

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

## Om Medicinerådet

Medicinerådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om protokollen

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

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

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

Godkendt af Medicinerådet den 17. september 2020

Dokumentnummer 90438

Versionsnummer 1.0

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

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

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

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

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

## 1 Begreber og forkortelser

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

## 2 Introduktion

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

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

### 2.1 Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft

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

Patienter med prostatakraft, der endnu ikke har modtaget kastrationsbehandling (androgen deprivationsterapi (ADT)) eller responderer på behandling med ADT, kaldes kastrationssensitive. De fleste kastrationssensitive prostatakrafttilfælde vil over tid udvikle sig til kastrationsresistente. Kastrationsresistent prostatakraft (CRPC) defineres ved serum testosteron i kastrationsniveau ( $< 0,5$  ng/mL eller  $1,7$  nmol/L) og progression enten biokemisk eller radiologisk [3]. Fagudvalget estimerer, at ca. 1.500 udvikler CRPC årligt [4].

Patienter med CRPC opdeles i to grupper i forhold til tilstedeværelse af metastaser. Ikke-metastaserende CRPC (nmCRPC) defineres som CRPC uden påviste fjernmetastaser. De fleste patienter med nmCRPC er asymptomatiske og har derfor forholdsvis god livskvalitet. Sygdommen betegnes som højrisiko nmCRPC i de tilfælde, hvor fordoblingstiden af prostata-specifikt antigen (PSA) er på 10 måneder eller mindre. PSA er en af de mest betydende faktorer for prognose før igangsættelse af behandling samt monitorering af behandlingseffekt. PSA-fordoblingstid på 10 måneder eller mindre er forbundet med en øget risiko for udvikling af metastaser [5]. Fagudvalget vurderer, at 100 patienter årligt vil være kandidater til behandling med enzalutamid.

Median metastasefri overlevelse blandt mænd med højrisiko nmCRPC er mellem 16-18 måneder [5]. Fagudvalget estimerer, at medianoverlevelsen for patienter med højrisiko nmCRPC er ca. 3 år. Det anslås, at 5-årsoverlevelsen er ca. 20 % [5].

### 2.2 Enzalutamid

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

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

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

## 2.3 Nuværende behandling

I udgangspunktet tilbydes patienter med højrisiko nmCRPC behandling med livsforlængende sigte. Patienterne behandles med ADT, enten ved bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH)-analoger [3].

Der findes på nuværende tidspunkt ikke nogen anden standardbehandling i Danmark til patienter med højrisiko nmCRPC, hvor eneste tegn på sygdomsprogression er stigende PSA-niveau uden radiologisk bevis for fjernmetastaser.

## 3 Kliniske spørgsmål

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

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

#### *Population*

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

#### *Intervention*

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

#### *Komparator*

ADT.

#### *Effektmål*

De valgte effektmål står i tabel 1.

### 3.2 Effektmål

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

**Tabel 1. Effektmål.**

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

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

### 3.2.1 Kritiske effektmål

#### *Samlet overlevelse*

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. OS defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til død uanset årsag. For OS anvendes median OS og OS-rate til at vurdere den absolutte effekt.

Fagudvalget betragter OS som et kritisk effektmål, da kastrationsresistent prostatakræft er en dødelig sygdom. Fagudvalget estimerer, at medianoverlevelsen for den pågældende patientgruppe i den eksisterende behandling er 3 år, og det anslås, at 5-års-overlevelsen er ca. 20 % [5]. Fagudvalget vurderer derfor, at en forskel på 6 måneder i median OS og en forskel på 5 procentpoint i andelen af patienter, der er i live efter 3 år, er klinisk relevant.

#### *Bivirkninger grad 5*

Fagudvalget vurderer, at grad 5 bivirkninger er særligt kritiske, idet de omhandler mortalitet som følge af behandlingen.

Fagudvalget ønsker en opgørelse over andelen af patienter, der får grad 5 bivirkninger samt en kort beskrivelse af disse og en angivelse af, hvornår i behandlingsforløbet bivirkningen er opstået. Fagudvalget

vil kun acceptere en lav forekomst af grad 5 bivirkninger i denne patientpopulation, da patienterne i udgangspunktet er asymptomatiske, metastasefri og har relativ lang forventet overlevelse. Den mindste klinisk relevante forskel er derfor sat til 2 procentpoint.

### 3.2.2 Vigtige effektmål

#### *Uønskede hændelser grad 3-4*

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

Fagudvalget ønsker en sammenligning af andelen af patienter, der får uønskede hændelser grad 3-4. Da der typisk er tale om asymptomatiske patienter, betragter fagudvalget selv få tilfælde af uønskede hændelser grad 3-4 som alvorlige. Fagudvalget vil derfor kun acceptere en lille forskel i forekomsten af uønskede hændelser grad 3-4, og den mindste klinisk relevante forskel er sat til 5 procentpoint.

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne for enzalutamid med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne. Ansøger bedes derfor bidrage med en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for lægemidlet baseret på EMAs produktresumé. Ved kardiovaskulære hændelser ønsker fagudvalget desuden en opgørelse af type (hjerteinfarkt, cerebralt infarkt, cerebral hæmoragi, atrieflimren, hypertension eller venøs emboli).

