

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_003: Enzalutamid (Xtandi) -
Indikasjon III – Revurdering -
Behandling av kastrasjonsresistent
ikke-metastatisk prostatakraft

Oppsummering av innsendt
dokumentasjon

15-09-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetakene, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsførings-tillatelsesprosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjett-konsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Xtandi (enzalutamid). Legemiddelverket har *oppsummert* (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av Xtandi i henhold til bestilling (ID2021_003: *Enzalutamid (Xtandi) - Indikasjon III – Revurdering - Behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft*), 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 høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC). Den generelle kliniske effekten av Xtandi ved behandling av høyrisiko nmCRPC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 50-100 pasienter er aktuelle for behandling med Xtandi hvert år i Norge.

Behandling av ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC) i norsk klinisk praksis

I behandlingen av prostatakraft benyttes det ofte legemidler til medikamentell/kjemisk kastrasjon, med den hensikt å redusere mengden androgener i blodet. Dermed fjernes/hemmes testosteronets vekststimulerende effekt på kreftcellene. Før eller siden vil kreftceller stimuleres av minimale androgennivåer i blodet eller vokse uavhengig av androgenstimulering. Sykdommen går da over fra kastrasjonsfølsom fase til kastrasjonsresistent fase. Androgen deprivasjonsterapi (ADT) har lenge vært standardbehandling ved prostatakraft for å fjerne androgenstimulering av kreftcellene hos pasienter som ikke er kirurgisk kastret (orkiektomi). Kastrasjonsbehandlingen med ADT fortsettes også i den kastrasjonsresistente fasen og gis i prinsippet som livslang behandling, da seponering kan lede til raskere utvikling av metastaser. Etter innføring av Erleada (apalutamid) og Nubeqa (darolutamid), begge i kombinasjon med ADT, inngår disse som behandlingsalternativer for aktuelle pasienter i den ikke-metastatiske kastrasjonsresistente fasen. Med dagens prisforhold (LIS-anbud) skal Nubeqa være førstevalg framfor Erleada hos pasienter med høyrisiko nmCRPC.

Effektdokumentasjon

Studien som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklede metodevurderingen er fase III-studien PROSPER, som er samme studie som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for indikasjonsutvidelsen til Xtandi (høyrisiko nmCRPC). PROSPER-studien var en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert studie av Xtandi hos voksne menn med høyrisiko nmCRPC. Pasientene ble randomisert til henholdsvis Xtandi eller placebo, og pasientene i begge behandlingsarmer fortsatte på androgen deprivasjonsterapi (ADT), bestående av GnRH-agonist eller -antagonist, eller gjennomgått bilateral orkiektomi, gjennom studien.

Det primære effektendepunktet var metastasefri overlevelse (MFS). Resultater fra PROSPER-studien viste signifikant lengre MFS ved bruk av Xtandi i kombinasjon med ADT (median MFS 36,6 måneder) sammenliknet med ADT alene (median MFS 14,7 måneder). Data for totaloverlevelse (OS) var umodne ved primært analysetidspunkt. Resultater fra analysene ved primært analysetidspunkt ble presentert og

diskutert i den tidligere metodevurderingen av enzalutamid (ID2018_034), som ble gjort gjennom FINOSE-samarbeidet. På bakgrunn av disse resultatene ble enzalutamid besluttet ikke innført av Beslutningsforum til behandling av høyrisiko nmCRPC.

Det foreligger nå oppdaterte og publiserte data fra PROSPER-studien. Ved den tredje og endelige analysen for OS, var median OS 67,0 måneder i Xtandi-gruppen sammenliknet med 56,3 måneder i placebo-gruppen. Dette tilsvarer en OS-gevinst på 10,7 måneder i favør av Xtandi (hazard ratio for død: 0,73; 95 % KI: 0,61-0,89; $p=0,001$).

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 Erleada til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen (nmCRPC), har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 6 QALYs for pasienter behandlet med ADT.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

LIS-anbud

Astellas har levert tilbud på enzalutamid til LIS-anbudet for det aktuelle terapiområdet (nmCRPC). Ytterligere informasjon vil framkomme i et separat notat fra LIS.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE.....	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
1.2 IKKE-METASTATISK KASTRASJONSRESISTENT PROSTATAKREFT (NMCRPC)	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.4 BEHANDLING AV IKKE-METASTATISK KASTRASJONSRESISTENT PROSTATAKREFT (NMCRPC).....	13
1.4.1 <i>Behandling med enzalutamid</i>	13
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	14
1.4.3 <i>Plassering av enzalutamid i behandlingstilbudet</i>	16
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
2.1.1 <i>Studier som pågår</i>	19
2.1.2 <i>Innsendt klinisk dokumentasjon</i>	19
3 AVSLUTTENDE MERKNADER	25
REFERANSER.....	26

LOGG

Bestillings-ID:	<i>ID2021_003: Enzalutamid (Xtandi) - Indikasjon III – Revurdering - Behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft</i>	
Ordlyd i bestilling:	En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for enzalutamid (Xtandi) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft	
Forslagstiller:	Leverandør (Astellas Pharma)	
Legemiddelfirma:	Astellas Pharma a/s	
Preparat:	Xtandi	
Virkestoff:	Enzalutamid	
Indikasjon:	Xtandi er indisert til behandling av voksne menn med høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (CRPC)	
ATC-nr:	L02BB04	
Prosess		
Tidspunkt for MT for legemidlet/ indikasjonsutvidelsen	23-10-2018	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-01-2021	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	31-03-2021	
Klinikere kontaktet for første gang	-	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	15-04-2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-	
Rapport ferdigstilt:	15-09-2021	
Saksbehandlingstid:	168 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 168 dager.	
Saksutredere:	Elin H. J. Bjørnhaug	

ORDLISTE

ADT	Androgen deprivasjonsterapi
CRPC	Kastrasjonsresistent prostatakraft
CT	Computed tomography
EAU	European Association of Urology
HSPC	Hormonfølsom prostatakraft
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LHRH	Luteinizing-hormone releasing hormone
mCRPC	Metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft
MFS	Metastasefri overlevelse
mHSPC	Metastatisk hormonfølsom prostatakraft
MR	Magnetresonans
MT	Markedsføringstillatelse
nmCRPC	Ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft
OS	Totaloverlevelse
PSA	Prostata spesifikt antigen
PSMA-PET	Prostata spesifikt membranantigen-positron emisjons tomografi
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes enzalutamid (Xtandi) til behandling av ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC). 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 (ID2021_003) (1). Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Astellas Pharma a/s (heretter omtalt som Astellas) og godkjent preparatomtale (2).

