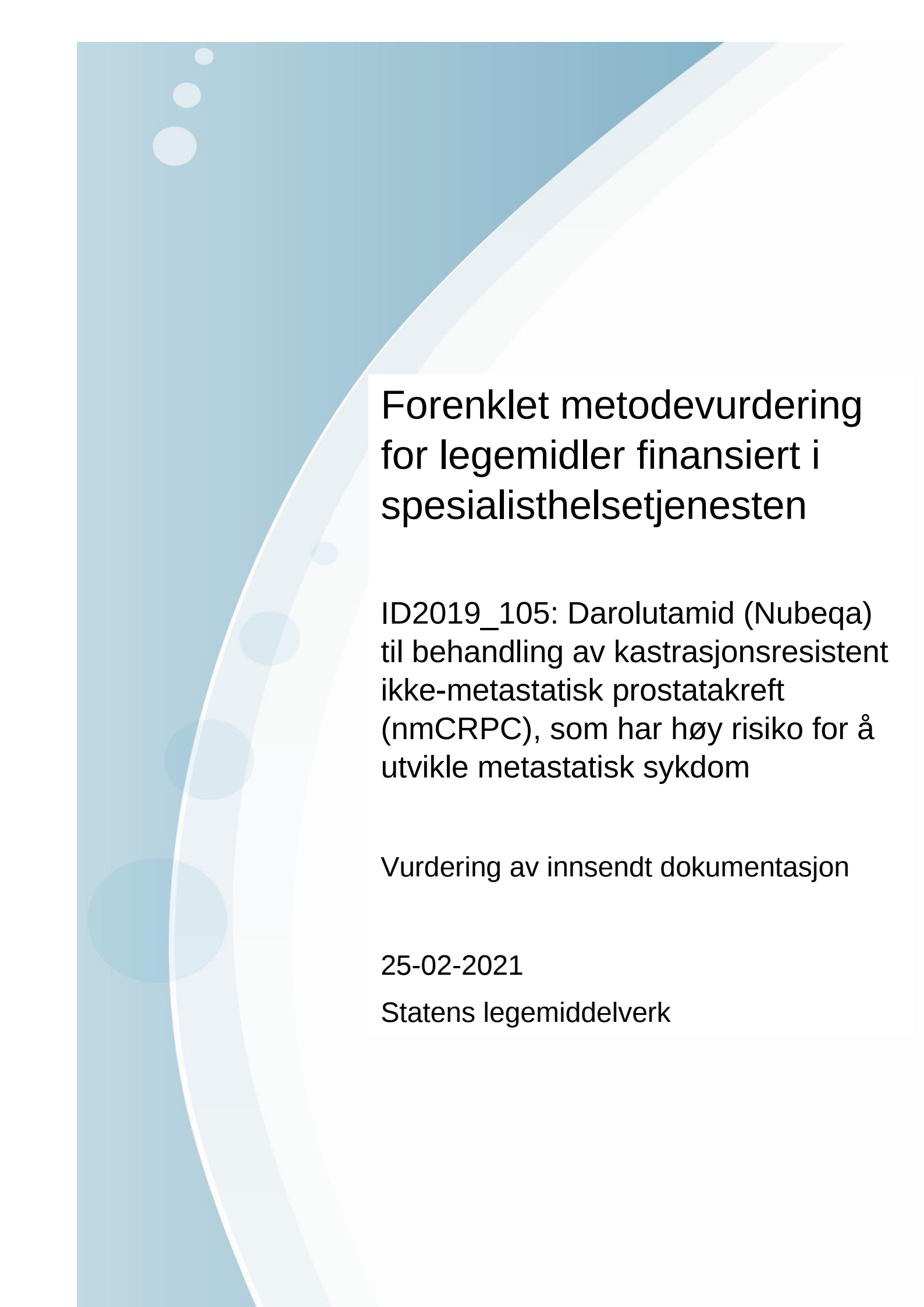




Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

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

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 med hensyn 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 helseforetak, 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 og kostnader. 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 markedsføringstillatelses prosedyren. 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 skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

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

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemidlet Nubeqa (darolutamid). Legemiddelverket har oppsummert og gjort vurderinger knyttet til effekt og sikkerhet, samt legemiddelkostnadene, ved bruk av darolutamid i henhold bestilling og godkjent preparatomtale.

Bestilling ID2019_105: Darolutamid (Nubeqa) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom.

Vurderingen tar utgangspunkt i innsendt dokumentasjon fra Bayer AB (heretter kalt Bayer). Bayer har som dokumentasjonsgrunnlag for metodevurderingen levert inn en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) hvor darolutamid i kombinasjon med standardbehandling (androgen deprivasjonsterapi; ADT) sammenlignes mot standardbehandling alene, hos voksne menn med ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom.

Basert på den tidligere metodevurderingen ID2018_014 og beslutningen om offentlig finansiering av behandling med samme indikasjon (nmCRPC) for legemidlet Erleada (apalutamid), etablerte antagelser om klinisk likeverdighet og publiserte metaanalyser, velger Legemiddelverket å gjennomføre en forenklet metodevurdering av darolutamid. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert innsendt CUA, men vurdert effekten fra den pivotale kliniske studien som innsendt av Bayer. Metodevurderingen presenterer dermed resultater fra den pivotale kliniske studien for darolutamid, oppsummering av publiserte metaanalyser som vurderer relativ effekt mellom darolutamid og andre relevante komparatorer, samt en sammenligning av legemiddelkostnadene for darolutamid og apalutamid.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Nubeqa til behandling av ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom. Den generelle kliniske effekten av Nubeqa ved behandling nmCRPC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Om sykdom/tilstand

Prostatakreft er en ondartet svulst i blærehalskjertelen (prostata), som ligger rundt om urinrøret like under blæren. Det er fortsatt uklart hvorfor prostatakreft oppstår. Alder, arv, hormoner, kost, miljø og livsstil ser imidlertid ut til å være av betydning for utvikling av sykdommen. 10 % av prostatakrefttilfellene har bakgrunn i arvelig disposisjon.

Pasientgrunnlag

Basert på innspill fra klinikere antas det at det i Norge vil være om lag 50-100 nye pasienter med nmCRPC årlig som er aktuelle for behandling med darolutamid (eller tilsvarende andregenerasjons antiandrogen) i

kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi (ADT). Det er beheftet usikkert til det estimerte antallet pasienter.

Behandling av nmCRPC i norsk klinisk praksis

I behandlingen av prostatakreft 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. ADT har lenge vært standardbehandling ved prostatakreft for å fjerne androgenstimulering av kreftcellene hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert (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 har denne, i kombinasjon med ADT, inngått som behandling for aktuelle pasienter i den kastrasjonsresistente ikke-metastatiske fasen.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 6-7 QALYs.

Effektdokumentasjon

Dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for markedsføringstillatelsen og denne metodevurderingen er basert på den randomiserte, placebo-kontrollerte, dobbelt-blindete fase III-studien ARAMIS, hvor behandling med Nubeqa i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi (ADT), bestående av gonadotropinfrisettende hormonanaloger eller orkiektomi, ble sammenlignet med ADT alene. Pasienter med ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft, og med høy risiko for å utvikle metastaser ble inkludert i studien. Resultater fra ARAMIS-studien viste en signifikant lengre metastasefri overlevelse (MFS) ved bruk av Nubeqa i kombinasjon med ADT (median MFS 40,4 måneder), sammenlignet med ADT alene (median MFS 18,4 måneder) (datakutt september 2018). Resultatene fra primæranalysen viste en tydelig separasjon av KM-kurvene for MFS allerede etter den første radiografiske undersøkelsen. Den fordelaktige effekten av Nubeqa +ADT på MFS var konsistent for alle subgrupper. OS-data ved tidspunkt for hovedanalysen (november 2019) er umodne, men signifikante (basert på den predefinerte alfa-grensen). Analyser av OS-data, ujustert for crossover, viser en HR for død på 0,685 (KI: 0,53–0,88) sammenlignet med placebo+ADT.

Resultatene av analysene i de publiserte indirekte sammenligningene mellom apalutamid, enzalutamid og darolutamid viser overveiende det samme, at det ikke foreligger noen statistisk signifikant forskjell mellom de tre legemidlene, men apalutamid og enzalutamid er numerisk noe bedre enn darolutamid. I tilfellet for OS er det heller ingen statistisk signifikant forskjell som tyder på at en behandling overgår en eller to av de andre, sammenlignet med placebo. Darolutamid demonstrerer en noe fordelaktig bivirkningsprofil

sammenlignet med apalutamid og enzalutamid, men heller ikke her er det presentert statistisk signifikante forskjeller. Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med er antagelser og betraktninger gitt i metodevurderingen av apalutamid overførbare i vurderingen av darolutamid. Klinikere legemiddelverket har konferert med gjengir at disse er sammenlignbare innenfor indikasjonen for denne pasientgruppen. Det vil være opp til klinisk relevant faggruppe å vurdere relevansen av overnevnte betraktninger, og om det er noe som eventuelt må tas hensyn til ved anbefalinger for denne pasientgruppen.

Kostnader

Oppsummering av kostnad viser at behandling med Nubeqa er dyrere enn behandling med Erleada når legemiddelkostnaden er basert på maksimal AUP ekskl. mva. En oppsummering av direkte legemiddelkostnader med LIS-AUP vil fremkomme i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen. En oppsummering av budsjettkonsekvenser ved bruk av Nubeqa til behandling av pasienter med kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft vil fremkomme i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

Legemiddelverkets vurdering

Effekten av Nubeqa er tilstrekkelig dokumentert, og resultatene fra den pivotale kliniske studien (ARAMIS) viser at Nubeqa i kombinasjon med ADT signifikant forlenger tid til metastase for pasienter med nmCRPC, sammenlignet med behandling med ADT alene. Resultatene fra primæranalysen i den kliniske studien viste en tydelig separasjon av KM-kurvene for MFS og den fordelaktige effekten av Nubeqa +ADT på MFS var konsistent for alle subgrupper. Median MFS var 40,4 mnd i Nubeqa-armen, sammenlignet med 18,4 mnd i placebo-armen.

Legemiddelverket har oppsummert direkte legemiddelkostnader ved bruk av darolutamid og apalutamid. Det avgjørende for vurderingen av kostnadseffektiviteten til darolutamid vil være om kostnadene ved denne behandlingen er lik eller lavere enn behandling med apalutamid, da det ikke er dokumenterte fordeler ved darolutamid som tilsier at legemiddelet kan ha en høyere pris enn komparatoren. For apalutamid er det forhandlet frem en konfidensiell prisavtale med rabattert pris (LIS AUP) som ligger til grunn for innføring i spesialisthelsetjenesten. En oppsummering av direkte legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av darolutamid til behandling av pasienter med kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom, vil fremkomme i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	8
ORDLISTE	9
1 BAKGRUNN.....	10
1.1 PROBLEMSTILLING	10
1.2 KASTRASJONSRESISTENT IKKE-METASTATISK PROSTATAKREFT (NMCRPC)	11
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	14
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	14
1.4 BEHANDLING AV IKKE-METASTATISK KASTRASJONSRESISTENT PROSTATAKREFT (NMCRPC).....	15
1.4.1 <i>Behandling med darolutamid (Nubeqa)</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	15
1.4.3 <i>Plassering av darolutamid i behandlingstilbudet</i>	17
1.4.4 <i>Komparator</i>	18
1.4.5 <i>Behandling med gonadotropinfrisettende hormon (GnRH)-analoger/LHRH-agonister</i>	18
1.4.6 <i>Behandling med gonadotropinfrisettende hormon (GnRH)-antagonist</i>	20
1.4.7 <i>Behandling med apalutamid (Erleada)</i>	20
2 KLINISK DOKUMENTASJON	22
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE INNSENDE STUDIER	22
2.1.1 <i>Relevante pågående studier</i>	23
3 PICO.....	25
3.1 PASIENTPOPULASJON	25
3.2 INTERVENSJON	28
3.3 KOMPARATOR	29
3.4 UTFALLSMÅL	29
3.4.1 <i>Effektdata fra ARAMIS</i>	29
3.4.2 <i>Sikkerhet og bivirkninger fra ARAMIS-studien</i>	32

3.4.3	<i>Darolutamid i sammenligning med andre andregenerasjons antiandrogener</i>	33
4	PUBLISERTE INDIREKTE SAMMENLIGNINGER	37
5	LEGEMIDDELKOSTNADER (ØKONOMISK ANALYSE)	45
5.1	KOSTNADSBEKRIVELSE	45
5.1.1	<i>Direkte legemiddelkostnader</i>	45
6	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	47
	REFERANSER.....	49
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	51

LOGG

Bestilling:	<i>ID2019_105: Darolutamid (Nubeqa) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom.</i>
Bestillingsordlyd:	Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for darolutamid til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom.
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Bayer AB
Preparat:	Nubeqa
Virkestoff:	Darolutamid
Indikasjon:	Til behandling av voksne menn med ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom
ATC-nr:	L02B B06

Prosess

Tidspunkt for MT for legemiddelet	22-03-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	19-09-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	25-06-2020
Klinikere kontaktet for første gang	24-11-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	25-09-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	03-12-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	08-12-2020
Rapport ferdigstilt:	25-02-2021
Saksbehandlingstid:	245 dager hvorav 5 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 239 dager.
Saksutredere:	Ida Kommandantvold
Kliniske eksperter:	Andreas Stensvold Arne Berg Karol Axcrona
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

ADT	Androgen deprivasjonsterapi
AE	Adverse event (uønsket medisinsk hendelse)
APT	Absolutt prognosetap
AR	Androgenreseptor
AUP	Apotekenes utsalgspris
CRPC	Kastrasjonsresistent prostatakraft
CT	Computed tomography
EAU	European Association of Urology
EMA	European Medicines Agency
ECOG (PS)	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status) (funksjonsstatus)
GnRH	Gonadotropinfrisettende hormon
IA1	Interimsanalyse 1
IA2	Interimsanalyse 2
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
LHRH	Luteinizing-hormone releasing hormone
MFS	Metastasefri overlevelse
MR	Magnetresonans
mCRPC	Metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft
mHSPC	Metastaserende hormonfølsom prostatakraft
nmCRPC	Ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft
nmHSPC	Ikke-metastaserende hormonfølsom prostatakraft
MFS	Metastasefri overlevelse
MR	Magnetresonans
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PH	Proporsjonal hazard
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PSA	Prostata spesifikt antigen
PSA-DT	Prostata spesifikt antigen - doblingstid
PSM	Partitioned survival model
PSMA-PET	Prostata spesifikt membranantigen-positron emisjons tomografi
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SSE	Symptomatisk skjeletthendelse
TTTD	Time to treatment discontinuation (behandlingslengde)

1 BAKGRUNN

Legemiddelverket har oppsummert og gjort vurderinger knyttet til effekt og sikkerhet, samt legemiddelkostnadene, ved bruk av darolutamid i henhold bestilling ID2019_105: darolutamid til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft (nmCRPC), med høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom og godkjent preparatomtale.

1.1 PROBLEMSTILLING

Vurderingen tar utgangspunkt i innsendt dokumentasjon fra Bayer AB (heretter kalt Bayer). Bayer har som dokumentasjonsgrunnlag for metodevurderingen levert inn en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) hvor darolutamid i kombinasjon med standardbehandling (androgen deprivasjonsterapi; ADT) sammenlignes mot standardbehandling alene, hos voksne menn med nmCRPC som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom.