#### *Metastasefri overlevelse*

Metastasefri overlevelse (MFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression. MFS defineres som tiden fra randomisering til radiologisk progression eller død uanset årsag. Radiologisk progression er defineret ved forekomst af en eller flere knoglemetastaser bestemt ved knogleskanning [8] eller forekomst af bløddelsmetastaser bestemt ved CT- eller MR-skanning i henhold til *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) [9]. Enkelte undersøgelser indikerer, at der er en positiv korrelation mellem MFS og OS hos patienter med nmCRPC, men fagudvalget anser endnu ikke en sådan sammenhæng for veldokumenteret [10,11].

Fagudvalget betragter MFS som et vigtigt effektmål, da det belyser perioden under sygdomsforløbet, hvor sygdommen er i ro. Udvikling af metastaserende sygdom er forbundet med kræftrelaterede komplikationer og øget risiko for død. Median MFS blandt mænd med højrisiko nmCRPC er 16-18 måneder [5]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for median MFS er 12 måneder. Herudover vurderer fagudvalget, at en absolut forskel på 20 procentpoint i MFS-rate ved 3 år sammenlignet med komparator er klinisk relevant.

#### *Skeletrelaterede hændelser*

En skeletrelateret hændelse (SRE) er en selvstændig alvorlig begivenhed, som kan være relateret til knoglemetastaser. SRE'er defineres som patologiske frakturer, tværsnitssyndrom, behov for pallierende strålebehandling eller ortopædkirurgisk intervention. Effekt på udviklingen af SRE'er kan angives som en reduktion i antallet af patienter med SRE'er på et givet tidspunkt eller tiden fra randomisering til første SRE.

En stor del af de patienter, som dør af CRPC, vil have knoglemetastaser, hvilket kan resultere i, at patienten får SRE'er. Fagudvalget vurderer, at SRE'er er et vigtigt effektmål, da der er tale om alvorlige tilstande, som er invaliderende for patienten og kræver behandling og/eller indlæggelse. Fagudvalget ønsker derfor en opgørelse over andelen af patienter, der er fri for SRE'er efter 3 år, og finder, at en forskel på 5 procentpoint



er klinisk relevant.

### *Livskvalitet*

Fagvalget betragter livskvalitet som et vigtigt effektmål, idet behandling med enzalutamid er livsforlængende og ikke-kurativ. De fleste nmCRPC-patienter er asymptomatiske og har forholdsvis god livskvalitet. Fagudvalget mener derfor, at det er vigtigt at sikre, at patienternes livskvalitet ikke påvirkes i betydelig negativ retning ved behandling med enzalutamid. Fagudvalget forventer, at dette effektmål kan give en indikation af, om eventuelle bivirkninger ved produktet påvirker patienternes livskvalitet.

Fagudvalget ønsker livskvalitet målt ved FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*), som er et valideret spørgeskema, der bruges i vurdering af den helbredsrelaterede livskvalitet hos mænd med prostatakræft [12]. En høj samlet score på en skala fra 0-156 point indikerer høj livskvalitet. En ændring i score på mindst 6-10 point indikerer en klinisk relevant forbedring eller forværring i livskvalitet. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som forskellen i andelen af patienter, som oplever  $\geq 10$  points reduktion fra baseline ved kort (mellem 2 og 6 måneder) og lang ( $> 6$  måneder) opfølgningstid baseret på Basch et al. 2013, som benytter en mere konservativ grænse [13]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoint.

## 4 Litteratursøgning

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

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

- Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2197–206 [14].
- Tombal B, Saad F, Penson D, Hussain M, Sternberg CN, Morlock R, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 556-569 [15].
- Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;2465–74 [16].

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

## 5 Databehandling og -analyse

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

### Studier og resultater

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

### Statistiske analyser

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

### Metaanalyser

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

## Narrative analyser

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

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

## 6 Evidensens kvalitet

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

## 7 Andre overvejelser

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

## 8 Relation til behandlingsvejledning

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

## 9 Referencer

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

4. RADS. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2015;
5. Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int*. 2017;120(5):E80–6.
6. European Medicines Agency (EMA). Xtandi: EPAR - Product information [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_en.pdf)
7. European Medicines Agency (EMA). Xtandi: EPAR - Public Assessment Report [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0039-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0039-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
8. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* [internet]. 2016;34(12):1402–18. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.64.2702>
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
10. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, Yang T, Shaikat F, Partin AW, et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2881–6.
11. Mori A, Hashimoto K, Koroki Y, Wu DB, Group F. The correlation between metastasis-free survival and overall survival in non-metastatic castration resistant prostate cancer patients from the Medical Data Vision claims database in Japan non-metastatic castration resistant prostate cancer patients from t. *Curr Med Res Opin* [internet]. 2019;35(10):1745–50. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1619543>
12. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta K. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Adult Urol*. 1997;4295(97).
13. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: Patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1193–9.
14. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2020;382(23):2197–206. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2003892>
15. Tombal B, Saad F, Penson D, Hussain M, Sternberg CN, Morlock R, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2019; 556-569. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518308982>
16. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;2465–74.

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Joen Svestrup Afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Simon Buus Afdelingslæge, ph.d.	Region Midtjylland
Michael Borre Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., ph.d.	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Mads Hvid Aaberg Poulsen Afdelingslæge, ph.d., lektor	Region Syddanmark
Redas Trepiakas Overlæge	Region Sjælland
Rikke Tandrup Nielsen Overlæge	Region Hovedstaden
Stine Trolle Poulsen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Marie Thue Pank Afdelingslæge	Dansk Urologisk Selskab
Ole Jensen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Leif Otterstrøm Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

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

## 11 Versionslog

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