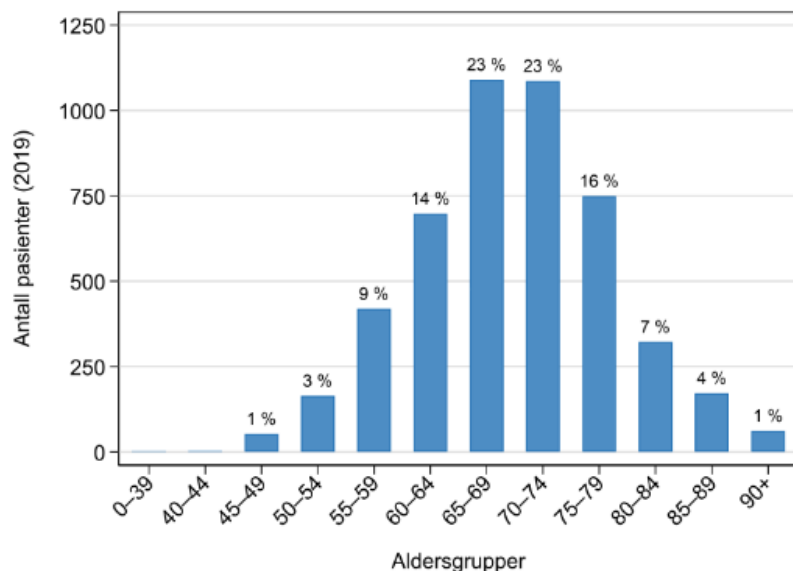
Enzalutamid er en oralt administrert, potent hemmer av androgenreseptorsignaleringen, og blokkerer flere trinn i androgenreseptorsignalveien. Dermed reduseres prostatakraftcellenes vekst, og kreftcelledød og tumorregresjon kan induseres. Enzalutamid er blant annet indisert til behandling av voksne menn med høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC). Enzalutamid fikk markedsførings-tillatelse (MT) for denne indikasjonen 23.10.2018 i Norge og EU.

Enzalutamid har tidligere vært metodevurdert for den aktuelle indikasjonen gjennom FINOSE-samarbeidet (3). Innenfor FINOSE-samarbeidet fordeles arbeidet med den helseøkonomiske vurderingen av et nytt legemiddel mellom Legemiddelverket i Norge, Legemiddelverket i Finland (FIMEA) og Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige. Enzalutamid ble besluttet ikke innført av Beslutningsforum i møte 21.10.2019 til behandling av høyrisiko nmCRPC. Bakgrunnen for dette var at det ikke ble vist en overlevelsesgevinst ved bruk av enzalutamid i ikke-metastatisk stadium (ID2018_034) (4). Dette er en revurdering av enzalutamid til den samme pasientpopulasjonen, etter anmodning fra Astellas, ettersom det nå foreligger oppdatert klinisk dokumentasjon i form av resultater fra den pivotale kliniske studien PROSPER.

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av enzalutamid til behandling av nmCRPC vil framkomme i et separat notat fra LIS.

1.2 IKKE-METASTATISK KASTRASJONSRESISTENT PROSTATAKRAFT (NMCRPC)

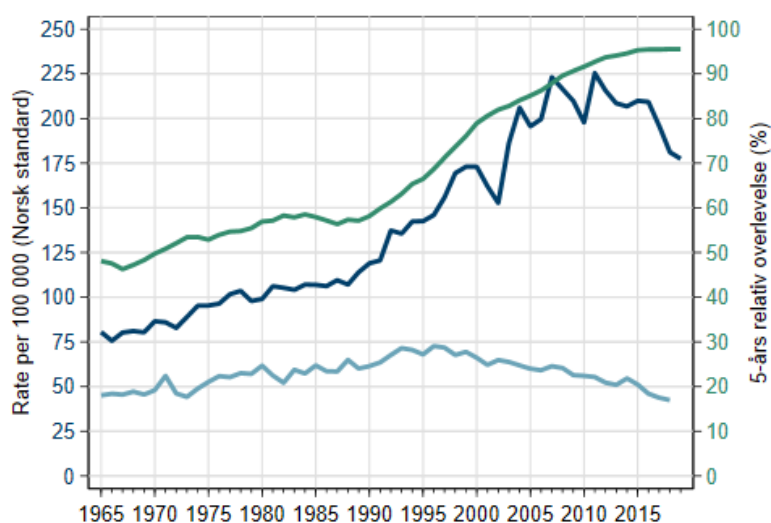
Kreft i blærehalskjertelen (prostatakraft) er den hyppigst forekommende kreftsykdommen og utgjør rundt 15 % av alle krefttilfeller i Norge. Prostatakraft utgjorde 27,4 % av alle nye krefttilfeller hos menn (alle aldre) i perioden 2015-2019. Prostatakraft rammer primært eldre menn, og har økt i takt med antallet eldre i befolkningen. Figur 1 viser forekomst av prostatakraft i 2019 fordelt etter alder (5-7).



Figur 1: Forekomst av prostatakraft i 2019 fordelt etter alder (6)

I 2019 ble totalt 4877 menn diagnostisert med prostatakraft i Norge, hvorav omtrent halvparten av pasientene var under 70 år. Antall tilfeller per 100 000 personer er 177,5. Antallet nye tilfeller med prostatakraft i Norge i perioden 2015-2019 har sunket med 7,4 % sammenliknet med den foregående femårsperioden (2010-2014). Adskillig færre menn dør av prostatakraft hvert år. I 2019 døde 952 personer av prostatakraft i Norge (926 personer i 2018) (5, 6). Tall for 2020 er p.t. ikke tilgjengelig.

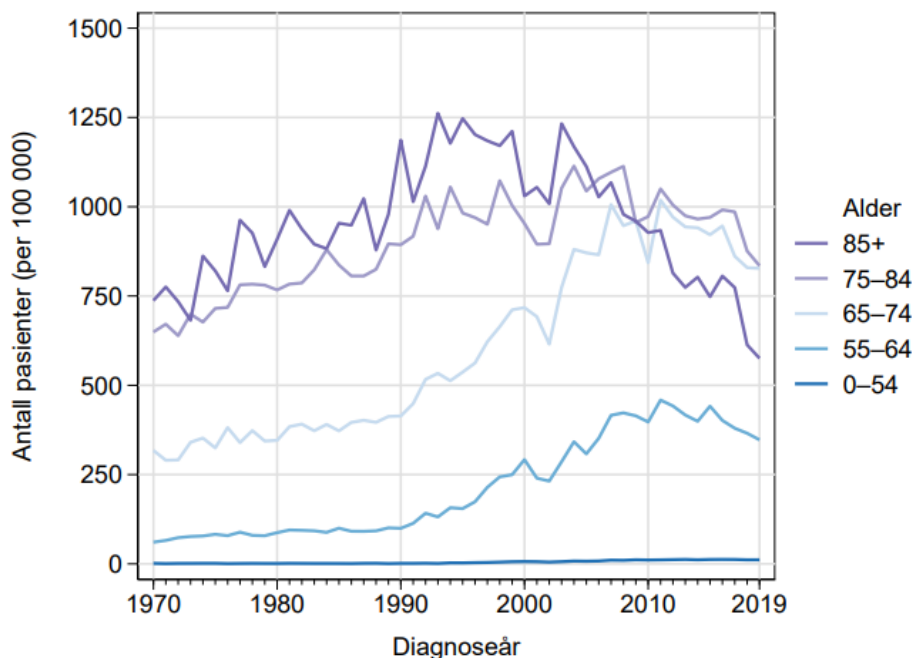
Figur 2 viser trender i forekomst, dødelighet og 5 års relativ overlevelse av prostatakraft i perioden 1965-2019 i Norge.



Figur 2: Trender i forekomst (mørkeblå), dødelighet (lyseblå) og 5 års relativ overlevelse (grønn) av prostatakraft i perioden 1965-2019 i Norge (5)

Det er fortsatt uklart hvorfor prostatakraft oppstår. Alder, arv, hormoner, kosthold, miljø og livsstil ser ut til å være av betydning for utvikling av sykdommen. Opptil 10 % av prostatakrafttilfellene 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. Videre vet man at vestlig levestil har noe betydning (6, 8).