ADT var lenge standardbehandling for voksne menn med ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC) frem til metastatisk sykdom. Dette var også tilfellet i perioden Bayer utarbeidet og sendte inn dokumentasjon for denne metodevurderingen.

Darolutamid fikk markedsføringstillatelse i mars 2020, og ble med dette det tredje virkestoffet av andregenerasjons antiandrogen med godkjent indikasjon til behandling av nmCRPC, hvor det er høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom/ høyrisiko nmCRPC. Alle tre legemidlene gis i kombinasjon med ADT. De to andre legemidlene er henholdsvis enzalutamid (Xtandi) og apalutamid (Erleada). Legemiddelverket har gjennomført hurtig metodevurdering av begge, hvorav apalutamid ble besluttet innført i august 2020 (1). Enzalutamid ble besluttet ikke innført i oktober 2019 (2).

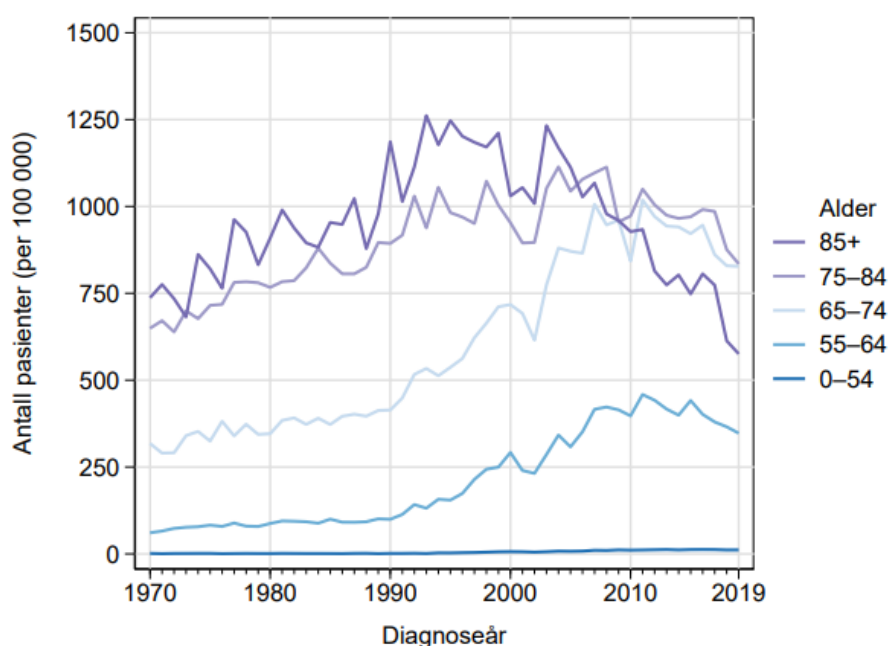
Ingen av de tre legemidlene er sammenlignet med hverandre i kliniske studier. Det foreligger derimot, og er publisert, metaanalyser med indirekte sammenligninger med hensyn til effekt og sikkerhet mellom de tre overnevnte behandlingene. Bayer viser også til et upublisert abstrakt, og støtter i deres innsendte dokumentasjon antagelsen om stor grad av sammenlignbarhet med hensyn til effekt mellom de tre andregenerasjons antiandrogene enzalutamid, apalutamid og darolutamid.

Det foreligger en anbudskonkurranse innenfor terapiområdet metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC), samt en anbudsguppe for ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC). Det foreligger tilbakemeldinger fra kliniker i relevant spesialistgruppe at de tre legemidlene darolutamid, apalutamid og enzalutamid, vil kunne bli sammenlignet med hverandre innenfor en anbudskonkurranse til denne indikasjonen nmCRPC, dersom samtlige er besluttet innført i Norge. Dette tilsvarer og støtter antagelser om klinisk sammenlignbarhet. Andre klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med støtter antagelsen om overføring av tilsvarende kliniske antagelser ved bruk av henholdsvis apalutamid og darolutamid.

Basert på den tidligere metodevurderingen (ID2018_014) og beslutningen om offentlig finansiering av behandling med apalutamid for samme indikasjon, etablerte antagelser om klinisk likeverdighet og publiserte metaanalyser, velger Legemiddelverket å gjennomføre en forenklet metodevurdering av darolutamid. Metodevurderingen omfatter derfor ikke en vurdering av innsendt CUA fra Bayer, men fokuserer på resultater fra den pivotale kliniske studien for darolutamid, oppsummering av publiserte metaanalyser, samt legemiddelkostnader for darolutamid og apalutamid, da enzalutamid er besluttet ikke innført ved tidspunktet for denne metodevurdering.

1.2 KASTRASJONSRESISTENT IKKE-METASTATISK PROSTATAKREFT (NMCRPC)

Kreft i blærehalskjertelen (prostatakraft) er i dag den hyppigste kreftformen hos menn i Norge og utgjorde ca. 28 % av alle nye krefttilfeller hos menn i perioden 2014-2018. I 2019 fikk 4820 menn prostatakraft i Norge. Antallet nye tilfeller med prostatakraft i Norge har sunket de siste 5 årene, med det høyeste antall rapporterte tilfeller i 2016 med 5226 nye pasienter. Adskillig færre menn dør av prostatakraft hvert år. I 2018 døde 926 personer av prostatakraft i Norge (tall for 2019 ikke tilgjengelig) (3).



Figur 1: Insidensrate for prostatakraft (pr. 100 000) for ulike aldersgrupper (3).

Det er fremdeles uklart hvorfor prostatakraft oppstår, men blant annet alder, arv, hormoner, kost, miljø og livsstil ser ut til å være av betydning for utvikling av sykdommen. Som det kan observeres i Figur 1 er forekomsten klart høyest hos eldre menn, og svært få menn under 55 år utvikler kreft i prostataen. Metastaser til prostata forekommer svært sjelden; det er vanligere at kreftsvulster i naboorganer (blære, endetarm eller testikkel) vokser direkte inn i prostatakjertelen. Godartete svulster i prostata forekommer, men de er svært sjeldne.

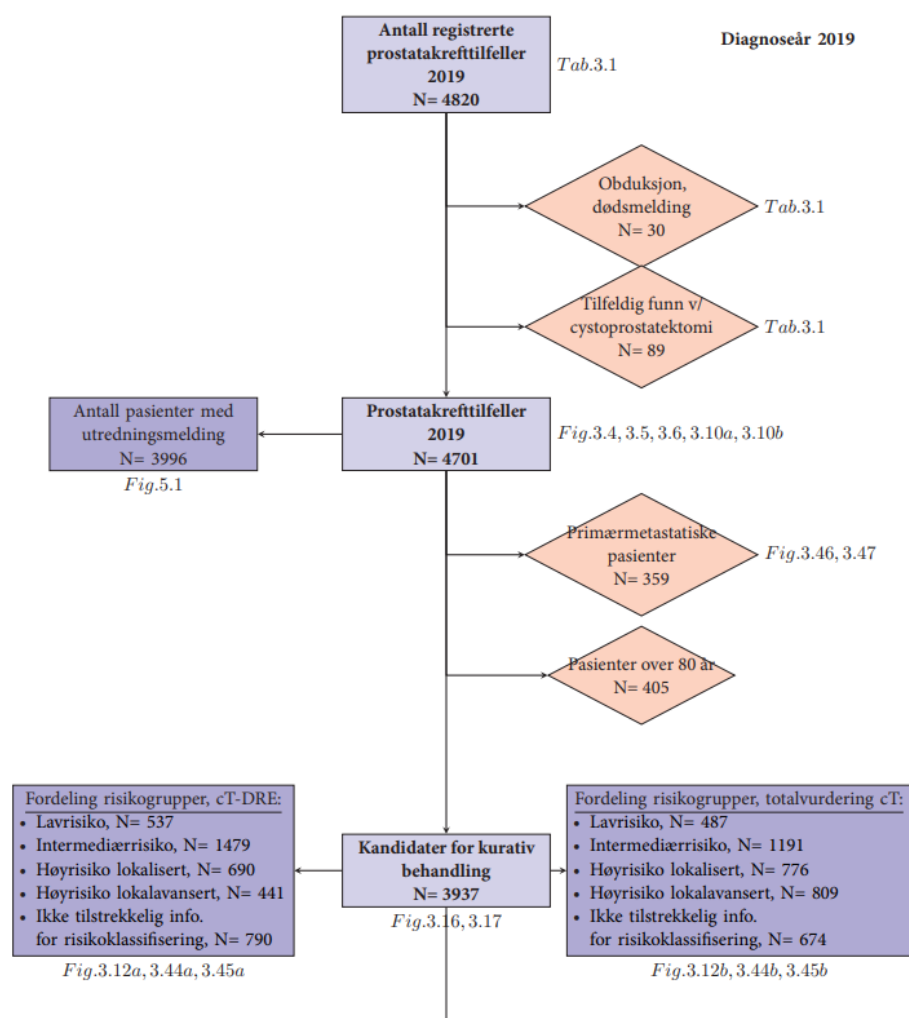
Figur 1 viser at det har vært en gradvis økning i forekomsten i alle aldersgrupper, med unntak av de mellom 0-54 år, frem til 1990. I perioden rundt 1990 og til midten av 90-tallet var det en svært rask økning i forekomsten. Dette kan forklares ved at i denne perioden ble testing for prostataspesifikt antigen (PSA) innført i Norge, og det fremkom en mer aktiv diagnostisering av sykdommen. PSA er organspesifikk, men må ikke tolkes som kreftspesifikk. Forhøyede PSA-nivåer kan også skyldes godartet prostataforstørrelse (BHP), prostatitt og andre ikke-ondartede tilstander (3). Ifølge tall fra Kreftregisteret var det registrert 54.313 pasienter i live med prostatakraft i Norge pr. 31. desember 2019 (4). Estimert relativ overlevelse for prostatakraft, basert på tallmaterialet for perioden 2014-2018, indikerer en 5-årsoverlevelse på 94,5 % (95 % KI: 93,9–95,1), en 10-årsoverlevelse på 88,3 % (95 % KI: 87,2–89,3) og en 15-årsoverlevelse på 77,8 % (95 % KI: 75,7–79,6) (5).

Kreft i prostata klassifiseres etter TNM-systemet (6, 7) og betegner hvor utbredelsen av sykdommen. "T-stadium" betegner utbredelsen av den lokale tumor i og omkring prostata (T1 og T2 tilsvarer lokalisert sykdom, T3 og T4 tilsvarer lokalavansert sykdom). Derved kan kreftsvulsten infiltrere gjennom kjertelkapselen og ut i fettvevet rundt denne og nærliggende strukturer (stadium T3 - sædblæren, urinrør, blærehalsen. Ved stadium T4 infiltrerer tumor nærliggende organer som bekkenbunn, endetarm og urinblæren. Metastasering kan skje på alle T-stadier. Dette kan skje lymfogenet til regionale lymfeknuter, og videre til fjerne organer. "N" (node) uttrykker om det er spredning til lymfeknuter. "M" uttrykker fjernmetastaser. Fjernmetastaser er oftest lokalisert til skjelettet, men spredning til lever, lunger, peritoneum, binyrer og hjerne kan forekomme. I tillegg til TNM-klassifiseringen er det andre faktorer er vist å være av betydning i vurdering av sykdomsprognose, herunder PSA, Gleason score (tumors aktivitetsgrad vurdert mikroskopisk) ¹ og T stadium. PSA og Gleason score er vist å være uavhengige prognostiske faktorer for lymfeknutespredning, behandlingssvikt og død som årsak av prostatakraft. 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. Som det kan observeres fra Figur 2 ble majoriteten (3 937 av 4 701) av pasientene vurdert som kandidater til kurativ behandling (3). Sykdomsutvikling og behandling av prostatakraft er sterkt tilknyttet sykdomsstadium og sykdomsutbredelse. Det er vesentlig å skille mellom kurerbar sykdom, potensiell kurerbar sykdom og pasienter som er i en palliativ situasjon. Grensene mellom disse gruppene er ikke alltid like entydige.

¹ Gleason score er det mest brukte systemet for gradering av prostatakraft. Dette systemet angir en verdi mellom 6 og 10, hvor 6 er den minst aggressive og 10 den mest aggressive. Scoren er summen av de to hyppigst forekommende vekstmønstrene (grad 1-5) i svulsten. For å bli regnet med, må et vekstmønster (en grad) oppta mer enn 5 % av vevsprøven. Gleason score kan kun bestemmes i vevsmateriale (nålebiopsi eller operasjonspreparat). Cytologiske preparat kan ikke Gleason-graderes.

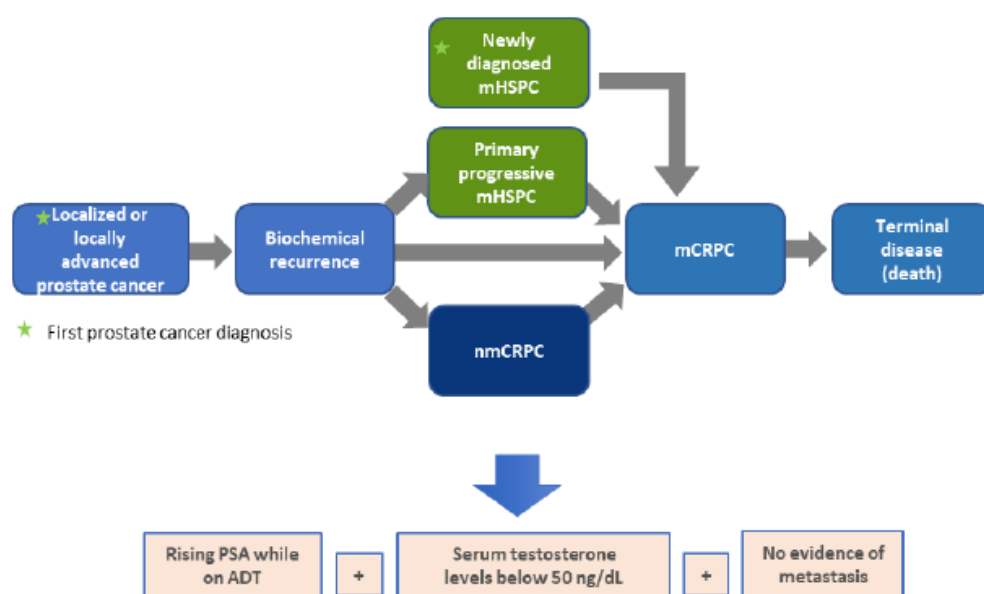
Tabell 1: Risikogruppeinndeling relatert til biokjemisk sykdomsutvikling (3)

	Lavrisiko	Intermediærrisiko	Høyrisiko
PSA	<10 ng/ml	10-20 ng/ml	>20 ng/ml
Gleason score	≤6 (ISUP 1)	7 (ISUP 2/3)	>7 (ISUP 4/5)
cT	cT1-2a	cT2b	cT3-4 eller cN1
	Lokalisert		Lokalavansert



Figur 2: Skjematisk fremstilling av antall nydiagnostiserte pasienter med prostatakreft i 2019, og antall som vurderes for kurativ behandling, samt fordeling innenfor de ulike risikogruppene (3)

Prostatakreft behandles gjerne over lengre periode, hvor pasientens sykdom gjennomgår flere faser. Figur 3 under viser en skjematisk framstilling av sykdomsutviklingen ved prostatakreft, fra lokalisert/ lokalavansert sykdom og fram til metastaserende kastrasjonsrefraktær prostatakreft (mCRPC). Som vi ser fra Figur 2 vil den absolutte majoriteten av alle diagnostiserte prostatakreftpasienter bli vurdert for kurativ behandling. Ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC - den mørkeblå firkanten) er betegnet som biokjemisk progresjon med PSA-stigning under pågående kastrasjonsbehandling, uten at det er påvist metastaser ved CT eller skjelettsintigrafi (7).



