Uønskede medisinske hendelser (AE) observert i ENZAMET-studien (20)

Adverse Event	Enzalutamide (N=563)	Standard Care (N=558)
Any adverse event — no. of patients (%) [*]		
Grade 1	40 (7)	77 (14)
Grade 2	202 (36)	230 (41)
Grade 3	277 (49)	194 (35)
Grade 4	38 (7)	40 (7)
Grade 5	6 (1)	7 (1)
Serious adverse event		
No. of patients (%)	235 (42)	189 (34)
No. of events	385	297
Rate during treatment exposure (95% CI) — no./yr [†]	0.34 (0.29–0.40)	0.33 (0.28–0.39)
Adverse event leading to treatment discontinuation at any time — no. of patients	33	14
Grade 3 to 5 adverse event — no. of patients (%) [‡]		
Febrile neutropenia	37 (7)	32 (6)
Hypertension	43 (8)	25 (4)
Neutrophil count decreased	31 (6)	16 (3)
Fatigue	31 (6)	4 (1)
Syncope	20 (4)	6 (1)
Surgical or medical procedure	13 (2)	10 (2)
Anemia	4 (1)	5 (1)
Fall	6 (1)	2 (<1)
Thromboembolic event	4 (1)	4 (1)
Acute coronary syndrome	3 (1)	4 (1)
Myocardial infarction	5 (1)	2 (<1)
Chest pain from cardiac cause	3 (1)	2 (<1)
Stroke	1 (<1)	2 (<1)
Seizure [§]	2 (<1)	0
Delirium	0	1 (<1)

^{*} When a patient had multiple events identified by a particular term, the worst grade is shown.

[†] The rate of serious adverse events per year of treatment exposure was estimated with the use of a negative binomial regression model.

[‡] These adverse events occurred in at least 2% of the patients in either group or were selected as being events of special interest. In the enzalutamide group, 6 grade 5 adverse events were reported: death from an unknown cause in 2 patients and 1 patient each with stroke, myocardial infarction, aspiration pneumonia, and acidosis. In the standard-care group, 7 grade 5 adverse events were reported: sepsis in 2 patients and 1 patient each with cardiac arrest, sudden death from an unknown cause, gastric hemorrhage, urinary tract infection, and symptomatic progression of prostate cancer.

[§] Seizure of any grade occurred in 7 patients in the enzalutamide group and in no patients in the standard-care group.

Informasjon i den gjeldende preparatomtalen for enzalutamid (Xtandi) forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til enzalutamid. Dette er også kort oppsummert i kapittel 1.4.1 ([2](#)).

3 AVSLUTTENDE MERKNADER

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med enzalutamid (Xtandi). For et kort sammendrag av hovedtrekkene i metodevurderingen, se Oppsummering.

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av enzalutamid (Xtandi) til behandling av voksne menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.

Statens legemiddelverk, 29-09-2022

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug
Saksutreder

REFERANSER

1. NyeMetoder. Enzalutamid (Xtandi) - Indikasjon IV: I kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi til behandling av voksne menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft [updated 29.08.2022. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/enzalutamid-xtandi-indikasjon-iv>.
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Xtandi (enzalutamid) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_no.pdf.
3. NyeMetoder. Apalutamid (Erleada) - Indikasjon II: Kombinasjonsbehandling med androgensuppressiv terapi til metastatisk hormonfølsom prostatakraft [updated 30.08.2021. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/apalutamid-erleada-indikasjon-ii>.
4. NyeMetoder. Abirateron (Zytiga) - Indikasjon III: Behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonsensitiv prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi [updated 28.01.2019. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/abirateron-zytiga-indikasjon-iii>.
5. Sykehusinnkjøp HF. Konkurransbestemmelser: Åpen anbudskonkurranse LIS 2207c om levering av abirateron, apalutamid, darolutamid og enzalutamid. 2021.
6. Kreftregisteret. Kreft i Norge [updated 08.06.2022. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/om-kreft/>.
7. Kreftregisteret. Prostatakraft [updated 23.06.2022. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Prostatakraft/>.
8. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2021 [updated 08.06.2022. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2021/>.
9. Kreftlex. Prostatakraft: Institutt for kreftgenetikk og informatikk,; 2022 [Available from: <https://kreftlex.no/Prostatakraft>.
10. Kreftregisteret. Årsrapport 2021 - Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for prostatakraft. 2022.
11. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft - Nasjonale faglige retningslinjer (IS-3019). 2021.
12. Veiby Holm H, Dahl AA, Klepp OH, Fosså SD. Moderne behandling av prostatakraft med fjernmetastaser. Tidsskr Nor Legeforen. 2017;11(137):803 – 5.
13. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Gillessen S, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer 2022 [Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
14. Anantharaman A, Small EJ. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. Expert Review of Anticancer Therapy. 2017;17(7):625-33.
15. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten: ID2017_054 - Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi. Vurdering av innsendt dokumentasjon. 2018 18.12.2018.

16. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta: ID2019_113 - Apalutamid (Erleada) i kombinasjonsbehandling med androgensuppressiv terapi til metastatisk hormonfølsom prostatakraft. Vurdering av innsendt dokumentasjon. 2021 19.05.2021.
17. Sykehusinnkjøp HF (LIS). Anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler [updated 19.05.2022. Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf>.
18. European Medicines Agency. Assessment report: Xtandi (enzalutamid). 25.02.2021. Report No.: Procedure No. EMEA/H/C/002639/II/0047/G.
19. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2974-86.
20. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:121-31.
21. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1616-23.