Figur 2 (over) og Figur 3 (under) viser at det var en kraftig økning av påviste tilfeller prostatakraft i alle aldersgrupper fra første halvdel av 1990-tallet og fram til midten av 2000-tallet, med unntak av aldersgruppen 0–54 år. Fra midten av 1990-tallet har det også vært en nedgang i dødeligheten av sykdommen. Det høye antallet skyldes i hovedsak at vi lever lengre enn tidligere. Prostatakraft 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. Dette kan imidlertid også forklares med testing for prostataspesifikt antigen (PSA), som har blitt tatt i bruk for tidlig påvisning av prostatasykdommer, deriblant prostatakraft. For praktiske formål er PSA organspesifikk, men ikke kreftspesifikk, og man kan finne forhøyede verdier ved godartet prostataforstørrelse (prostatahyperplasi; BPH), prostatitt og andre ikke-ondartede tilstander. Økt bruk av PSA-målinger, etterfulgt av biopsier, har gjort at prostatakraft diagnostiseres tidligere i sykdomsforløpet, og median alder ved diagnostetidspunkt for prostatakraft har også gått ned, fra 74 år i periodene 1985-1989 og 1995-1999 til 69 år i perioden 2015-2019 (5, 6, 9-12).



Figur 3: : Insidensrate for prostatakraft (pr. 100 000 personår) for ulike aldersgrupper (1970–2019) (12)

Som en følge av at mange flere blir diagnostisert med prostatakraft hvert år enn antallet som dør av sykdommen, har antall menn som lever med, og som trenger en eller annen form for oppfølging for sin sykdom, nær doblet seg i løpet av de siste 10 årene (30 131 pasienter per 31.12.2009 vs. 54 336 pasienter

per 31.12.2019). 5-års relativ overlevelse for hele pasientgruppen diagnostisert med prostatakraft for perioden 2015-2019 er 95,5 %, som er en liten økning fra 94,6 % i den foregående femårsperioden (2010-2014). Tilsvarende er 10- og 15-års relativ overlevelse på henholdsvis 90,7 % og 80,1 % for perioden 2015-2019 (5, 6).

Blant de omtrent 5 000 pasientene som ble diagnostisert med prostatakraft hvert år i perioden 2015-2019, ble 37,1 % oppdaget i et tidlig, lokalisert stadium, 28,2 % fikk oppdaget kreften i et regionalt stadium og 7,2 % hadde fjernspredning (fjernmetastaser) ved tidspunktet for diagnose. I tillegg hadde 27,4 % ukjent stadium ved diagnose. 5-års relativ overlevelse blant pasienter med fjernmetastaser på diagnosetidspunktet er betydelig redusert og er på 43,3 %. Dette er imidlertid en økning fra 36,8 % i den foregående femårsperioden (2010-2014) (5, 6).

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 lymfogenet til regionale lymfeknuter, og videre til andre organer. "N" (node) uttrykker om det er spredning til regionale lymfeknuter. "M" uttrykker fjernmetastaser. Prostatakraft 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 graderingssystem (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, 12, 14, 15).

Tabell 1: Risikogrupper relatert til biokjemisk sykdomsutvikling (15)

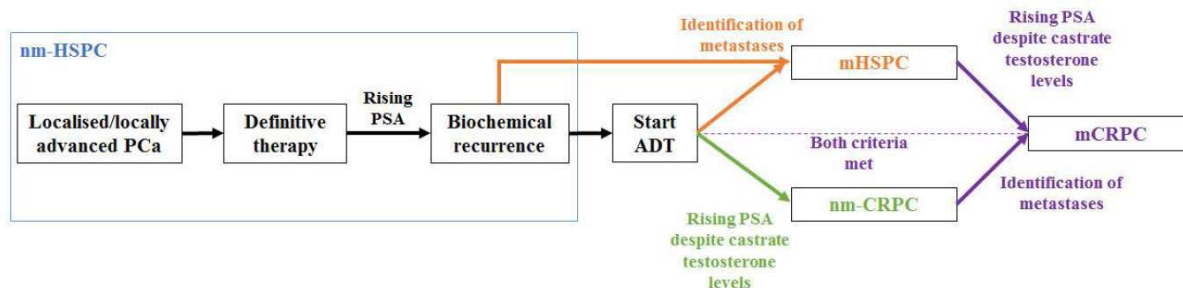
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	any PSA
and GS < 7 (ISUP grade 1)	or GS 7 (ISUP grade 2/3)	or GS > 7 (ISUP grade 4/5)	any GS (any ISUP grade)
and cT1-2a	or cT2b	or cT2c	cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

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

¹ Gleason score (Gleason graderingssystem) er det mest brukte systemet for gradering av prostatakraft. Det er en scoring av grad av endring i cellestruktur ved prostatakraft 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 graderingssystem (gradering 1-5, med 1 som minst aggressiv og 5 som mest aggressiv). I en overgangsfase vil antakelig begge betegnelser være i bruk.

Figur 4 under viser en skjematisk framstilling av sykdomsutviklingen ved prostatakraft, fra lokalisert/ lokalavansert sykdom og fram til metastaserende kastrasjonsrefraktær prostatakraft (mCRPC).

Figur 4: Skjematisk framstilling av sykdomsutviklingen ved prostatakraft (16)



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

I henhold til retningslinjer fra European Association of Urology (EAU) defineres kastrasjonsresistent prostatakraft (CRPC) som serum kastrasjonsnivå av testosteron (dvs. <math><1,7 \text{ nmol/l}</math>, ev. angitt som <math><50 \text{ ng/dl}</math>), og enten biokjemisk progresjon (dvs. tre påfølgende stigninger av serum-PSA målt med minst 1 ukes mellomrom, hvorav to av målingene har 50 % stigning av PSA-nivået over nadir, og PSA økningen skal være >2 ng/ml), eller radiologisk progresjon (dvs. tilkommet 2 eller flere nye beinlesjoner ved skjelettscan eller bløtvevsmetastase i henhold til RECIST-kriterier [Response Evaluation Criteria in Solid Tumours]). Ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC) er betegnet som biokjemisk progresjon med PSA-stigning under pågående kastrasjonsbehandling, uten at det er påvist metastaser ved CT og skjelettscintigrafi. I henhold til de nevnte EAU-retningslinjene vil om lag en tredjedel av menn med nmCRPC med økende PSA-nivå utvikle bein-/skjelettmestaser innen 2 år (11, 15).

Forekomsten av CRPC og mCRPC ble undersøkt i en studie med deltakelse fra åtte europeiske land (Tyskland, Frankrike, Storbritannia, Italia, Spania, Nederland, Belgia og Polen) samt Australia (17). I studien fant man at CRPC utgjorde 33 % av alle prostatakrefertilfellene samlet (lavest forekomst i Polen [25 %] og høyest forekomst i Spania og Nederland [37 %]). Blant disse CRPC-pasientene, hadde 24 % av pasientene ikke-metastaserende sykdom (nmCRPC) og 76 % metastaserende sykdom (mCRPC).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Det finnes ingen norsk oversikt som gir grunnlag for å estimere antall pasienter som kommer inn under de ulike kategoriene. Klinikere som Legemiddelverket var i kontakt med i forbindelse med en beslektet metodevurdering i 2020 (18) antydte likevel at det lever om lag 3 000 pasienter med CRPC i Norge i dag, og at det kanskje kan være om lag 50-100 pasienter som kommer inn under kategorien nmCRPC per år i Norge. Tallene er imidlertid beheftet med usikkerhet. I den innsendte dokumentasjonen fra Astellas er det anslått at aktuell pasientpopulasjon (høyrisiko nmCRPC) er om lag 75-77 pasienter per år i Norge. Dette er ifølge Astellas estimert ut fra totalt antall pasienter med prostatakraft i Norge, mortalitetsdata

ved prostatakraft, samt data om fordelingen av pasienter mellom kategoriene CRPC og nmCRPC basert på internasjonal forskning.