Figur 3: Skjematisk framstilling av sykdomsutviklingen av prostatakreft (kilde: Bayer).

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 har vært i kontakt med antyder likevel at det lever om lag 3000 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 Bayer er det anslått at aktuell pasientpopulasjon (høyrisiko nmCRPC) er om lag 105 pasienter per år i Norge. Dette er basert på anslått pasientantall fra tidligere metodevurderinger i Norge og Danmark (8, 9).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet og legemiddelkostnader, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen (nmCRPC), har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 6-7 QALYs (8, 9).

1.4 BEHANDLING AV IKKE-METASTATISK KASTRASJONSRESISTENT PROSTATAKREFT (nmCRPC)

1.4.1 Behandling med darolutamid (Nubeqa)

- Indikasjon

Darolutamid er indisert til voksne menn til behandling av ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom.

- Virkningsmekanisme

Darolutamid er en oralt administrert androgenreseptor-hemmer. Darolutamid bindes til reseptorer i tumorceller, og hindrer dermed testosteron og andre mannlige kjønnshormoner (androgener) fra å binde seg til disse reseptorene. Siden tumorcellene er avhengige av aktiverte androgenreseptorer for å overleve og vokse, vil blokkering av disse reseptorene stoppe cellevekst og medføre celledød for tumorcellene.

- Dosering

Anbefalt dosering av darolutamid er 600 mg (to 300 mg tabletter) administrert to ganger daglig, tilsvarende en total daglig dose på 1200 mg.

Ved toksisitet grad ≥ 3 eller uakseptabel bivirkning skal behandlingen seponeres eller reduseres til 300 mg to ganger daglig (total daglig dose 600 mg), inntil symptomene bedres. Behandlingen kan deretter gjenopptas med en dose på 600 mg to ganger daglig. Dosereduksjon som gir doser mindre enn 300 mg to ganger daglig anbefales ikke, da effekten ikke har blitt fastslått.

Medisinsk kastrasjon med gonadotropinfrisettende hormonanalog (GnRH-analog) skal fortsette under behandling hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

- Bivirkninger

Den hyppigst observerte bivirkningen er fatigue/astenitilstander (15,8 %). Andre svært vanlige bivirkninger ($\geq 1/10$) er: redusert antall nøytrofile, økt bilirubin og økt ASAT. Andre vanlig observerte bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) er: iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt, utslett, smerter i ekstremitet, muskler og skjelett, og frakturer.

For utfyllende informasjon om darolutamid henvises det til preparatomtalen til Nubeqa (10).

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 17 november 2020 (7). Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen oppgir at norske klinikere forholder seg til EAU-guidelines (European Association of Urology – den europeiske urologiforeningen) og at de oppdaterte norske retningslinjene nå i stor grad er i tråd med denne.

Primærbehandling av prostatakraft er radikal prostatektomi (kirurgisk fjerning av prostatakjertelen) og radikal strålebehandling. Videre behandling med medikamentell/kjemisk kastrasjon (legemidler oppgitt i Kap. 1.4.5-1.4.6) fjerner/hemmer testosteronets vekststimulerende effekt på kreftcellene. Gruppene omtales også 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 fra den kastrasjonsfølsomme fasen til kastrasjonsresistent fase, og PSA-stigning er ofte første tegn på dette. Det henvises i Nasjonalt handlingsprogram at i de siste årene har det tilkommet flere nye legemidler til bruk hos pasienter med kastrasjonsresistent sykdom og at ved PSA-doblingstid på <10 måneder er det dokumentert effekt at disse bidrar til å forsinke utviklingen av metastaser. Disse tre legemidlene er enzalutamid, apalutamid, og darolutamid, som alle har MT for behandling av ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC) (7). Disse legemidlene kan gis når sykdommen har gått over til kastrasjonsresistent fase, men hvor det ennå ikke har oppstått/er påvist metastaser. Av disse er apalutamid besluttet innført til rutinemessig bruk i norske sykehus til behandling av nmCRPC. Enzalutamid er imidlertid besluttet ikke innført til denne pasientgruppen av Beslutningsforum, da det ikke var vist overlevelsesgevinst ved bruk av legemidlet i ikke-metastaserende stadium i den relevante metodevurderingen ID2018_034 (2). I siste oppdatering av I EAU-guidelines fra 2020 er enzalutamid, apalutamid og darolutamid likestilt for behandling av pasienter med nmCRPC og PSA-doblingstid på <10 måneder for å forsinke tid til metastase (11). Kastrasjonsbehandlingen (ADT) fortsettes i den kastrasjonsresistente fasen, og gis i prinsippet som livslang behandling (7, 9, 12, 13). Handlingsprogrammet forteller også at man i klinisk praksis vil kunne påvise metastaser hos de fleste pasientene ved å benytte seg av mer sensitive metoder som PR og PSMA-PET-CT. Disse pasientene vil da bli behandlet i henhold til anbefalingene for metastatisk sykdom (7), men her foreligger det ikke internasjonal konsensus ifølge klinikere Legemiddelverket har konferert med.

Videre er to typer cytostatika (docetaxel, kabazitaxel) aktuelle for pasienter etter progresjon til metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC). Kabazitaxel er kun besluttet innført i Norge av Beslutningsforum til behandling av mCRPC som et alternativ etter førstelinjebehandling. De nye antihormonelle legemidlene enzalutamid og abirateron anses som medisinsk likeverdige, og begge er innført til førstelinjebehandling av mCRPC hos voksne menn med ingen eller lette symptomer og hvor kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert, samt til behandling i andre- eller senere behandlingslinjer av mCRPC. I det oppdaterte handlingsprogrammet fra 2020 anbefales det, ved metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og med et akseptabelt funksjonsnivå (ECOG² <3) sekvensiell behandling

² ECOG: Et internasjonalt klassifikasjonssystem som beskriver pasientens funksjonsstatus. Funksjonsstatus graderes i en skala fra 0 til 5, der ECOG 0: «I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning»; ECOG 1: «Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid»; ECOG 2: «Oppegående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 3: «Bare i stand

med tilgjengelige medikamenter (abirateron eller enzalutamid, docetaxel, kabazitaxel og radium 223). Handlingsprogrammet forteller også at behandlingen bør starte allerede ved asymptomatisk progresjon. Med dagens prisforhold skal enzalutamid (Xtandi) være førstevalg fremfor abirateron (Zytiga) hos pasienter med mCRPC. Hos pasienter med symptomgivende skjelettmetastaser uten viscerale metastaser og hvis de øvrige legemidlene er forsøkt eller kontraindisert, bør isotopbehandling med radium-223 (Xofigo) tilbys (7, 9, 12, 14).

1.4.3 Plassering av darolutamid i behandlingstilbudet

Darolutamid fikk markedsføringstillatelse i mars 2020, og ble med dette det tredje virkestoffet av andregenerasjons antiandrogen med godkjent indikasjon til behandling av nmCRPC, hvor det er høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom/høyrisiko nmCRPC. Alle tre legemidlene gis i kombinasjon med ADT (øvre høyre rubrikk i Tabell 2).

Tabell 2: Mulige behandlingalternativer ved prostatakraft (11)

	Hormonfølsom	Hormon-/kastrasjonsresistent ¹		
Ikke-metastaserende	- ADT - radikal behandling (kirurgi eller strålebehandling)	- ADT - enzalutamid (Xtandi) ² + ADT - apalutamid (Erleada) + ADT - darolutamid (Nubeqa) ³ + ADT		
Metastaserende¹	- ADT - docetaxel + ADT - enzalutamid (Xtandi) + ADT - abirateron (Zytiga) + ADT - apalutamid (Erleada) ³ + ADT	Kjemoterapi ikke indisert: - enzalutamid (Xtandi) - abirateron (Zytiga) - observasjon («watchful waiting»)	Kjemoterapi indisert: - docetaxel	Post-docetaxel: - enzalutamid (Xtandi) - abirateron (Zytiga) - kabazitaxel (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 vist i tabellen. 2) Behandlingen er besluttet *ikke innført* i Norge. 3) Behandlingen er ikke ennå vært oppe til beslutning i Norge. 4) Hos pasienter med symptomgivende skjelettmetastaser.

De to andre legemidlene er henholdsvis enzalutamid (Xtandi) og apalutamid (Erleada). Legemiddelverket har gjennomført hurtig metodevurdering av begge, hvorav apalutamid ble besluttet innført i august 2020 (1, 2). Apalutamid (Erleada) er i LIS-onkologianbefalingen (01.04.2020-31.03.2021) førstevalg for kastrasjonsresistent prostatakraft uten spredning (15). Ingen andre behandlingalternativer inngår i rangeringen for denne sykdomsgruppen, da dette er det eneste legemiddelet som er innført til denne indikasjonen.

til begrenset egenpleie; bundet til seng eller stol mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 4: «Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol», og ECOG 5: «Død».

Tabell 3: LIS-onkologianbefaling (01.04.2020-31.03.2021) for kastrasjonsresistent prostatakraft uten spredning (15).

Rangering	Anbefalt behandling	Dosering og administrasjonsform
Førstevalg	Apalutamid (Erleada)*	4*60 mg en gang daglig

*Er innført av Beslutningsforum til behandling av ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC)

Det foreligger tilbakemeldinger fra kliniker i relevant spesialistgruppe at de tre legemidlene darolutamid, apalutamid og enzalutamid, vil kunne bli sammenlignet med hverandre innenfor en anbudskonkurranse til denne indikasjonen dersom samtlige er besluttet innført i Norge. Dette tilsvarer og støtter antagelser om klinisk sammenlignbarhet. Andre klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med støtter overføring av tilsvarende kliniske antagelser mellom henholdsvis apalutamid og darolutamid.

1.4.4 Komparator

Som nevnt over, kan pasienter med nmCRPC å fortsette behandlingen med androgen deprivasjonsterapi (ADT) i kombinasjon med Erleada dersom det ikke er påvist metastaser. Med utgangspunkt i dette, mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er ADT-behandling, samt tilleggssbehandling med Erleada for pasienter som aktuelle for denne kombinasjonsbehandling.

ADT er en samlebetegnelse på ulike typer behandling som skal resultere i at testosteronverdiene i blodet ligger på kastrasjonsnivå (<1,7 nmol/l, ev. angitt som <50 ng/dl). Både kirurgisk kastrasjon (orkiektomi) og medikamentell/kjemisk kastrasjon inngår i ADT-begrepet, men her er det kun tatt hensyn til den medikamentelle behandlingen. Som redegjort for over, er det flere ulike legemidler innenfor denne betegnelsen som kan brukes til dette formålet. De har forskjellige virkningsmekanismer, og kan inndeles i følgende grupper:

- gonadotropinfrisettende hormon (GnRH)-analoger/LHRH-agonister
 - goserelin
 - leuprorelin
- antiandrogen:
 - bicalutamid
- gonadotropinfrisettende hormon (GnRH)-antagonist
 - degarelix

De ulike preparatene som er tilgjengelige, og som brukes til ADT-behandling alene og i kombinasjonsbehandling for nmCRPC i Norge omtales kort i kapitlene under.

1.4.5 Behandling med gonadotropinfrisettende hormon (GnRH)-analoger/LHRH-agonister

1.4.5.1 Behandling med goserelin

Under gjengis et kort utdrag for de respektive punktene. For utfyllende informasjon om goserelin henvises det til preparatomtalen til Zoladex (16).

- Indikasjon
 - Behandling av prostatakraft ved følgende tilfeller:

- Ved behandling av metastatisk prostatakraft.
 - Ved behandling av lokalavansert prostatakraft som et alternativ til kirurgisk kastrering.
 - Som neoadjuvant og adjuvant behandling til strålebehandling hos pasienter med høyrisiko lokalisert eller lokalavansert prostatakraft
 - Som adjuvant behandling til radikal prostatektomi hos pasienter med lokalavansert prostatakraft med høy risiko for sykdomsprogresjon
- Virkningsmekanisme
Goserelin er en peptidanalogue til GnRH fra hypothalamus. Hemmer sekresjon av det luteiniserende hormon (LH), etterfulgt av fall i serumtestosteron hos menn.
 - Dosering
Ett 3,6 mg goserelin-implantat subkutan i fremre abdominalvegg hver 28. dag, alternativt ett 10,8 mg goserelin-implantat subkutan i fremre abdominalvegg hver 3. måned.
 - Bivirkninger
De vanligst rapporterte bivirkningene av goserelin er: nedsatt libido, erektil dysfunksjon, hetetokter, hyperhidrose, endringer i bryststørrelse, reaksjoner på injeksjonsstedet (rødhet, smerte, hevelse, blodutredelser).

1.4.5.2 Behandling med leuprorelin

Under gjengis et kort utdrag for de respektive punktene. For utfyllende informasjon om leuprorelin henvises det til preparatomtalen til de aktuelle preparatene (flere mulige), f.eks. Eligard (17).

- Indikasjon
Behandling av hormonfølsom prostatakraft i avansert stadium og for behandling av lokalisert og lokalavansert hormonfølsom prostatakraft med høy risiko, i kombinasjon med strålebehandling.
- Virkningsmekanisme
Leuprorelinacetat er en syntetisk peptid-agonist til det naturlige forekommende gonadotropin-frisettende hormonet (GnRH). Når det gis kontinuerlig, hemmer det sekresjon av gonadotropin fra hypofysen og undertrykker steroiddannelsen i testiklene til menn. Effekten er reversibel hvis behandlingen avsluttes. Agonisten er imidlertid mer potent enn det naturlige hormonet, og tiden det tar å gjenopprette testosteronnivået kan variere fra pasient til pasient.
- Dosering
7,5 mg gis som en subkutan enkeltinjeksjon hver måned. Alternativt kan 22,5 mg gis som en subkutan enkeltinjeksjon hver tredje måned, eller 45 mg kan gis som en subkutan enkeltinjeksjon hver sjuende måned. Den injiserte oppløsningen danner et depot i form av en fast masse som sikrer kontinuerlig frigjøring av leuprorelinacetat i den aktuelle behandlingsperioden.

- Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene er hetetokter, kvalme, ubehag/sykdomsfølelse, utmattelse og forbigående lokal irritasjon på injeksjonsstedet. Milde eller moderate hetetokter forekommer hos ca. 58 % av pasientene.

1.4.6 Behandling med gonadotropinfrisettende hormon (GnRH)-antagonist

1.4.6.1 Behandling med degarelix

Under gjengis et kort utdrag for de respektive punktene. For utfyllende informasjon om degarelix henvises det til preparatomtalen til Firmagon (18).

- Indikasjon

Behandling av voksne mannlige pasienter med avansert hormonavhengig prostatakreft.

- Virkningsmekanisme

Degarelix er en selektiv GnRH-antagonist som kompetitivt og reversibelt bindes til hypofysære GnRH-reseptorer, og dermed rask reduserer frigjøringen av gonadotropinene luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH) med påfølgende redusert sekresjon av testosteron fra testiklene. Prostatakarsinomer er kjent å være androgensensitive og responderer på behandling som fjerner androgenkilden. I motsetning til GnRH-agonister, induserer ikke GnRH-antagonister forbigående stigning av LH-nivået med påfølgende testosteronøkning/tumorstimulering og potensiell oppblussing av symptomer ved oppstart av behandling.