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 av enzalutamid, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I en tidligere metodevurdering av legemidlet apalutamid (Erleada) til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen (nmCRPC), har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 6 QALYs for pasienter behandlet med androgen deprivasjonsterapi (ADT) (18).

1.4 BEHANDLING AV IKKE-METASTATISK KASTRASJONSRESISTENT PROSTATAKREFT (NMCRPC)

1.4.1 Behandling med enzalutamid

- *Indikasjon*
 - Enzalutamid er indisert til behandling av voksne menn med høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (CRPC).
Dette er indikasjonen som er relevant for denne metodevurderingen.

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

- metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) i kombinasjon med androgen-deprivasjonsbehandling
- metastatisk CRPC som er asymptomatiske eller mildt symptomatiske etter svikt av androgendeprivasjonsbehandling, der kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert
- metastatisk CRPC med sykdomsprogresjon under eller etter behandling med docetaxsel.

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 prostatakrefcellenes vekst og kan indusere kreftcelledød og tumorregresjon.

- *Dosering*

Den anbefalt dosen er 160 mg enzalutamid (fire 40 mg tabletter) som én enkelt oral dose daglig. Tablettene skal svelges hele, og kan tas uavhengig av måltid. 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, rastløse bein (RLS), iskemisk hjertesykdom, tørr hud, pruritus og gynekomasti.

Andre betydelige bivirkninger omfatter kognitiv forstyrrelse og nøytropeni, 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 om enzalutamid 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 2020 (11). Klinikere som Legemiddelverket var i kontakt med i forbindelse med den beslektete metodevurderingen av legemidlet darolutamid (Nubeqa) (19), informerte om at norske klinikere forholder seg til EAU-retningslinjene og at de oppdaterte norske retningslinjene nå i stor grad er i tråd med disse.

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, noe 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 (11, 15). 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 intermedier 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 fullstendig fjerning av prostata og vanligvis hele eller deler av sædblæreene. Strålebehandling er et aktuelt behandlingsvalg for alle pasienter som skal gjennomføre kurativ behandling av prostatakraft (ulike teknikker benyttes). Strålebehandling gis ofte i kombinasjon med andre behandlingsmodaliteter, herunder antihormonell behandling, og da fortrinnsvis hos pasienter med intermedier og høyrisiko prostatakraft. Kreftens risikoprofil indikerer kortvarig (6 måneder), langvarig (2-3 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 $\geq 0,2$ 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 prostatakraft 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).

Det kliniske forløpet ved metastatisk prostatakraft starter for de aller fleste med en *kastrasjonsfølsom* fase (hormonfølsom prostatakraft; HSPC), 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. serum-testosteron $<1,7$ nmol/l), også omtalt som androgen deprivasjonsterapi (ADT). Kirurgisk kastrasjon bør brukes hvis en meget rask reduksjon av testosteronnivået er ønskelig, men har ellers blitt mindre aktuell etter at medikamentell/kjemisk kastrasjon ble tilgjengelig. 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, noe som kan gi akutt forverring av den kliniske tilstanden, en oppblussing («flare reaction»), 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 gonadotropinfrisettende hormon (GnRH)-antagonist (degareliks), som fører til kastrasjonsverdier av serum-testosteron uten oppblussingsreaksjon (11, 13).

Før eller siden vil kreftceller stimuleres av minimale androgennivåer i blodet (f.eks. fra binyrene) eller vokse uavhengig av androgenstimulering. Sykdommen går da over fra kastrasjonsfølsom fase til *kastrasjonsresistent* fase. PSA-stigning er ofte første tegn på dette, eventuelt radiologisk påvisning av økende fjernmetastaser, før pasienten får symptomer. Dette selv om serum-testosteron er på kastrasjonsnivå ($<1,7$ nmol/l). Kastrasjonsbehandlingen (ADT) fortsettes i den kastrasjonsresistente fasen, og gis i prinsippet som livslang behandling (11, 13).

De siste årene har det tilkommet flere nye legemidler til bruk hos pasienter med kastrasjonsresistent sykdom. Ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC) betegner biokjemisk progresjon med PSA-stigning under pågående kastrasjonsbehandling uten at det er påvist metastaser ved CT og skjelettscintigrafi. Det opplyses i «Nasjonalt handlingsprogram» (11) at ved PSA-dobblingstid <10 måneder er det dokumentert at de nye antiandrogenene apalutamid, darolutamid og enzalutamid bidrar til å forsinke utviklingen av synlige metastaser sammenliknet med placebo, og at lengre oppfølgingstid også har dokumentert overlevelsesgevinst. Regulatorisk har disse legemidlene markedsføringstillatelse for denne indikasjonen. Beslutningsforum besluttet 31.08.2020 at apalutamid (Erleada) innføres til behandling av nmCRPC, og at behandlingen kunne tas i bruk fra 1. oktober 2020 (20). Beslutningsforum besluttet 26.04.2021 at darolutamid (Nubeqa) innføres til behandling av voksne menn med nmCRPC som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom, og at legemidlet skulle inngå i LIS-anbud og kunne tas i bruk fra avtalestart som var 01.07.2021 (21). Når det gjelder enzalutamid ble det besluttet 21.10.2019 av Beslutningsforum at legemidlet ikke skulle innføres til behandling av høyrisiko nmCRPC. Begrunnelsen var at det ikke ble vist en overlevelsesgevinst ved bruk av enzalutamid i ikke-metastatisk stadium i den relevante metodevurderingen (ID2018_034) (22). I siste oppdaterte EAU-retningslinjer er imidlertid apalutamid, darolutamid og enzalutamid likestilt for behandling av pasienter med nmCRPC (M0 CRPC) og høy risiko for å utvikle metastaser (PSA-dobblingstid <10 måneder), for å forsinke tid til metastaser og forlenge totaloverlevelse (OS) (15).

I klinisk praksis vil man hos de fleste pasientene kunne påvise metastaser ved å benytte mer sensitive bildediagnostiske teknikker (MR, PSMA-PET-CT) (11). Disse pasientene vil da kunne behandles i henhold til anbefalingene for metastatisk kastrasjonsresistent sykdom (mCRPC), men her foreligger det ikke internasjonal konsensus ifølge klinikere som Legemiddelverket var i kontakt med i forbindelse med en tidligere metodevurdering (19). Ved mCRPC og akseptabelt funksjonsnivå (ECOG <3) anbefales sekvensiell behandling med tilgjengelige livsforlengende legemidler (abirateron eller enzalutamid, docetaxel, kabazitaxel og radium-223). Behandling bør starte allerede ved asymptomatisk progresjon (11).