- Dosering

Startdose er 240 mg administrert som to påfølgende subkutane injeksjoner à 120 mg. Første vedlikeholdsdose bør gis én måned etter startdosen. Vedlikeholdsdosen er 80 mg administrert som én subkutan injeksjon, og med månedlig administrering.

- Bivirkninger

Svært vanlige og vanlige bivirkninger er: anemi, vektøkning, insomni, svimmelhet, hodepine, hetetokter, diaré, kvalme, økte levertransaminase-verdier, hyperhidrose (inkl. nattesvette), utslett, muskel-/skjelettsmerter og –ubehag, gynekomasti, testikulær atrofi, erektil dysfunksjon, frysninger, feber, fatigue, influensaaktig sykdom og bivirkninger på injeksjonsstedet.

1.4.7 Behandling med apalutamid (Erleada)

- Indikasjon

Apalutamid er indisert til voksne menn til behandling av ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC) som har høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom.

- Virkningsmekanisme

Apalutamid er en oralt administrert, selektiv androgenreseptor (AR)-hemmer. Apalutamid bindes til reseptorer i tumorceller, og hindrer dermed testosteron og andre mannlige kjønnshormoner (androgener) fra å binde seg til disse reseptorene. Siden tumorcellene er avhengige av aktiverte androgenreseptorer for å overleve og vokse, vil blokkering av disse reseptorene stoppe cellevekst og medføre celledød for tumorcellene.

- Dosering

Den anbefalte dosen er 240 mg (fire 60 mg tabletter) som en oral daglig enkeltdose. Tablettene skal svelges hele og kan tas med eller uten mat. Ved toksisitet grad ≥ 3 eller uakseptabel bivirkning skal doseringen utsettes fremfor å seponere behandlingen permanent, inntil symptomene bedres til grad ≤ 1 eller opprinnelig grad, og deretter gjenopptas med samme dose eller om nødvendig, redusert dose (180 mg eller 120 mg).

Medisinsk kastrasjon med gonadotropinfrisettende hormonanalog (GnRH-analog) skal fortsette under behandling hos pasienter som ikke er kirurgisk kastret.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved behandling med apalutamid er fatigue (30 %), hudutslett (24 % alle grader, og 5 % grad 3 eller 4), vekttap (16 %), artralgi (16 %) og fall (16 %). Andre viktige bivirkninger omfatter frakturer (12 %) og hypotyreose (8 %).

For utfyllende informasjon om apalutamid henvises det til preparatomtalen til Erleada (19).

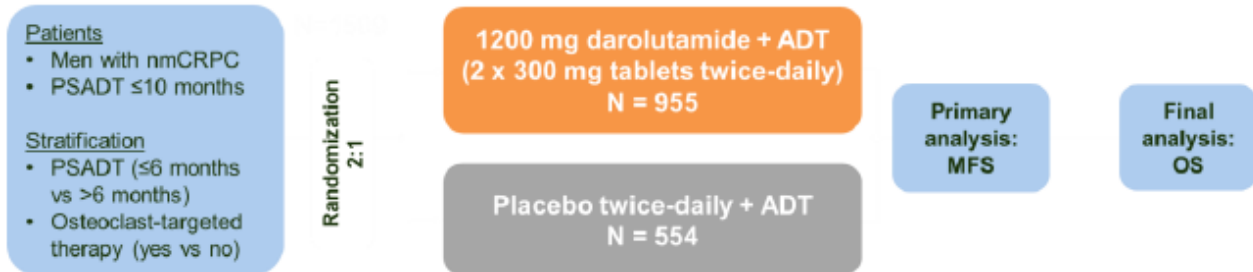
2 KLINISK DOKUMENTASJON

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE INNSENDTE STUDIER

Studien som danner dokumentasjonsgrunnlaget for metodevurderingen og som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til darolutamid er den randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblindede, fase III-studien ARAMIS. EMA har vurdert at darolutamid gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk hos voksne menn til behandling av ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC) som har høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom (20).

Tabell 4: Oversikt over relevante, innsendte studier.

Studie	ARAMIS (21, 22) (NCT02200614)
Design	Multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III studie.
Populasjon	Menn ≥ 18 år med diagnosen nmCRPC, baseline PSA-nivå ≥ 2 ng/mL og en PSA doblingstid ≤ 10 måneder.
Intervensjon	Darolutamid 600 mg (2 tabletter på 300 mg) to ganger daglig, tilsvarende en total daglig dose på 1200 mg, i tillegg til ADT-behandling.
Komparator	Placebo (matchet 2 tabletter, to ganger daglig), i tillegg til ADT-behandling
Primære utfallsmål	Metastasefri overlevelse (MFS), definert som tid fra randomisering til stadfestet fjernmetastaser (utenfor prostatakapselen) eller død, avhengig av hva som inntraff først.
Sekundære utfallsmål	Totaloverlevelse (OS), definert som tid fra randomisering til død, uavhengig av årsak. Tid til smerteprogresjon (PP) Tid til initiering av første kjemoterapi for behandling av prostatakreft Tid til første symptomatiske skjeletthendelse (SSE)



Figur 4: Skjematisk fremstilling av studiedesignet på ARAMIS-studien.

ARAMIS-studien er en randomisert (2:1), dobbeltblindet, placebo-kontrollert, multisenter fase III studie. Studien startet rekruttering i september 2014 og er lukket for nye deltagere, men er fortsatt pågående med tanke på innsamling av langtidsdata. ARAMIS studerer effekten og sikkerheten av darolutamid hos voksne menn med nmCRPC, hvor pasienten har høy risiko for å oppleve metastaserende sykdom. Høy risiko for metastaserende sykdom ble i studien definert som dobling av PSA-nivå innen 10 eller færre måneder under samtidig behandling med ADT. Det primære utfallsmålet, metastasefri overlevelse (MFS), ble definert som tiden fra randomisering til første bildepåvisning av fjernmetastaser eller død uansett årsak, avhengig av hva som forekom først. Resultatene fra hovedanalysen viste at median metastasefri overlevelse i darolutamid+ADT-armen var 40,4 måneder sammenlignet med 18,4 måneder i placebo+ADT-armen (21, 22).

2.1.1 Relevante pågående studier

Den ovenfor nevnte ARAMIS-studien er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt med tanke på innsamling av langtidsdata. I tillegg trekker Bayer frem at følgende studier pågår med darolutamid, som beskrevet i Tabell 5.

Tabell 5: Oversikt over relevante, pågående studier

Studie	ARASENS (NCT02799602)	NCT02933801	NCT02972060
Design	Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III studie for å etablere effekt og sikkerhet av darolutamid i kombinasjon med ADT og docetaxel hos pasienter med hormonsensitiv metastatisk prostatakraft.	Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase II studie for å evaluere darolutamid som vedlikeholdsbehandling hos pasienter med mCRPC som tidligere er behandlet med ADT i kombinasjon med et førstegenerasjons antiandrogen.	Randomisert, åpen fase II studie for å studere darolutamid sammenlignet med ADT hos menn med hormon-naiv prostatakraft.
Populasjon	Menn ≥ 18 år med prostatakraft og metastatisk sykdom, som er aktuelle for behandling med ADT og docetaxel.	Menn ≥ 18 år med kastrasjonsresistent prostatakraft og metastatisk sykdom, behandlet i minst 8 uker med abirateron og/eller enzalutamid før kjemoterapibehandling.	Menn ≥ 18 år med histologisk bekreftet prostatakraft (alle stadier) som har mottatt ADT-behandling kontinuerlig i minst 24 uker. Asymptomatisk metastase og maks 4 metastatiske lesjoner.
Intervensjon	Darolutamid 600 mg (2 tabletter på 300 mg) to ganger daglig, tilsvarende en total daglig dose på 1200 mg, i tillegg til ADT-behandling.	Darolutamid 600 mg (2 tabletter på 300 mg) to ganger daglig, tilsvarende en total daglig dose på 1200 mg, i tillegg til støttebehandling.	Darolutamid 600 mg (2 tabletter på 300 mg) to ganger daglig, tilsvarende en total daglig dose på 1200 mg, i tillegg til ADT-behandling.
Komparator	Placebo (matchet 2 tabletter, to ganger daglig), i tillegg til ADT-behandling	Placebo (matchet 2 tabletter, to ganger daglig), i tillegg til støttebehandling	ADT-behandling
Primære utfallsmål	Totaloverlevelse (OS), definert som tid fra randomisering til død, uavhengig av årsak.	Radiografisk progresjonsfri overlevelse (rPFS)	PSA-respons, definert som en ≥ 80 % nedgang i PSA-nivå målt ved 24 uker sammenlignet med baseline
Sekundære utfallsmål	Tid til kastrasjonsresistent prostatakraft Tid til initiering av påfølgende behandling Tid til først symptomatiske skjeletthendelse (SSE)	Tid til PSA progresjon Tid til symptomatisk/klinisk progresjon Hendelsesfri overlevelse	Forandring i hormonbehandlings-relatert symptomskala (EORTC QLQ-PR25) ved 24 uker sammenlignet med baseline Objektiv tumorrespons

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon bygger på den globale, dobbelt-blindete, placebo-kontrollerte fase III-studien ARAMIS, som undersøkte effekt og sikkerhet av darolutamid i kombinasjon med ADT-behandling versus placebo i kombinasjon med ADT-behandling hos pasienter med ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft med høy risiko for å utvikle metastaser (nmCRPC). Legemiddelverket vurderer at den innsendte kliniske dokumentasjonen er tilstrekkelig for å legges til grunn for metodevurderingen.

3 PICO

Bayer har som dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen levert inn en sammenlikning av darolutamid som tillegg til standardbehandling (androgen deprivasjonsterapi; ADT) mot standardbehandling (ADT) alene hos pasienter med nmCRPC som har høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom. Denne PICO'en tar utgangspunkt i og vurderes med hensyn til den pivotale kliniske studien, ARAMIS, som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen og overførbarheten av denne til norsk klinisk praksis.

3.1 PASIENTPOPULASJON

Innsendt klinisk dokumentasjon

ARAMIS-studien inkluderte menn ≥ 18 år med nmCRPC. Pasientene som ble inkludert hadde en doblingstid for PSA på ≤ 10 måneder under samtidig behandling med ADT, noe som ble definert som høy risiko for nært forestående metastaserende sykdom. Studiepopulasjonen ble videre begrenset til kun å inkludere pasienter med høy funksjonsgrad basert på ECOG-klassifikasjonen (dvs. grad 0 og grad 1). En oversikt over pasientkarakteristika ved baseline for pasientene i ARAMIS-studien er vist i Tabell 6.

Tabell 6: Baseline pasientkarakteristika i ARAMIS-studien (21)

Characteristic	Darolutamide (N= 955)	Placebo (N= 554)
Median age (range) — yr	74 (48–95)	74 (50–92)
Geographic region — no. (%)		
North America	108 (11)	76 (14)
Asia-Pacific	119 (12)	67 (12)
Rest of the world†	728 (76)	411 (74)
Median time from initial diagnosis (range) — mo	86.2 (2.6–337.5)	84.2 (0.5–344.7)
Presence of lymph nodes on central imaging review — no. (%)		
Yes	163 (17)	158 (29)
No	792 (83)	396 (71)
Median serum PSA level (range) — ng/ml	9.0 (0.3–858.3)	9.7 (1.5–885.2)
PSA doubling time		
Median (range) — mo	4.4 (0.7–11.0)	4.7 (0.7–13.2)
≤6 mo — no. (%)	667 (70)	371 (67)
>6 mo — no. (%)	288 (30)	183 (33)
Median serum testosterone level (range) — nmol/liter‡	0.6 (0.2–25.9)	0.6 (0.2–7.3)
ECOG performance status — no. (%)§		
0	650 (68)	391 (71)
1	305 (32)	163 (29)
Use of bone-sparing agent — no. (%)		
Yes	31 (3)	32 (6)
No	924 (97)	522 (94)
Previous hormonal therapy agents received — no. (%)¶		
One	177 (19)	103 (19)
Two or more	727 (76)	420 (76)
Not applicable	51 (5)	31 (6)

* Percentages may not total 100 because of rounding. PSA denotes prostate-specific antigen.

† This category predominantly includes European countries (15% of these patients came from non-European countries).

‡ Testosterone levels from screening or day 1 could be used for eligibility, and all patients met the inclusion criterion of having a testosterone level lower than 1.7 nmol per liter.

§ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ranges from 0 to 5, with higher scores reflecting greater disability.

¶ Common previous hormonal therapies for prostate cancer (received by ≥10% of all patients) included leuprolide (52%), goserelin (32%), triptorelin (29%), bicalutamide (66%), flutamide (13%), and cyproterone (11%).

|| This category includes patients who underwent surgical castration.

Innsendt klinisk dokumentasjon i forhold til norsk klinisk praksis og Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at studiepopulasjonen i ARAMIS-studien stort sett gjenspeiler den norske pasientpopulasjonen med nmCRPC og høy risiko for å utvikle metastaser. Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, anslår at norske pasienter med nmCRPC har en gjennomsnittsalder på 74 år, som samsvarer med data fra ARAMIS-studien. Men i norsk klinisk praksis vil pasienter kunne ha noe mer

varierende sykdomshistorie og funksjonsgrad enn det som observeres i ARAMIS-studien. Det er mulig at definisjonen av høy risiko for å utvikle metastaser ikke fullstendig gjenspeiler dagens vurderinger i norsk klinisk praksis. I dagens retningslinjer er det henvist til generell høyrisiko prostatakraft, men det er ikke skilt på spesifikke underkategorier (hormonsensitiv, kastrasjonsresistent osv.). I EAU-retningslinjene betraktes høy risiko for å utvikle metastaser som en PSA doblingstid ≤ 10 måneder til tross for kastrasjonsnivåer av testosteron ($<1,7$ nmol/l, ev. angitt som <50 ng/dl). Dette er til en viss grad også gjengitt i de norske retningslinjene, som viser til de tre kliniske studiene for enzalutamid, apalutamid og darolutamid, og definisjonen på høyrisiko (PSA doblingstid ≤ 10 måneder) derfra.