1.4.3 Plassering av enzalutamid i behandlingstilbudet

Enzalutamid tilhører en gruppe andregenerasjons antiandrogener med godkjent indikasjon til behandling av nmCRPC hvor det er høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom (høyrisiko nmCRPC). De to andre legemidlene i denne gruppen er apalutamid (Erleada) og darolutamid (Nubeqa). Alle tre legemidlene gis i kombinasjon med ADT.

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

Tabell 2: Mulige behandlingalternativer ved prostatakraft (15)

	Hormonfølsom	Hormon-/kastrasjonsresistent ¹		
Ikke-metastaserende	<ul style="list-style-type: none"> • ADT • radikal behandling (kirurgi eller strålebehandling) 	<ul style="list-style-type: none"> • ADT • apalutamid (Erleada) + ADT • darolutamid (Nubeqa) + ADT • enzalutamid (Xtandi)² + ADT 		
Metastaserende ¹	<ul style="list-style-type: none"> • ADT • docetaxsel + ADT • abirateron (Zytiga)² + ADT • apalutamid (Erleada)³ + ADT • enzalutamid (Xtandi)³ + ADT 	Kjemoterapi ikke indisert: <ul style="list-style-type: none"> • enzalutamid (Xtandi) • abirateron (Zytiga) • observasjon («watchful waiting») 	Kjemoterapi indisert: <ul style="list-style-type: none"> • docetaxsel 	Post-docetaxsel: <ul style="list-style-type: none"> • enzalutamid (Xtandi) • abirateron (Zytiga) • kabazitaxsel (Jevtana) • radium-223 (Xofigo)⁴

1) Hos pasienter med metastaserende hormonresistent prostatakraft fortsettes behandlingen med ADT (i prinsippet livslang behandling). Denne ADT-behandlingen er ikke konsekvent vist i tabellen. 2) Behandlingen er p.t. besluttet ikke innført i Norge. 3) Behandlingen har ikke vært oppe til beslutning i Norge ennå. 4) Hos pasienter med multiple skjelettmetastaser.

Legemiddelverket har gjennomført hurtig metodevurdering av apalutamid og darolutamid. Apalutamid ble besluttet innført i august 2020 (ID2018_014) (20) og darolutamid ble besluttet innført i april 2021 (ID2019_105), sistnevnte med forutsetning om at det skulle inngå i LIS-anbud og kunne tas i bruk fra avtalestart (01.07.2021) (21).

I forbindelse med den tidligere og beslektede metodevurderingen av darolutamid (19), ble det identifisert publiserte metaanalyser med indirekte sammenlikninger med hensyn til effekt og sikkerhet mellom de tre legemidlene apalutamid, darolutamid og enzalutamid. Kort oppsummert viste resultatene overveiende det samme, at det ikke foreligger noen statistisk signifikant effektforskjell mellom de tre legemidlene. Darolutamid viste en noe mer fordelaktig bivirkningsprofil sammenliknet med de to andre legemidlene, men heller ikke her var det presentert statistisk signifikante forskjeller. Legemiddelverket vurderte videre at de publiserte indirekte analysene presenterte resultater som understreket tilbakemeldinger fra klinikere i relevant LIS-spesialistgruppe om at de tre legemidlene apalutamid, darolutamid og enzalutamid ville kunne bli sammenliknet med hverandre innenfor en anbuds konkurranse til indikasjonen nmCRPC, dersom samtlige var besluttet innført i Norge. Dette tilsvarer og støtter antakelser om klinisk sammenliknbarhet. De kliniske antakelsene er allerede iverksatt for legemidlene apalutamid og darolutamid gjennom anbefalingene i LIS-onkologianbudet, og med dagens prisforhold skal darolutamid (Nubeqa) være førstevalg framfor apalutamid (Erleada) hos pasienter med nmCRPC som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom (23).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Studien som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklede metodevurderingen er fase III-studien PROSPER, som er samme studie som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) for indikasjon utvidelsen til enzalutamid (Xtandi) (høyrisiko nmCRPC) (24-26). EMA har vurdert at enzalutamid gir en nytte som overstiger risikoen ved den godkjente indikasjonen «*behandling av voksne menn med høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft*» (26).

PROSPER-studien oppsummeres i Tabell 3 og i kapittel 2.1.2 under.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen:

Tabell 3: Oversikt over relevant, innsendt studie for enzalutamid (24, 25)

Studie	PROSPER (MDV3100-14); NCT02003924*; EudraCTnr. 2012-005665-12
Design	Multisenter, randomisert (2:1), dobbeltblindet, placebo-kontrollert, fase III
Populasjon	Pasienter (n=1401) med høyrisiko, ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC). Igangsatt/pågående behandling med ADT (medikamentell/kjemisk eller kirurgisk kastrasjon), men likevel progressiv sykdom (stigende PSA-nivåer). Testosteron $\leq 1,73$ nmol/l (≤ 50 ng/dl) PSA-nivå ≥ 2 ng/ml (2 μ g/l) PSA-doblingstid ≤ 10 måneder ECOG funksjonsstatus 0 eller 1 Alder ≥ 18 år Forventet levetid ≥ 12 måneder
Intervensjon	Enzalutamid 160 mg (4x40 mg) én gang daglig (n=933) ADT ble kontinuert gjennom studien.
Komparator	Placebo (n=468) ADT ble kontinuert gjennom studien.
Primært effektendepunkt	Metastasefri overlevelse (MFS)
Sekundære effektendepunkter	En rekke sekundære effektendepunkter, herunder: - Totaloverlevelse (OS) - Tid til PSA-progresjon - Andel pasienter med bekreftet PSA-respons - Tid til første bruk av ny/påfølgende antineoplastisk behandling, inkl. cytotoksisk kjemoterapi - Livskvalitet (EQ-5D-5L, FACT-P, BPI-SF, QLQ-PR25)

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov ; ADT: Androgen deprivasjonsterapi; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels health questionnaire; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; PSA: Prostata spesifikt antigen; QLQ-PR25: Quality of Life Questionnaire-Prostate 25 module

2.1.1 Studier som pågår

Den aktuelle PROSPER-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 desember 2023 (iflg. nettstedet ClinicalTrials.gov).

Astellas har ikke informert om at det pågår andre kliniske studier med enzalutamid. Et søk på nettstedet ClinicalTrials.gov viser at det pågår noen studier med dette legemidlet hos pasienter med ikke-metastatisk prostatakraft, men i regi av andre aktører/sponsorer. Studiene anses imidlertid ikke relevante for denne metodevurderingen.

For ytterligere opplysninger og en oversikt over pågående kliniske studier henvises det til nettstedet ClinicalTrials.gov.

2.1.2 Innsendt klinisk dokumentasjon

2.1.2.1 *Klinisk effekt*

PROSPER-studien var en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert, fase III-studie av enzalutamid hos voksne menn med høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC). Pasientene ble randomisert 2:1 til henholdsvis enzalutamid eller placebo, og pasientene i begge behandlingsarmer fortsatte på ADT-behandling gjennom studien (GnRH-agonist eller -antagonist, eller gjennomgått bilateral orkiektomi). Behandlingen i studien ble gitt inntil radiografisk påvist sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller til pasienten av andre grunner prematurt avsluttet behandlingen og/eller deltakelse i studien. Det ble ikke gjort noen sammenlikning mot annen aktiv behandling i studien (24).