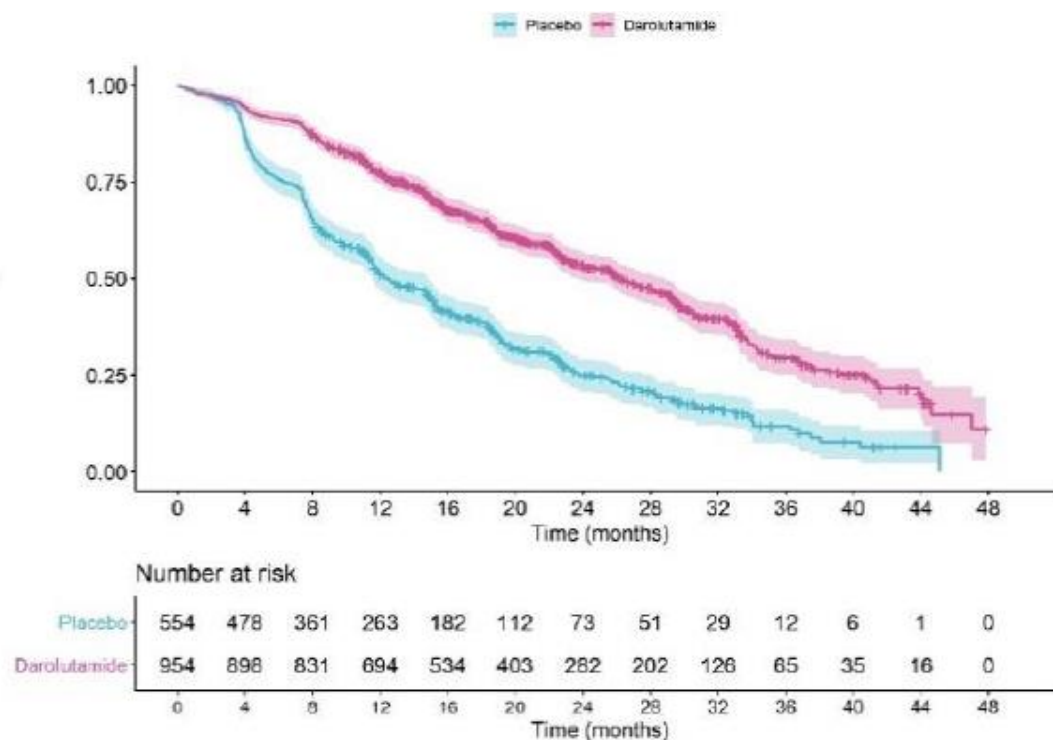
Ved baseline i ARAMIS-studien ble CT/MR og skjelettscintigrafi benyttet for å avdekke og ekskludere pasienter med metastaserende kreftsykdom. I dag er mer sensitive bildediagnostiske undersøkelsesmetoder tilgjengelig, slik som prostataspesifikt membranantigen (PSMA)-PET-skanning, som i større grad kan påvise metastaser som hverken detekteres med CT eller skjelettscintigrafi. PSMA-PET trekkes frem i de nye norske retningslinjene for behandling av prostatakraft, og anses som et alternativ for å påvise metastaser etter PSA-progresjon. Klinikere som Legemiddelverket har kontaktet forteller at PSMA-PET og MR benyttes i utstrakt grad i norsk klinisk praksis. Følgelig vil mange av pasientene definert som ikke-metastatiske ved baseline i ARAMIS-studien kunne bli definert som metastatiske i norsk klinisk praksis, og dermed ikke være aktuelle for behandling med darolutamid. Dette bekreftes av klinikere som Legemiddelverket har kontaktet, men her påpekes det at kan tilkomme regionale variasjoner ved tilgang på ulik diagnostikk. Det oppdaterte handlingsprogrammet understreker også dette, at i klinisk praksis vil man hos de fleste kunne påvise metastaser med PSMA-PET og MR, og vil da kunne bli behandlet i henhold til anbefalingene for metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft. Ut ifra tilbakemelding fra klinikerne som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er det vanskelig å gi gode estimater på pasientantallet for denne indikasjonen. Det anslås likevel, med en viss grad av usikkerhet, til å kunne være om lag 50-100 pasienter som kommer inn under kategorien nmCRPC årlig i Norge.

Pasientpopulasjonen inkludert i ARAMIS-studien var i utgangspunktet ved god helse, bortsett fra kreftsykdommen. Nesten 70 % av de randomiserte pasientene i ARAMIS-studien kunne klassifiseres å være tilhørende funksjonsgrad 0 (ECOG-klassifisering). Etter tilbakemelding fra klinikere, anser Legemiddelverket det som svært sannsynlig at det vil være en høyere andel pasienter med lavere funksjonsgrad (ECOG 1) i norsk klinisk praksis, og at pasienter med ECOG 2 også vil kunne bli vurdert for behandlingen. For pasienter med lavere funksjonsstatus (ECOG 2), finnes det per dags dato ingen tilgjengelig dokumentasjon som viser at darolutamid er et sikkert og effektivt legemiddel. Legemiddelverket vurderer at en viss andel av pasientene inkludert i ARAMIS-studien ville blitt klassifisert som metastatiske i norsk klinisk praksis, i henhold til norske retningslinjer og tilbakemelding fra klinikere. Selv om Legemiddelverket har identifisert noen punkter som ikke er i overensstemmelse med norsk klinisk praksis, mener Legemiddelverket etter en helhetlig vurdering at pasientpopulasjonen fra ARAMIS-studien er relevant for norsk klinisk praksis.

3.2 INTERVENSJON

Innsendt klinisk dokumentasjon

I ARAMIS-studien ble pasientene randomisert 2:1 til intervensjons- eller kontrollarmen. I intervensjonsarmen mottok pasientene darolutamid (i kombinasjon med ADT), som ble administrert i samsvar med anbefalingene i preparatomtalen. Anbefalt total daglig dose med darolutamid er 1200 mg, administrert som to daglige doser på 600 mg (2 tabletter á 300 mg). Median behandlingstid ved siste datakutt (november 2019) var 26,22 måneder (KI: 23,78-28,84 måneder). 22 % av pasientene i ARAMIS-studien mottok intervensjonsbehandlingen med darolutamid+ADT i 36 måneder eller lengre.



Figur 5: Behandlingsvarighet (time on treatment, ToT) observert i ARAMIS-studien.

Den vanligste grunnen for behandlingsavbrudd var sykdomsprogresjon (11,7 %), etterfulgt av bivirkninger (9 %) og personlige grunner/pasientens valg (tilbaketrekking av samtykke) (7,1 %).

Innsendt klinisk dokumentasjon i forhold til norsk klinisk praksis og Legemiddelverkets vurdering

Det antas at darolutamid vil bli brukt i samsvar med godkjent preparatomtale, dvs. totalt 1200 mg fordelt på to like store daglige doser (2 tabletter á 300 mg), til behandling av nmCRPC som har høy risiko for å utvikle metastaserende sykdom. Dette støttes av klinikere Legemiddelverket har konferert med. Medisinsk kastrasjon med GnRH-analog/LHRH-agonist skal fortsette under behandlingen med darolutamid hos pasienter som ikke er kirurgisk kastret. Behandlingen med darolutamid vil fortsette inntil progresjon til metastaserende sykdom (mCRPC), eller seponering av andre årsaker (f.eks. bivirkninger). Ved toksisitet grad ≥ 3 eller uakseptabel bivirkning skal doseringen avbrytes eller reduseres til halve dosen (300 mg to

ganger daglig), inntil symptomene bedres og kan deretter gjenopptas med en dose på 600 mg to ganger daglig.

3.3 KOMPARATOR

Innsendt klinisk dokumentasjon

Studien som danner dokumentasjonsgrunnlaget for metodevurderingen og som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til darolutamid er den randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblindede, fase III-studien ARAMIS. Komparator i ARAMIS-studien var ADT og placebo. Gjennomgang av de ulike legemidlene som kan inngå i ADT-behandling er presentert i Kap. 1.4.5-1.4.6.

Innsendt klinisk dokumentasjon i forhold til norsk klinisk praksis og legemiddelverkets vurdering

Som nevnt over kan pasienter med nmCRPC fortsette behandlingen som omtales som androgen deprivasjonsterapi (ADT) i kombinasjon med Erleada dersom det ikke er synlige metastaser ved bruk av sensitive diagnostiske metoder. Med utgangspunkt i dette, mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er ADT-behandling, samt tilleggsbehandling med Erleada for pasienter som aktuelle for denne kombinasjonsbehandling. Betraktninger rundt dette vil bli gjort i Kap. 4.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effektdata fra ARAMIS

Innsendt klinisk dokumentasjon

Primært endepunkt:

Metastasefri overlevelse (MFS)

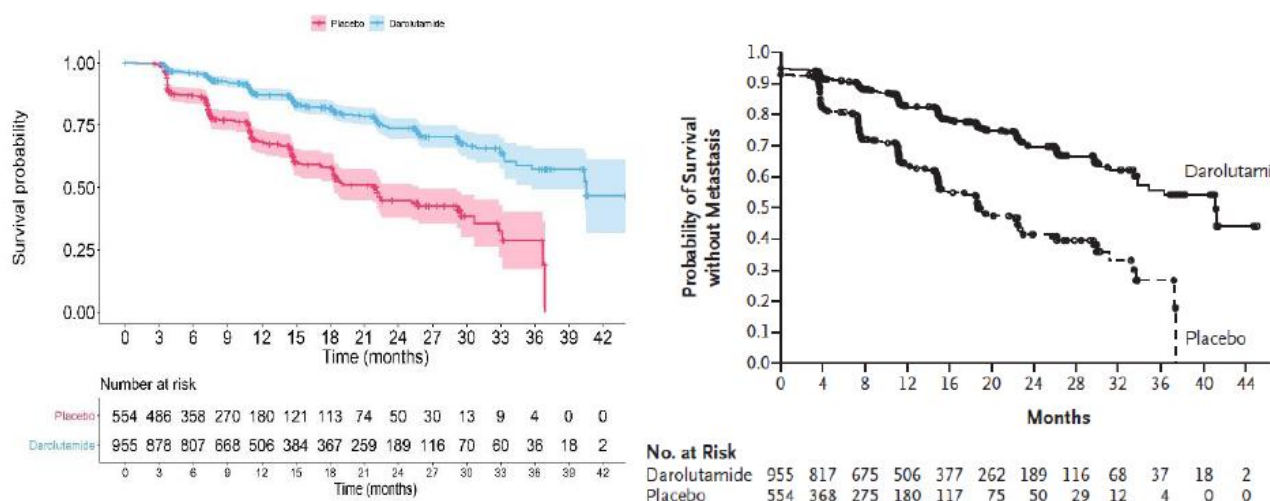
Det primære endepunktet i ARAMIS-studien var MFS. Pasientene ble fulgt opp på dag 1, 15, 29 og uke 16 etter inkludering i studie, deretter kontinuerlig hver 16 uke. I studien ble MFS definert som tid fra randomisering til første deteksjon av fjernmetastaser, eller død uansett årsak, avhengig av hva som forekom først. Utfallsmål ble vurdert både av lokal utprøver og en blindet uavhengig komite.

Ved første gjennomgang av den uavhengige radiologiske komiteen ble det inkludert skanninger utført ved baseline for pasientene, hvorav komiteen retrospektivt vurderte noen pasienter til å ha metastaser ved baseline. Disse ble derimot inkludert i den primære analysen for metastasefri overlevelse. Det var 5,2 % av pasientene som ble randomisert til intervensjonsarmen og 7 % av pasientene i komparatorarmen som hadde blitt feilaktig klassifisert med ikke-metastatisk sykdom ved randomiseringstidspunktet, og som retrospektivt ble klassifisert med metastatisk sykdom. Det var ikke relevant å endre ITT-populasjonen ved å fjerne pasientene som ble feilaktig klassifisert ved baseline, da det ville ødelegge for randomiseringen i ARAMIS-studien. For å justere for MFS-analysen er det anvendt to ulike metoder for å håndtere dette. Den første sensurerer disse pasientene ved dag 0 i analysen, og den andre teller dette som en hendelse ved dag 0. Median MFS var ved tidspunktet for primæranalysen (september 2018) 40,4 måneder i

darolutamid+ADT-armen, sammenlignet med 18,4 måneder for pasienter som kun mottok ADT (HR: 0,61, KI: 0,34-0,50, $P < 0,0001$).

Tabell 7: Analyser av metastasefri overlevelse (MFS) fra ARAMIS-studien, skilt på sensurering av pasienter med retrospektiv vurdering av oppdagelse av metastaser ved baseline.

	Darolutamid+ADT	ADT
MFS-A (ikke sensurert)		
Antall hendelser (%)	221 (23,1)	216 (39,0)
MFS, median (95 % KI)	40,37 (34,33)	18,43 (15,51-22,34)
HR (95 % KI)	0,413 (0,341-0,500)	
MFS-B (sensurert)		
Antall hendelser (%)	171 (17,9)	177 (31,9)
MFS, median (95 % KI)	40,51 (35,78-NA)	22,08 (18,33-25,76)
HR (95 % KI)	0,356 (0,287-0,441)	

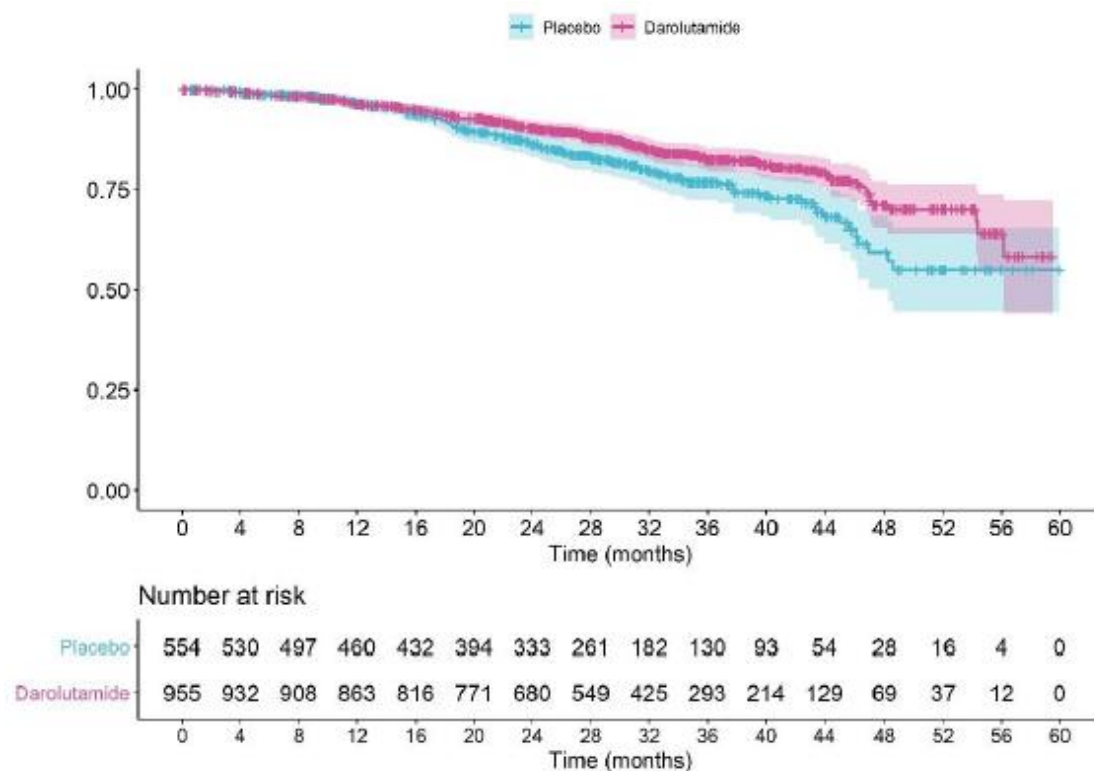


Figur 6: Metastasefri overlevelse (MFS) med data fra MFS-B i tabell 8 (figur til venstre) og med ITT-populasjonen med hendelse på dag 0 (MFS-A) (figur til høyre).

Sekundære endepunkt:

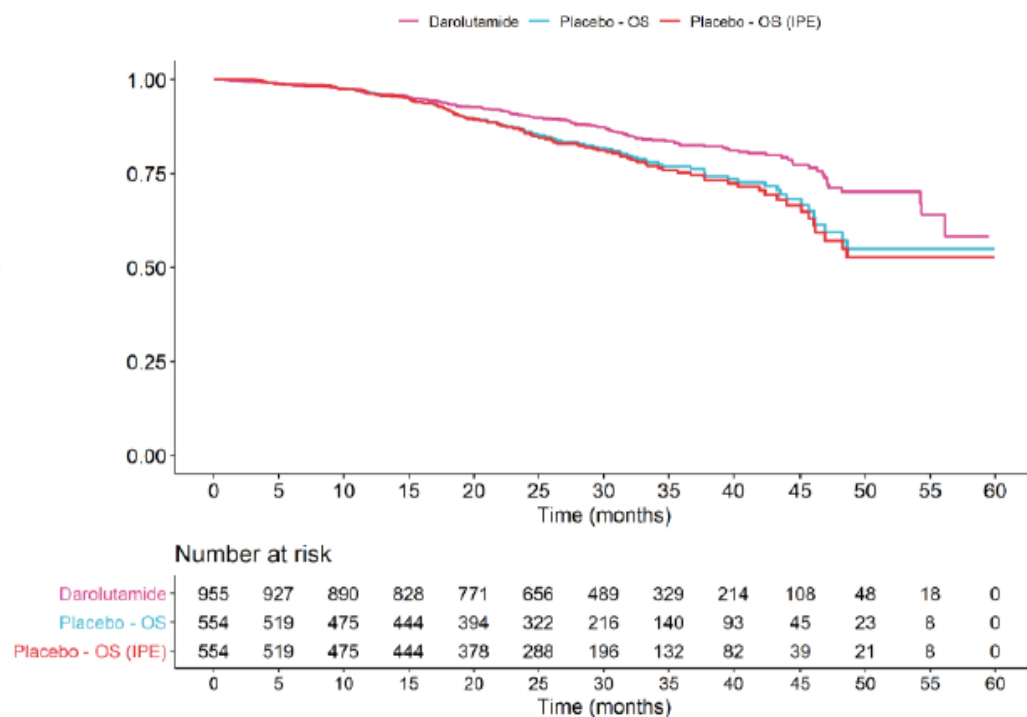
Totaloverlevelse (OS)

Analyser av totaloverlevelse ble gjennomført på data hentet fra tidspunktet for hovedanalysen (cut-off november 2019), som var definert ved 254 hendelser med dødsfall. Av de 254 dødsfallene forekom 148 i intervensjonsarmen (av 955 pasienter, 15,5 %) og 106 forekom i komparatorarmen (av 554, 19,1 %). Median OS ble ikke nådd over oppfølgingstiden på 29,11 måneder. HR for OS mellom intervensjon og komparator var signifikant ved tidspunktet for datakuttet med den predefinerte grensen på 0,0498 (HR: 0,685, KI: 0,53-0,88, $p=0,00305$).



Figur 7: Totaloverlevelse (OS) ved første datakutt (november 2019).

Etter primæranalysen ble gjennomført, fikk pasienter fra komparatorarmen lov til å bytte over til aktiv behandling. Figur 8 viser OS etter justering for behandlingsbytte fra placebo+ADT til darolutamid+ADT-armen. Dette førte til en mindre endring av HR mellom behandlingsarmene, til en crossover-justert OS på 0,65 (KI: 0,51-0,84).



Figur 8: Totaloverlevelse (OS) ved første datakutt (november 2019) etter justering for behandlingsbytte fra komparatorarmen til aktiv behandlingsarm.

Innsendt klinisk dokumentasjon og Legemiddelverkets vurdering

Effekten av darolutamid er tilstrekkelig dokumentert, og resultatene fra den pivotale kliniske studien for darolutamid viser at den signifikant forlenger tid til metastase for pasienter med nmCRPC. Resultatene fra primæranalysen viste en tydelig separasjon av KM-kurvene for MFS allerede etter den første radiografiske undersøkelsen. Den fordelaktige effekten av darolutamid+ADT på MFS var konsistent for alle subgrupper. OS-data ved primæranalysen er umodne, men signifikante (basert på den predefinerte alfagrensen). Analyser av OS-data, ujustert for crossover, viser en HR på 0,685 (KI: 0,53–0,88). Median OS var ikke nådd.

3.4.2 Sikkerhet og bivirkninger fra ARAMIS-studien

Sikkerhetspopulasjonen i ARAMIS-studien, hvor bivirkningsdata er hentet fra, inkluderte alle pasienter som mottok én eller flere behandlinger med enten darolutamid+ADT eller placebo+ADT.

I ARAMIS-studien ble det observert behandlingsrelaterte bivirkninger hos henholdsvis 85,7 % (darolutamid + ADT) og 79,2 % (placebo + ADT) av pasientene. De hyppigst rapporterte bivirkningene, uavhengig av alvorlighetsgrad inkluderte fatigue, hjertearytmi, hypertensjon, og hetetokter (Tabell 8). Andelen pasienter som opplevde bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 og 4 var noe høyere hos pasienter som mottok darolutamid + ADT (26,3 %) sammenlignet med pasienter som mottok placebo + ADT (21,7 %). Andelen pasienter som avsluttet behandling som følge av bivirkninger var i stor grad lik mellom intervensjon- og komparatorarmen (darolutamid 8,9 % vs. placebo 8,7 %) (Tabell 9).

Tabell 8: De meste fremtredende bivirkningene fra ARAMIS-studien (Kilde: Bayer)

	NUBEQA+ADT (N=954)		Placebo+ADT (N=554)	
n (%)	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
Fatigue	13.2	0.4	8.3	0.9
Bone fracture	5.5	1.0	3.6	0.9
Falls (including accident)	5.2	0.9	4.9	0.7
Weight decreased (any event)	4.2	0	2.5	0
Asthenic conditions	4.0	0.2	3.1	0.4
Rash	3.1	0.2	1.1	0.2
Seizure	0.2	0	0.2	0
Mental impairment disorders	2.0	0.3	1.8	0
Depressed mood disorders	2.2	0.1	1.8	0
Hypertension	7.8	3.5	6.5	2.3
Hot flush	6.0	0	4.5	0
Cardiac arrhythmias	7.3	1.8	4.3	0.7
Coronary artery disorders	4.0	2.0	2.7	0.4
Heart failure	1.9	0.4	0.9	0

Tabell 9: Total andel pasienter i ARAMIS-studien som opplevde en bivirkning, alvorlig bivirkning og andel hvor bivirkning resulterte i behandlingsbrudd (Kilde: Bayer)

Adverse events (%)	NUBEQA+ADT (n = 954)	Placebo+ADT (n = 554)
Any AE	85.7	79.2
Grade 3 or 4	26.3	21.7
Grade 5	4.0	3.4
Serious	26.1	21.8
Leading to permanent discontinuation of study drug	8.9	8.7
TEAE leading to death	0.4	0.2

Innsendt klinisk dokumentasjon og Legemiddelverkets vurdering

De hyppigst rapporterte bivirkningene i ARAMIS-studien var som sagt fatigue, hjertearytmi, hypertensjon, og hetetokter. Legemiddelverket har ikke vurdert sikkerhetsdata ytterligere, da nytte/risikoforholdet allerede er etablert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse av EMA.

3.4.3 Darolutamid i sammenligning med andre andregenerasjons antiandrogener

I forbindelse med innsending av dokumentasjon til metodevurderingen av darolutamid har Bayer vedlagt en enkel sammenligning av utvalgte faktorer fra de pivotale studiene til de tre legemidlene darolutamid, apalutamid og enzalutamid som de mener er relevant å påpeke. Legemiddelverket gjengir de mest relevante aspektene for denne metodevurderingen i Tabell 10 under. Som tilbakemelding på Legemiddelverkets metodevurdering av darolutamid og ønsket sammenligning med apalutamid, har Bayer i tillegg oversendt en *poster* som ble presentert på ASCO- og AMCP-konferansene (American Society of

Clinical Oncology og Academy og Managed Care Pharmacy), med en indirekte sammenlikning av darolutamid versus apalutamid og enzalutamid foretatt av Bayer selv, med fokus på sammenlignbarhet av metastasefri overlevelse (MFS) og bivirkninger (AE). Legemiddelverket gjengir kun resultatene fra denne i eget avsnitt nedenfor og det er ikke gjort inngående vurderinger av denne da det kun foreligger som en poster.

Innsendt dokumentasjon

Tabell 10: Sammenlikning av studiepopulasjon og utfallsmål mellom de tre studiene ARAMIS, SPARTAN og PROSPER (Kilde: Bayer)

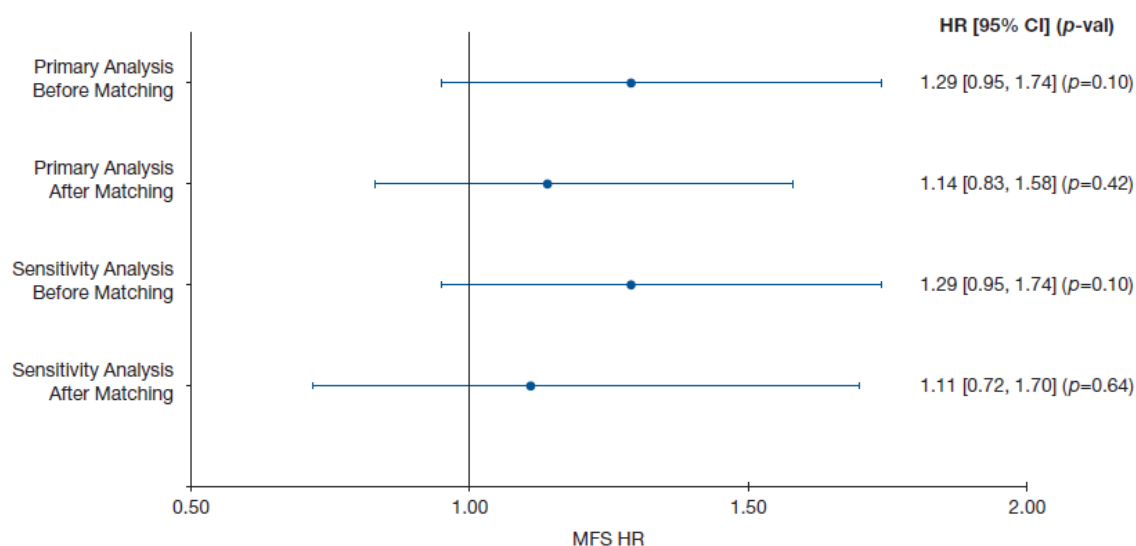
Darolutamid ARAMIS	Apalutamid SPARTAN	Enzalutamid PROSPER
Inklusjonskriterier		
Menn med M0 CRPC; økning i PSA til tross for kastrasjonsnivå av testosteron (≤ 50 ng/dL); baseline PSA ≥ 2 ng/L; PSA-DT ≤ 10 måneder Menn med anfallshistorikk og/eller som er predisponert gjennom andre sykdommer ble ikke ekskludert	Menn med M0 CRPC; økning i PSA til tross for kastrasjonsnivå av testosteron (≤ 50 ng/dL); baseline PSA ≥ 2 ng/L; PSA-DT ≤ 10 måneder Menn med anfallshistorikk og/eller som er predisponert gjennom andre sykdommer ble ekskludert	Menn med M0 CRPC; økning i PSA til tross for kastrasjonsnivå av testosteron (≤ 50 ng/dL); baseline PSA ≥ 2 ng/L; PSA-DT ≤ 10 måneder Menn med anfallshistorikk og/eller som er predisponert gjennom andre sykdommer ble ekskludert
Primærutfallsmål		
MFS, definert som tid mellom randomisering og første tegn til metastase eller død (uavhengig av årsak) avhengig av hvilket som inntraff først	MFS, definert som tid mellom randomisering og første BICR-bekreftet ben- eller vevsmetastase, eller død (uavhengig av årsak), avhengig av hvilket som inntraff først	MFS, definert som tid mellom randomisering og radiografisk progresjon eller død innen 112 dager fra behandlingsavbrudd, avhengig av hvilket som inntraff først
Sekundære utfallsmål		
OS Tid til første SSE Tid til initiering av første cytokin kjemoterapi for prostatakraft Tid til smerteprogresjon PFS Tid til første prostatakraftrelaterte invasiv prosedyre Tid til initiering av første antineoplastisk terapi	OS Tid til symptomatisk progresjon Tid til initiering av cytokin kjemoterapi PFS Tid til metastase Plasmakonsentrasjon av apalutamid	OS Tid til PSA-progresjon Tid til første bruk av en ny antineoplastisk terapi Tid til initiering av første cytokin kjemoterapi Tid til sykdomsspesifikk overlevelse uten bruk av kjemoterapi Tid til «kjemoterapi-fri» overlevelse Tid til smerteprogresjon PSA-responsrate

Farmakologi og farmakokinetikk

Darolutamid har en noe annen bindingsstruktur enn henholdsvis apalutamid og enzalutamid, og er mer selektiv ved at den bare har en effekt på AR-avhengige prostatakraftceller. Dette kan føre til at darolutamid kan opprettholde aktiviteten mot tidligere resistente AR-mutasjoner. Med en annen kjemisk struktur enn apalutamid og enzalutamid, er graden av penetrering av blod-hjernebarrieren lavere (darolutamid 3 %; apalutamid 29 %; enzalutamid 19 %). Videre synes darolutamid å ha mindre potensiale for CYP-relaterte legemiddelinteraksjoner enn tilfellet er med apalutamid og enzalutamid.

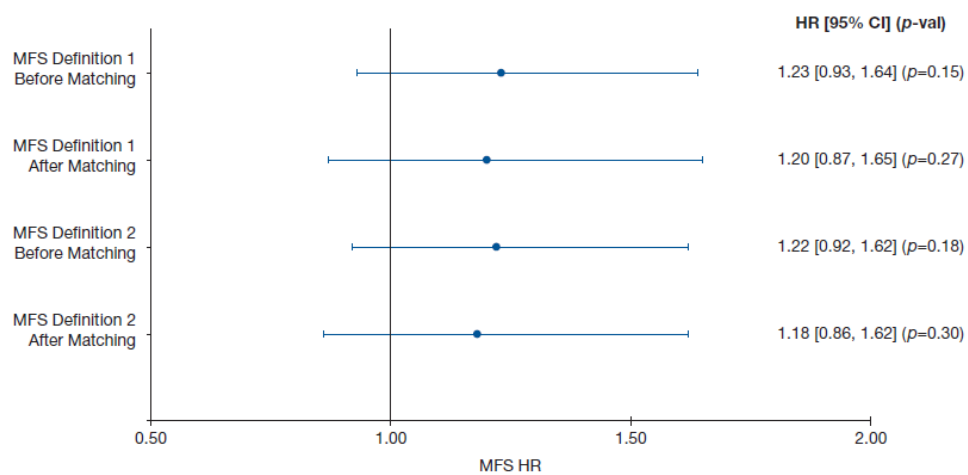
Oversendt abstrakt av indirekte sammenligning (darolutamid versus apalutamid og enzalutamid) (Kilde: Bayer)

Den oversendte indirekte sammenligningen foreligger kun som et abstrakt³ (upublisert). Da den indirekte sammenligningen ikke er publisert eller inngår som en fullstendig analyse som er oversendt til Legemiddelverket, har Legemiddelverket kun oppsummert resultatene som oppgis og ikke gjort en inngående validering eller vurdering av analysen. Abstraktet oppgir at ble gjennomført en matching-adjusted indirekte sammenligning (MAIC) med fokus på MFS som utfallsmål. MAIC'en ble gjennomført separat for å sammenligne MFS mellom darolutamid vs. apalutamid, og darolutamid vs. enzalutamid til behandling av nmCRPC. Pasientene i darolutamid- og placebo-armen i ARAMIS-studien ble vektet slik at gjennomsnittlig pasientkarakteristika ved baseline var lik mellom de respektive aktive- og placebo-armene. Etter å ha anvendt de ulike inklusjons- og eksklusjonskriteriene fra de tre relevante studiene (ARAMIS – darolutamid, SPARTAN – apalutamid, PROSPER – enzalutamid) gjenstod det 943 pasienter i darolutamid-armen og 553 pasienter i placebo-armen som ble inkludert i den indirekte sammenligningen. Det ble gjennomført ulike sensitivitetsanalyser med hensyn til ulike kovariater (e.g. alder, ECOG-status). Resultatene viser at det ikke er observert statistisk signifikante forskjeller med hensyn til MFS mellom behandlingsarmene verken før eller etter matching. Figurene under viser resultatene av de ulike analysene, uten at Legemiddelverket går nærmere inn på de ulike sensitivitetsanalysene eller gjør inngående vurderinger av resultatene.