Det primære effektendepunktet var metastasefri overlevelse (MFS), definert som tiden fra randomisering til radiografisk progresjon, eller død uansett årsak innen 112 dager etter avsluttet behandling uten tegn på radiografisk progresjon, avhengig av hva som inntraff først. Studien inkluderte en rekke sekundære effektendepunkter, herunder tid til PSA-progresjon (dvs. PSA-økning ≥ 25 % og en absolutt økning på ≥ 2 ng/ml), andel pasienter med bekreftet PSA-respons (dvs. nedgang på ≥ 50 % fra baseline), tid til første bruk av ny/påfølgende antineoplastisk behandling (inkl. cytotoksisk kjemoterapi), totaloverlevelse (OS) (tid fra randomisering til død uansett årsak) og ulike livskvalitetsmålinger (24).

Den primære analysen var basert på data tilgjengelig ved primært datakutt (28.06.2017), og etter dette tidspunktet ble studien avblindet og pasientene kunne gå over fra placebo til aktiv behandling med enzalutamid. Tidspunkt for primært datakutt var også tidspunktet for første pre-spesifiserte interim-analyse for totaloverlevelse (OS). OS-data var ved dette tidspunktet umodne (median OS ble ikke nådd for noen av behandlingsgruppene). Resultater fra de aktuelle analysene (datakutt 28.06.2017) er presentert og diskutert i den tidligere metodevurderingen av enzalutamid (ID2018_034), som ble gjort gjennom FINOSE-samarbeidet (3). En oppsummering av effektdata ved dette analysetidspunktet er for oversiktens skyld vist i Tabell 4 under.

Tabell 4: Effektresultater ved primært analysetidspunkt i PROSPER-studien (datakutt 28.06.2018) (24)

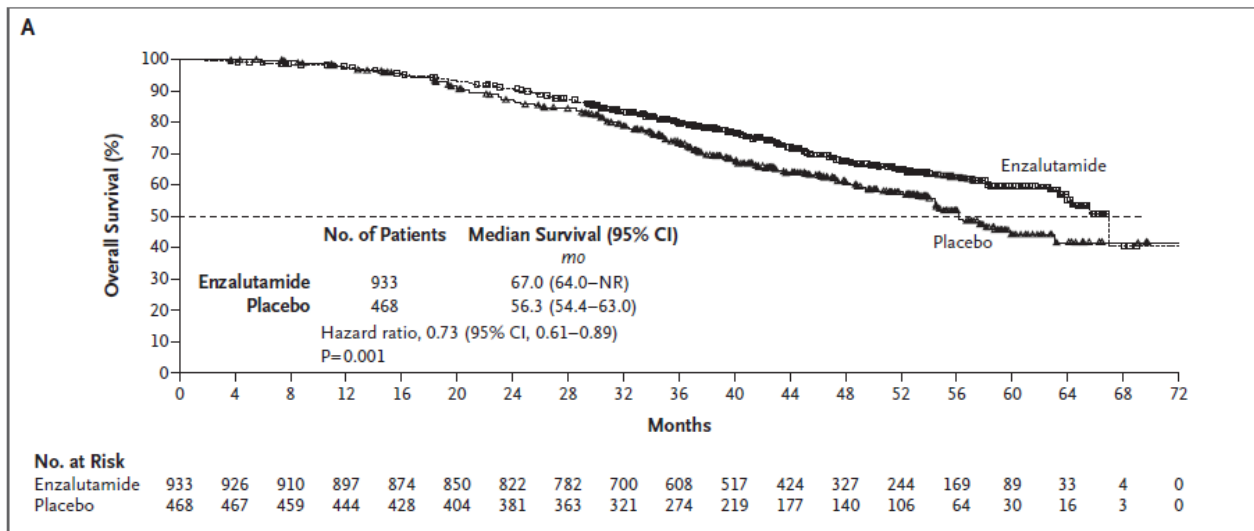
End Point	Enzalutamide Group (N=933)	Placebo Group (N=468)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary end point				
Median metastasis-free survival — mo	36.6	14.7	0.29 (0.24–0.35)	<0.001
Metastasis or death — no. (%)†	219 (23)	228 (49)	—	—
Radiographic progression — no./total no. (%)	187/219 (85)	224/228 (98)	—	—
New bone metastases	71/219 (32)	79/228 (35)	—	—
New soft-tissue metastases	109/219 (50)	132/228 (58)	—	—
Metastases to lymph node	79/219 (36)	116/228 (51)	—	—
Visceral metastases	34/219 (16)	27/228 (12)	—	—
Concurrent new bone and soft-tissue metastases	7/219 (3)	13/228 (6)	—	—
Metastases to lymph node	7/219 (3)	12/228 (5)	—	—
Visceral metastases	3/219 (1)	1/228 (<1)	—	—
Death — no./total no (%)†	32/219 (15)	4/228 (2)	—	—
Secondary end points				
PSA progression				
Median time to progression — mo	37.2	3.9	0.07 (0.05–0.08)	<0.001
Patients with progression — no. (%)	208 (22)	324 (69)	—	—
Use of subsequent antineoplastic therapy				
Median time to first use — mo	39.6	17.7	0.21 (0.17–0.26)	<0.001
Patients with use — no. (%)	142 (15)	226 (48)	—	—
Overall survival				
Median survival — mo	NR	NR	0.80 (0.58–1.09)	0.15
Patients who died — no. (%)	103 (11)	62 (13)	—	—
Confirmed PSA response ≥50% — no. (%)	712 (76)	11 (2)	—	—
FACT-P score degradation‡				
Median time to score degradation — mo	11.1	11.1	0.92 (0.79–1.08)	—
Patients with score degradation — no. (%)	506 (54)	239 (51)	—	—

* In the analysis of metastasis-free survival, the hazard ratio is for metastasis or death. In the analysis of overall survival, the hazard ratio is for death. NR denotes not reached.

† Death was defined as death without evidence of radiographic progression that occurred in the period from randomization to 112 days after the discontinuation of the trial regimen. Causes of death are presented in Table S2 in the Supplementary Appendix.