Figur 9: HR for metastasefri overlevelse(MFS) for darolutamid vs. apalutamid (darolutamid representeres ved verdien 1,0).

³ Shan Jiang, Emi Terasawa, Viviana Garcia-Horton, Rajeev Ayyagari, Reg Waldeck, Neal Shore; Darolutamide versus apalutamide and enzalutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): Matching-adjusted indirect comparisons. Presentert ved Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) 2020.



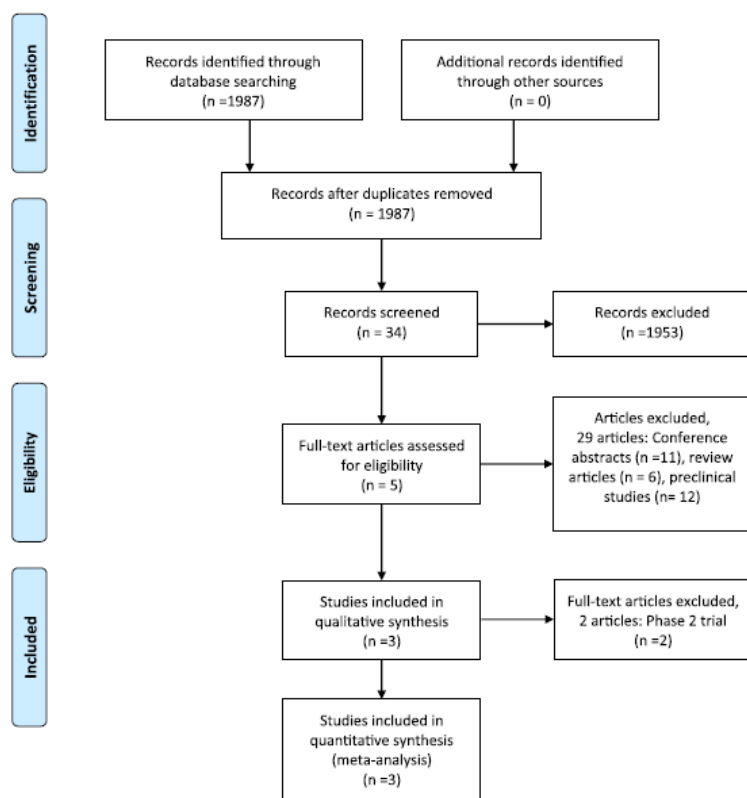
Figur 10: HR for metastasefri overlevelse (MFS) for darolutamid vs. enzalutamid (darolutamid representeres ved verdien 1,0).

4 PUBLISERTE INDIREKTE SAMMENLIGNINGER

Som nevnt innledningsvis i Kap. 1 er ingen av de tre legemidlene apalutamid, darolutamid og enzalutamid, som har MT for nmCRPC, direkte sammenlignet med hverandre i kliniske studier. Det foreligger derimot flere publiserte metaanalyser med indirekte sammenligninger med hensyn til effekt og sikkerhet mellom de tre overnevnte behandlingene. Legemiddelverket har identifisert to studier, som begge er publisert i fullengde, engelskspråklige og peer-reviewed ved tidspunktet for oppstart av metodevurderingen som inkluderer alle tre legemidlene, og som har både MFS og OS som effektmål i analysen. Legemiddelverket vil derfor benytte to av disse publiserte analysene til å gjøre betraktninger knyttet til sammenlignbarhet mellom apalutamid, darolutamid og enzalutamid. I avsnittene under presenteres kort to av disse publikasjonene med tilhørende resultater, samt Legemiddelverkets betraktninger rundt disse.

Kumar et al. 2020: *Comparative efficacy of apalutamide, darolutamide and enzalutamide for treatment of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis (23)*

Som grunnlag i den overnevnte metaanalysen gjennomførte forfatterne et systematiske litteratursøk ved bruk av PubMed, MEDLINE og SCOPUS ble gjennomført i tidsrommet august 2019 til januar 2020. Søkeord inkluderte: kastrasjonsresistent prostatakraft, androgen deprivasjonsterapi, androgenreseptor, enzalutamid, apalutamid, og darolutamid. Totalt ble 1 987 artikler identifisert som passet søkekriteriene. Etter sortering for duplikater, abstrakter og gjennomgang av fulltekster ble tre studier indentifisert som relevante for inklusjon i en NMA (Figur 11). En Baysiansk nettverk-metaanalyse ble benyttet i en indirekte sammenligning av utvalgte endepunkter. Totalt inngikk data fra 4 117 pasienter som var inkludert i de tre kliniske studiene oppsummer i (Tabell 11). I alle tre studiene var randomiseringen 2:1 for intervensjon versus placebo.



Figur 11: PRISMA flyttdiagram av identifiserte og utvalgte artikler/studier (23).

Tabell 11: Oversikt over pasientkarakteristika ved baseline for pasienter i de tre studiene som inngår i den indirekte sammenligningen (NMA) (23)

	Studie	Pasient-karakteristika	Intervensjonsarm	Kontrollarm	Median alder	Median PSA doblingstid	Median PSA (ng/ml)	Lymfeknute status
Fiazzi et al.	ARAMIS	Høy-risiko nmCRPC	Darolutamid+ADT	Placebo+ADT	74	4,4	N/A	N0 (83 %) N1 (17 %)
Hussain et al.	PROSPER	Høy-risiko nmCRPC	Enzalutamid+ADT	Placebo+ADT	74	3,8	11,1	N/A
Smith et al.	SPARTAN	Høy-risiko nmCRPC	Apalutamid+ADT	Placebo+ADT	74	4,4	N/A	N0 (83,5 %) N1 (16,5 %)

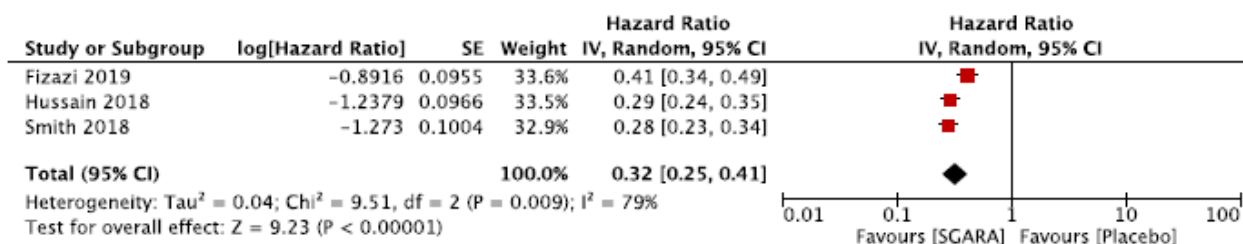
Resultater fra Kumar et al. (23)

Metastasefri overlevelse (MFS)

I alle tre studiene var metastasefri overlevelse rapportert som primærendepunktet. Gjennom indirekte sammenligning var MFS i favør apalutamid (HR: 0,73, CI: 0,55-0,97) og enzalutamid (HR: 0,71, CI: 0,54-0,93)

sammenlignet med darolutamid. Det ble ikke observert statistisk signifikant forskjell i den indirekte sammenligningen mellom enzalutamid og apalutamid (HR: 1,03, CI: 0,78-1,73) (23).

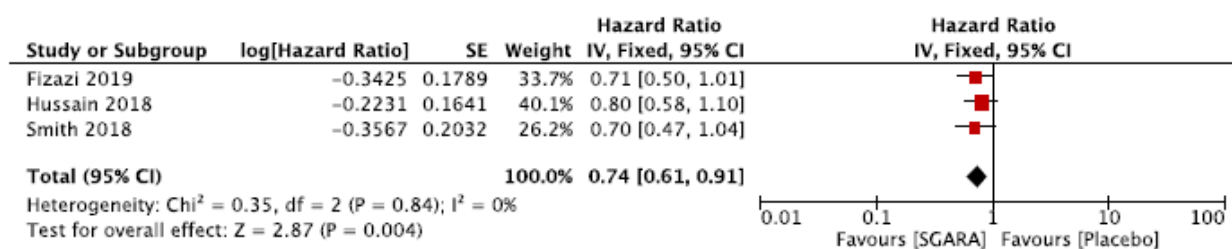
Tabell 12: Metastasefri overlevelse (MFS) for darolutamid (Fizazi) (21), enzalutamid (Hussain) (24) og apalutamid (Smith) (25), sammenlignet med placebo (23)



Totaloverlevelse (OS)

Ved gjennomføringen av denne NMAen hadde ingen av studiene rapportert at intervensjonsarmene hadde nådd median OS. Med studiedataene som forelå ved tidspunktet for analysen er det ikke vist noen signifikant forskjell i OS-data for apalutamid (HR: 0,70, CI: 0,47-1,04) og enzalutamid (HR: 0,80, CI: 0,58-1,09) versus placebo. Darolutamid har marginalt signifikant og bedre OS-data sammenlignet mot placebo (HR: 0,71, CI: 0,50-0,99). Den indirekte sammenligningen viste ingen forskjell med hensyn til totaloverlevelse mellom pasientene som mottok henholdsvis apalutamid, darolutamid og enzalutamid i kombinasjon med ADT (23).

Tabell 13: Totaloverlevelse (OS) for darolutamid (Fizazi) (21), enzalutamid (Hussain) (24) og apalutamid (Smith) (25), sammenlignet med placebo (23)



Bivirkningsprofil

Forfatterne brukte antallet uønskede hendelser i hver behandlingsarm i de inkluderte studiene til å regne ut odds ratio (OR) og effektstørrelsen i den indirekte sammenligningen av bivirkninger. I sammenligningen ble det ikke funnet signifikante forskjeller mellom de tre legemidlene for verken den totale bivirkningsprofilen eller andelen alvorlige bivirkninger (grad ≥ 3) (23). En ren numerisk sammenligning av bivirkningsprofilene til de tre behandlingsalternativene er presentert i Tabell 15.

Tabell 14: Oppsummering av endepunkter i de kliniske studiene som inngår i den indirekte sammenligningen til Kumar et al. (23)

	PROSPER				SPARTAN				ARAMIS			
	n = 1 401				n = 1 207				n = 1 509			
	Enz=933	Pbo=468	HR (KI)	P-verdi	Apa=806	Pbo=401	HR (KI)	P-verdi	Dar=955	Pbo=554	HR (KI)	P-verdi
Metastasefri overlevelse (MFS) i mnd	36,3	14,7	0,29 (0,24-0,35)	<0,001	40,5	16,2	0,28 (0,23-0,35)	<0,001	40,4	18,4	0,41 (0,34-0,50)	<0,001
Progresjonsfri overlevelse (PSA) (i mnd)	37,2	3,9	0,07 (0,05-0,08)	<0,001	NR	3,7	0,06 (0,05-0,08)	NR	33,2	7,3	0,13 (0,11-0,16)	<0,001
Totaloverlevelse (OS) i mnd	NR	NR	0,80 (0,58-1,09)	-	NR	39,0	0,70 (0,47-1,04)	0,007	NR	NR	0,71 (0,5-0,99)	0,0454
Bivirkning (AE) (n)	808 ¹	360 ²	-	-	775 ³	371 ⁴	-	-	794 ⁵	426 ⁶	-	-
Bivirkning (AE) (n) ≥ grad 3	292 ¹	109 ²	-	-	362 ³	136 ⁴	-	-	236 ⁵	108 ⁶	-	-

NR=Not reported (ikke rapportert)/median ikke nådd, HR=Hasard ratio, KI=Konfidensintervall, Enz=enzalutamid, Pbo=Placebo, Apa=apalutamid. ¹Sikkerhetspopulasjon (n=930),

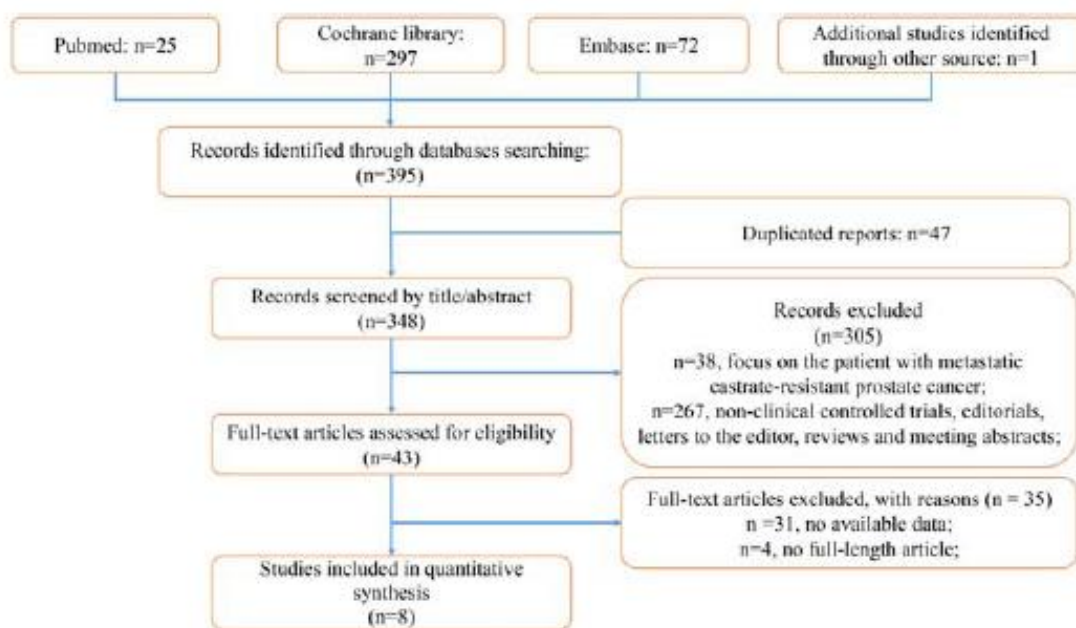
²Sikkerhetspopulasjon (n=465), ³Sikkerhetspopulasjon (n=803), ⁴Sikkerhetspopulasjon (n=398), ⁵Sikkerhetspopulasjon (n=954), ⁶Sikkerhetspopulasjon (n=554).

Tabell 15: Oppsummering av bivirkninger fra PROSPER-, SPARTAN- og ARAMIS-studiene (23).