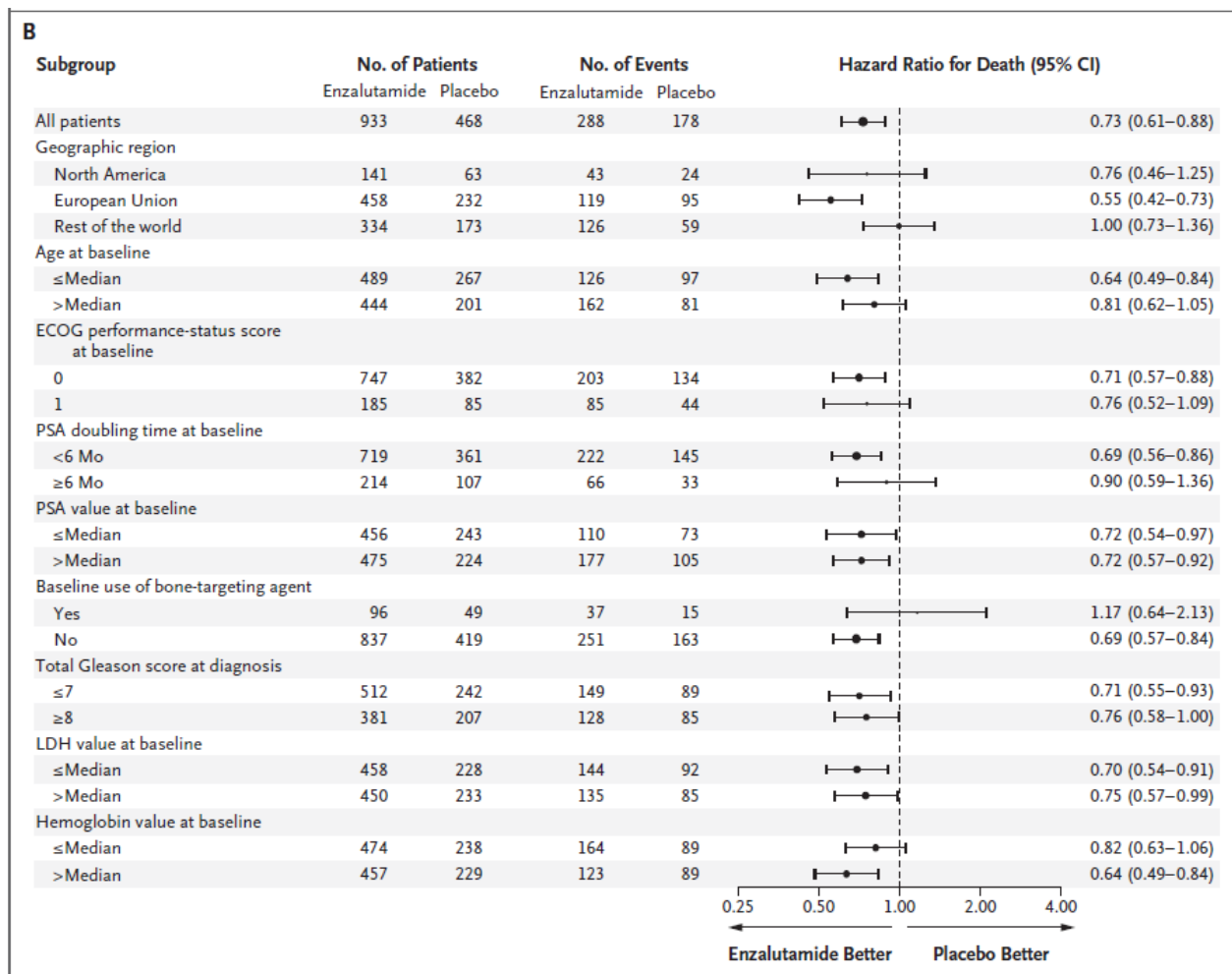
‡ Scores on the Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate (FACT-P) scale range from 0 to 156, with higher scores indicating more favorable health-related quality of life. Degradation in the FACT-P score was defined as a decrease of at least 10 points from baseline in the global score for each patient.

Det foreligger nå oppdaterte og publiserte data fra PROSPER-studien (25), hvor resultater fra tredje pre-spesifiserte interimanalyse for OS (datakutt 15.10.2019) presenteres. Ettersom O'Brien-Fleming signifikansgrensen ble krysset, blir dette også den siste og endelige analysen for OS. Ved dette analyse-tidspunktet var totalt 288 av 933 pasienter (31 %) i enzalutamid-gruppen og 178 av 468 (38 %) i placebo-gruppen døde. Median OS var 67,0 måneder (95 % KI: 64,0-ikke nådd) og 56,3 måneder (95 % KI: 54,4-63,0) for henholdsvis enzalutamid- og placebo-gruppen, en forskjell på 10,7 måneder i favør av enzalutamid (hazard ratio: 0,73; 95 % KI: 0,61-0,89; p=0,001). Dette illustreres i Figur 5 under.



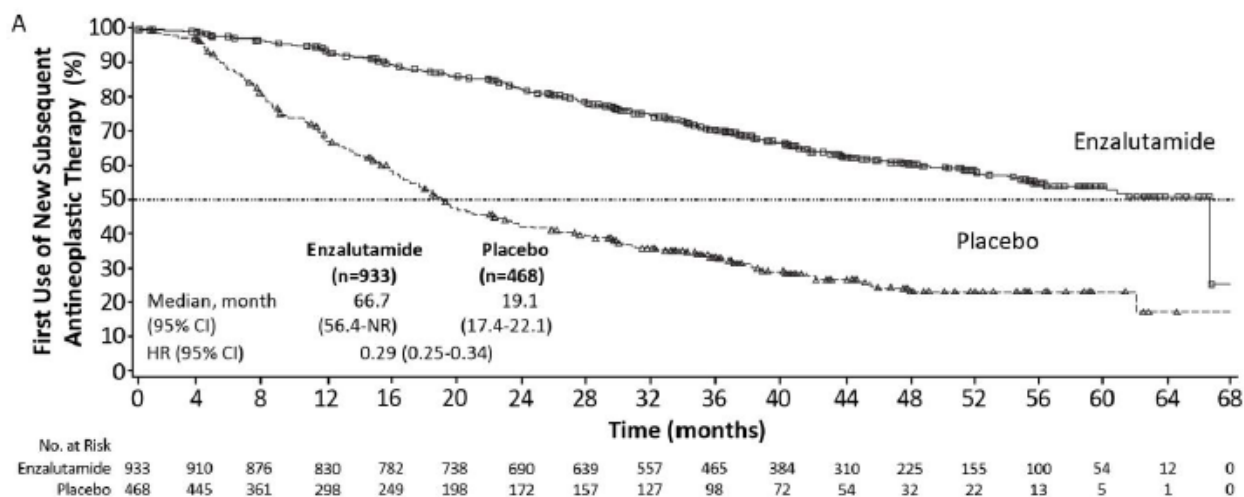
Figur 5: Kaplan-Meier analyse for totaloverlevelse (OS) (datakutt 15.10.2019) (25)

Behandlingseffekten av enzalutamid var gjennomgående konsistent på tvers av ulike pasient-subgrupper, som vist i Figur 6 under. Et mulig unntak er pasienter som mottok behandling med påvirkning på bein-omsetningen i kroppen, men antall pasienter er lavt og resultatet er derfor usikkert.



Figur 6: Subgruppe-analyser for totaloverlevelse (OS) (datakutt 15.10.2019) (25)

Det ble videre observert forlenget tid fram til første bruk av ny/påfølgende antineoplastisk behandling hos pasienter i enzalutamid-gruppen sammenliknet med pasienter i placebo-gruppen. Median tid til første bruk av ny/påfølgende antineoplastisk behandling var 66,7 måneder i enzalutamid-gruppen versus 19,1 måneder i placebo-gruppen (hazard ratio: 0,29; 95 % KI: 0,25-0,35). Dette er vist i Figur 7 under.



Figur 7: Kaplan-Meier analyse av tid til første bruk av ny/påfølgende antineoplastisk behandling (datakutt 15.10.2019) (25)

2.1.2.2 ***Bivirkninger***

Sikkerheten ved bruk av enzalutamid er beskrevet i den tidligere FINOSE-rapporten fra 2018 (3). Sikkerhetsprofilen til enzalutamid i PROSPER-studien var tilsvarende det som tidligere har blitt rapportert i andre kliniske studier hos menn med kastrasjonsresistent prostatakreft. Det ble ikke oppdaget noen nye/tidligere ukjente sikkerhetsmessige bekymringer knyttet til behandling med enzalutamid ved det siste analysetidspunktet (datakutt 15.10.2019).

Informasjon i gjeldende preparatomtale forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til enzalutamid. Kort sammenfattet er de vanligste bivirkningene knyttet til bruk av enzalutamid asteni/fatigue, hetetokter, hypertensjon, frakturer og fall. Andre betydelige bivirkninger omfatter kognitive forstyrrelser og nøyotropeni (2).

Tabell 5 under viser en oversikt over såkalte uønskede medisinske hendelser (AE) av spesiell interesse, som ble observert i PROSPER-studien (25).

Tabell 5: Uønskede medisinske hendelser (AE) av spesiell interesse, uavhengig av relasjon til behandling med enzalutamid eller placebo (25)

Adverse Event	Enzalutamide Group (N=930)	Placebo Group (N= 465)
	no. of patients (%)	
Fatigue*	424 (46)	103 (22)
Musculoskeletal event†	315 (34)	107 (23)
Fracture‡	168 (18)	29 (6)
Hypertension§	167 (18)	28 (6)
Fall	164 (18)	25 (5)
Cognitive and memory impairment¶	73 (8)	10 (2)
Cardiovascular events	60 (6)	11 (2)
Ischemic heart disease**	60 (6)	8 (2)
Second primary cancer	48 (5)	7 (2)
Rash††	38 (4)	13 (3)
Loss of consciousness‡‡	34 (4)	4 (1)
Angioedema§§	20 (2)	4 (1)
Hepatic disorder¶¶	16 (2)	15 (3)
Renal disorder	14 (2)	8 (2)
Thrombocytopenia	12 (1)	4 (1)
Neutropenia	12 (1)	1 (<1)
Severe cutaneous adverse reaction	1 (<1)	0
Seizure	3 (<1)	0
Posterior reversible encephalopathy syndrome	0	0

* Fatigue events included asthenia.

† Musculoskeletal events included back pain, arthralgia, myalgia, musculoskeletal pain, pain in extremity, musculoskeletal stiffness, muscular weakness, and muscle spasms.

‡ Fracture events included bone and joint injuries.

§ Hypertension events included hypertensive retinopathy, increased blood pressure, systolic hypertension, and hypertensive crisis.

¶ Events of cognitive and memory impairment included disturbance in attention, cognitive disorders, amnesia, Alzheimer's disease, dementia, senile dementia, mental impairment, and vascular dementia.

|| Cardiovascular events included hemorrhagic central nervous system vascular conditions, ischemic central nervous system vascular conditions, and cardiac failure.

** Events of ischemic heart disease included myocardial infarction and other ischemic heart disease.

†† Rash events included maculopapular rash, generalized rash, macular rash, papular rash, and pruritic rash.

‡‡ Loss-of-consciousness events included syncope and presyncope.

§§ Angioedema events included urticaria, eyelid edema, periorbital edema, swollen tongue, swollen lip, face edema, laryngeal edema, pharyngeal edema.

¶¶ Hepatic disorders included hepatic failure; fibrosis, cirrhosis, and other liver damage-related conditions; and hepatitis and liver-related investigations, signs, and symptoms.

||| Thrombocytopenia events included decreases in platelet count.

3 AVSLUTTENDE MERKNADER

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med enzalutamid (Xtandi).

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av enzalutamid (Xtandi) til behandling av voksne menn med høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC) vil framkomme i et separat notat fra LIS.

Statens legemiddelverk, 15-09-2021

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug
Saksutreder

REFERANSER

1. Bestillerforum RHF. Møteprotokoll - Møte Bestillerforum for nye metoder 18. januar 2021 (Sak 011-21) [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20\(%20innkallinger%20og%20referater\)/Protokoll_Møte%20i%20Bestillerforum%20RHF%2018.%20januar%202021.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20(%20innkallinger%20og%20referater)/Protokoll_Møte%20i%20Bestillerforum%20RHF%2018.%20januar%202021.pdf)].
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Xtandi (enzalutamid) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_no.pdf].
3. Statens legemiddelverk et al. FINOSE joint assessment report - Xtandi (enzalutamide). 2019.
4. Bestillerforum RHF. Møteprotokoll - Møte Bestillerforum for nye metoder 21. oktober 2019 (Sak 110-2019) [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Protokoll%20Beslutningsforum%201OKT2019.pdf>].
5. Krefregisteret. Cancer in Norway 2019. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2020.
6. Krefregisteret. Prostatakraft [updated 21.01.2021. Available from: <https://www.krefregisteret.no/Temasider/kreftformer/Prostatakraft/>].
7. Krefregisteret. Nøkkeltall om kreft [updated 18.03.2021. Available from: <https://www.krefregisteret.no/Temasider/om-kreft/>].
8. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). Prostatakraft [updated 16.02.2021. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/mannlige-kjonnorgan/tilstander-og-sykdommer/prostata/prostatakraft/>].
9. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). Prostataspesifikt antigen, PSA [updated 02.07.2019. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/laboratoriemedisin/medisinsk-biokjemi/blodprover/prostataspesifikt-antigen-psa/>].
10. Norsk Helseinformatikk (NHI). PSA - prostata spesifikt antigen [updated 05.07.2019. Available from: <https://nhi.no/sykdommer/mann/undersokelser/psa-prostata-spesifikt-antigen/?hp=true>].
11. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft - Nasjonale faglige retningslinjer (IS-2861). 2020 17.11.2020.
12. Krefregisteret. Årsrapport 2019 - Nasjonalt kvalitetsregister for prostatakraft. 23.09.2020.
13. Veiby Holm H, Dahl AA, Klepp OH, Fosså SD. Moderne behandling av prostatakraft med fjernmetastaser. Tidsskr Nor Legeforen. 2017;11(137):803 – 5.
14. Krefeforeningen. Prostatakraft - Cancer prostatae [updated 22.02.2021. Available from: <https://krefeforeningen.no/om-kreft/kreftformer/prostatakraft/>].
15. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P, et al. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2021 [Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>].
16. 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.

17. Marteau F, Gimonet G, Gabriel S, Dinot J, Flinois A, Le Cléac'h J-Y. Epidemiology of Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer in Europe and Australia. *Value Health*. November 2014;17(7):A619.
18. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten - ID2018_014: Apalutamid (Erleada) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft (nmCRPC) - Vurdering av innsendt dokumentasjon. 22.06.2020.
19. Statens legemiddelverk. Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten - ID2019_105: Darolutamid (Nubeqa) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom - Vurdering av innsendt dokumentasjon. 25.02.2021

20. Nye metoder. Apalutamid (Erleada) - Behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft [updated 31.08.2020. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/apalutamid-erleada>.
21. Nye metoder. Darolutamid (Nubeqa) - Behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom [updated 26.04.2021. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/darolutamid-nubeqa>.
22. Nye metoder. Enzalutamid (Xtandi) - Indikasjon III - Behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft [updated 21.10.2019. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/enzalutamid-xtandi-indikasjon-iii>.
23. Sykehusinnkjøp HF (LIS). LIS anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler [updated 15.06.2021. Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Onkologiske%20og%20kolonistimulerende%20legemidler.pdf>.
24. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2465-74.
25. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Giorgi UD, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:2197-206.
26. European Medicines Agency. Assessment report - Xtandi (enzalutamide) (EMA/H/C/002639/II/0039/G). 20.09.2018.