	PROSPER		SPARTAN		ARAMIS	
	Enzalutamide (n=930)	Placebo (n=465)	Apalutamide (n=803)	Placebo (n=398)	Darolutamide (n=954)	Placebo (n=554)
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
Any adverse event	87 (808)	77 (360)	96 (775)	93 (371)	83 (794)	77 (426)
Grade 3 or 4	31 (292)	23 (109)	45 (362)	34 (136)	25 (236)	19 (108)
Serious adverse events	24 (226)	18 (85)	25 (199)	23 (92)	4 (37)	12 (70)
Events with death	3 (32)	1 (3)	1 (10)	0.3 (1)	--	--
Anemia	--	--	--	--	6 (53)	4 (25)
Arthralgia	8 (78)	7 (32)	16 (128)	7 (30)	8 (77)	9 (51)
Asthenia	9 (82)	6 (28)	--	--	16 (151)	11 (63)
Back pain	8 (73)	7 (33)	--	--	9 (84)	9 (50)
Cardiovascular events	5 (48)	3 (13)	--	--	3 (31)	2 (14)
Cerebral ischemia	--	--	--	--	1 (13)	1 (8)
Constipation	9 (85)	7 (32)	--	--	6 (60)	6 (34)
Convulsion	<1 (3)	0	<1 (2)	0	0.2 (2)	0.2 (1)
Decreased appetite	10 (89)	4 (18)	--	--	--	--
Diarrhea	10 (91)	10 (45)	20 (163)	15 (60)	7 (66)	6 (31)
Dizziness	10 (91)	4 (20)	9 (75)	6 (25)	4 (43)	4 (22)
Fall	11 (106)	4 (19)	16 (125)	9 (36)	4 (40)	5 (26)
Fatigue	33 (303)	14 (64)	30 (244)	21 (84)	12 (115)	9 (48)
Fracture	NA	NA	12 (94)	6 (26)	4 (40)	4 (20)
Headache	9 (85)	5 (21)	--	--	--	--
Heart failure	--	--	--	--	2 (18)	1 (5)
Hematuria	7 (62)	8 (36)	--	--	--	--
Hepatic impairment	1 (11)	2 (9)	--	--	--	--
Hot flush	13 (121)	8 (36)	--	--	5 (50)	4 (23)
Hypertension	12 (114)	5 (25)	25 (199)	20 (79)	6 (63)	5 (29)
Hypothyroidism	NA	NA	8 (65)	2 (8)	0.2 (2)	0 (0)
Mental impairment	5 (48)	2 (9)	5 (41)	3 (12)	0.9 (9)	2 (9)
Nausea	11 (106)	9 (40)	18 (145)	5 (22)	5 (48)	6 (32)
Neutropenia	1 (9)	1 (1)	--	--	--	--
Pain in an extremity	--	--	--	--	6 (55)	3 (18)
Rash	--	--	24 (191)	5 (22)	3 (28)	1 (5)
Urinary retention	2 (20)	6 (28)	--	--	3 (33)	2 (11)
Urinary tract infection	4 (38)	6 (30)	--	--	5 (47)	5 (28)
Weight loss	6 (55)	2 (7)	16 (129)	6 (25)	4 (34)	2 (12)

Liu et al. 2020: *Systemic Management for Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A systematic review and network meta-analysis* (26)

Som grunnlag i den overnevnte metaanalysen gjennomførte forfatterne et systematiske litteratursøk etter relevante randomiserte kliniske studier ved bruk av PubMed og Cochrane ble gjennomført frem til desember 2018. Søkeord inkluderte: kastrasjonsresistent prostatakreft, CRPC, HRPc, hormonresistent prostatakreft, ikke-metastatisk, og metastasefri. Totalt ble 395 randomiserte kliniske studier identifisert som passet søkekriteriene. Etter sortering for duplikater, abstrakter og gjennomgang av fulltekster ble 8 studier indentifisert som relevante for inklusjon i en NMA (Figur 12). Intervensjonene som ble inkludert i den indirekte sammenligningen inkluderte apalutamid, atrasentan, bicalutamid, darolutamid, denosumab, dutasterid, enzalutamid, zibotentan, samt placebo. 6 av studiene hadde placebo som komparator og 2 benyttet bicalutamid. Alle pasientene i studiene mottok androgen deprivasjonsterapi i kombinasjon med enten intervensjonslegemidlet eller placebo. NMAen ble brukt til å sammenligne flere legemidler simultant for utfall knyttet til nmCRPC. Direkte evidenstall fra studier og indirekte evidenstall på tvers av studier ble brukt for å estimere effekt. For utfall knyttet til de ulike overlevelsesutfallene (MFS og OS) ble en Baysiansk nettverk metaanalyse benyttet i en indirekte sammenligning.



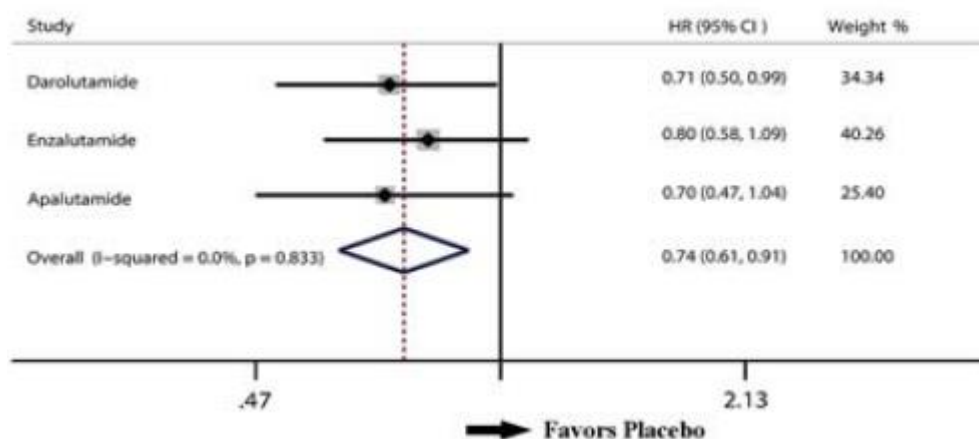
Figur 12: Flytdiagram av identifiserte og utvalgte artikler/studier (26)

Resultater fra Liu et al. 2020 (26)

Metastasefri overlevelse (MFS) og totaloverlevelse (OS)

Metastasefri overlevelse ble signifikant forlenget hos pasienter som mottok apalutamid (HR: 0,28, CI: 0,23-0,35), enzalutamid (HR: 0,29, CI: 0,24-0,35) og darolutamid (HR: 0,42, CI: 0,35-0,59) sammenlignet med placebo. Til tross for at disse demonstrerte en signifikant fordel med hensyn til MFS, var ikke dette overførbart til OS. Direkte sammenligning viste derimot signifikant fordel med hensyn til OS for alle de tre

andregenerasjons antiandrogene (apalutamid, enzalutamid og darolutamid) sammenlignet mot placebo (HR: 0,74, CI: 0,61-0,91), og disse tre hadde sammenlignbar effekt på OS (26).



Figur 13: Meta-analyse for totaloverlevelse (OS) mellom apalutamid, enzalutamid og darolutamid, og placebo (26)

Bivirkningsprofil

Sammenlignet mot placebo var ingen av legemidlene i analysen assosiert med signifikant høyere sannsynlighet for alvorlige bivirkninger (grad ≥ 3). Det er derimot sannsynlig at det er en høyere risiko for frakturer for pasienter behandlet med apalutamid, sammenlignet mot placebo og darolutamid. Denne sannsynligheten var numerisk høyere, men ikke statistisk signifikant (26).

Legemiddelverkets betraktning av relevante publiserte indirekte sammenligninger

De publiserte metaanalysene til Kumar et al. og Liu et al. har vært gjennomført med gode litteratursøk og har gjennomgått peer-review. I begge analysene ble PICO definert på forhånd. Analysene i artikkelen til Kumar et al. (23) vurderte kun de tre andregenerasjons antiandrogene som er relevante for denne metodevurderingen (darolutamid, apalutamid og enzalutamid), mens i analysene i artikkelen til Liu et al. (26) ble samtlige legemidler med godkjent indikasjon for nmCRPC vurdert. I henhold til nasjonalt handlingsprogram for prostatakreft og relevansen for denne metodevurderingen har Legemiddelverket fokusert på sammenligningene mellom de tre legemidlene apalutamid, enzalutamid og darolutamid i artikkelen til Liu et al. De indirekte sammenligningene har i begge artiklene benyttet data fra publikasjonene fra de pivotale kliniske studiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsene, henholdsvis ARAMIS, PROSPER og SPARTAN. Alle de inkluderte studiene var multisenter- og fase III studier. Behandlingsbytte fra placebo-arm til intervensjonsarm var tillatt i alle tre studiene. Som ved alle indirekte sammenligninger vil det kunne forekomme svakheter i forhold til heterogenitet mellom studier, uten at noe tilsier at det foreligger systematiske skjevheter med hensyn til disse.

Legemiddelverket mener de publiserte indirekte analysene presenterer resultater som understreker tilbakemeldinger fra kliniske eksperter og antagelser knyttet til overførbarhet av samtlige betraktninger mellom apalutamid og darolutamid. Resultatene viser overveiende det samme, at det ikke foreligger noen statistisk signifikant forskjell i MFS mellom de tre legemidlene. I tilfellet for OS er det heller ingen statistisk

signifikant forskjell mellom behandlingene, som gir fordel for noen av behandlingene sammenlignet med placebo. Darolutamid viser en noe mer fordelaktig bivirkningsprofil sammenlignet med de to andre legemidlene, men heller ikke her er det presentert statistisk signifikante forskjeller. Ifølge kliniker Legemiddelverket har konferert kan årsakene til ulik frekvens i bivirkninger presentert i Tabell 15 kan være intervallene mellom rapportering, og at dersom denne betraktningen legges til grunn vil det være stor grad av sammenlignbarhet mellom de tre legemidlene.

5 LEGEMIDDELKOSTNADER (ØKONOMISK ANALYSE)

Bayer har levert inn en kostnad per QALY-analyse (CUA) i forbindelse med metodevurderingen av darolutamid. Ettersom Legemiddelverket mener det er sannsynliggjort at det er tilstrekkelig likeverdighet med hensyn til relevante utfallsmål for voksne menn med nmCRPC, og apalutamid tidligere er vurdert som kostnadseffektiv behandling (med LIS AUP), har den innleverte CUA mot placebo begrenset verdi. Basert på overnevnte vurderinger oppsummerer Legemiddelverket i denne metodevurderingen de direkte legemiddelkostnadene forbundet med behandling med darolutamid opp mot relevante behandlingsalternativer. Selv om darolutamid i Kap. 3 er blitt satt i kontekst med både apalutamid og enzalutamid med hensyn til effekt, er det kun apalutamid som er innført i Norge. Legemiddelverket vil derfor kun fokusere på sammenligning av dosering og behandlingsvarighet, samt en kort oppsummering av legemiddelpris med maks AUP ekskl. mva mot apalutamid.

5.1 KOSTNADSBESKRIVELSE

Darolutamid blir gitt peroralt med en dose på 600 mg (2*300 mg tabletter) to ganger daglig, som tilsvarer en total daglig dose på 1 200 mg. En pakning av darolutamid inneholder 112 tabletter á 300 mg, tilsvarende 28 dagers behandling, gitt full etterlevelse. Maksimal AUP ekskl. mva. for en pakning er NOK 37 309. Det er ikke anbefalt behandlingsavbrudd eller pauser mellom sykluser, men en kontinuerlig bruk fram til oppdagelse av metastaser. Antall pakninger en pasient vil ha behov for i løpet av ett år er da 13,045 i henhold til normal dosering i preparatomtalen. Pasienter som mottar darolutamid gis samtidig behandling med ADT.

Apalutamid blir gitt peroralt med en enkelt daglig dose på 240 mg (4*60 mg tabletter). En pakning av apalutamid inneholder 112 tabletter á 60 mg, tilsvarende 28 dagers behandling, gitt full etterlevelse. Maksimal AUP ekskl. mva. for en pakning er NOK 29 843. Det foreligger LIS-pris for apalutamid. Det er ikke anbefalt behandlingsavbrudd eller pauser mellom sykluser, men en kontinuerlig bruk fram til oppdagelse av metastaser. Antall pakninger en pasient vil ha behov for i løpet av ett år er da 13,045 i henhold til normal dosering i preparatomtalen. Pasienter som mottar apalutamid gis, på lik linje som med darolutamid, samtidig behandling med ADT.

Når det gjelder behandlingsvarighet og dosering er det verdt å merke seg at darolutamid administreres peroralt gjennom to daglige doseringer, i motsetning til apalutamid som kun gis som en enkelt daglig dose. Det vil derfor kunne være lettere for pasientene som mottar behandling for nmCRPC å etterleve behandling med apalutamid versus darolutamid. Dette kan være viktig for å sikre kontinuerlig behandling og hindre utilsiktede behandlingsavbrudd.

5.1.1 Direkte legemiddelkostnader

Oppsummering av legemiddelkostnadene viser at apalutamid er det rimeligste behandlingsalternativet når kostnadene er basert på maksimal AUP ekskl. mva. Dette følger av legemiddelkostnadene gjengitt i

delkapittelet ovenfor. Legemiddelverket har ikke inkludert kostnaden for ADT-behandling, da denne gis i kombinasjon med begge behandlingsalternativene og utgjør derfor ingen forskjell i kostnader mellom disse. Det er viktig å påpeke at det er maksimalprisen på legemidlene som er gjengitt ovenfor, og dette representerer derfor ikke de reelle legemiddelkostnadene som lå til grunn ved beslutning om innføring ettersom det er tilbudt en rabattert pris.

Gitt sammenlignbar effekt mellom darolutamid og apalutamid kan ikke kostnadene ved behandling med darolutamid være høyere enn kostnadene ved behandling med apalutamid for at darolutamid skal kunne anses som kostnadseffektiv behandling sammenlignet med apalutamid. For apalutamid er det forhandlet frem en konfidensiell prisavtale med rabattert pris (LIS AUP). Når legemiddelkostnadene skal sammenlignes, representerer LIS AUP den faktiske prisen på legemidlene, og det er derfor legemiddelkostnader basert på LIS AUP som er relevant å sammenligne. Per i dag foreligger det ikke en LIS AUP for darolutamid. En rabattert pris for darolutamid vil kunne foreligge gjennom forhandlinger mellom Bayer og Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler (LIS). På bakgrunn av prisforhandlingene vil LIS utarbeide et separat prisnotat som sammenligner legemiddelkostnadene for darolutamid og apalutamid med rabatterte priser. En oppsummering av budsjettkonsekvenser ved bruk av darolutamid til behandling av pasienter med kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft vil også fremkomme i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp.

6 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Legemiddelverket har oppsummert og gjort vurderinger knyttet til effekt og sikkerhet, samt legemiddelkostnadene, ved bruk av darolutamid i henhold bestilling ID2019_105: darolutamid (Nubeqa) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakrefte (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom, og godkjent preparatomtale.

Basert på beslutningen om offentlig finansiering av behandling med apalutamid for samme indikasjon (nmCRPC), etablerte antagelser om klinisk likeverdighet og publiserte metaanalyser, har Legemiddelverket gjennomført en forenklet metodevurdering av darolutamid. Metodevurderingen fokuserer på resultater fra den pivotale kliniske studien for darolutamid, oppsummering av publiserte metaanalyser og sammenligning av de direkte legemiddelkostnadene for darolutamid og apalutamid.

Innsendt dokumentasjon baserer seg på den pivotale ARAMIS-studien. ARAMIS-studien er en fase III, dobbeltblindet, placebokontrollert studie hvor effekt og sikkerhet av darolutamid ble vurdert hos voksne menn med høyrisiko, ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakrefte. Sammenligningsgrunnlaget var darolutamid+ADT versus placebo+ADT. Resultatene fra den kliniske studien for darolutamid viste en fordelaktig effekt av darolutamid+ADT på MFS, og denne var konsistent for alle subgrupper. Median metastasefri overlevelse (MFS) var 40,4 mnd i darolutamid-armen, sammenlignet med 18,4 mnd i placebo-armen. OS-data ved primæranalysen er umodne, men signifikante basert på den predefinerte alfagrensen (HR på 0,685, KI: 0,53–0,88). Median OS ble ikke nådd.

Legemiddelverket mener de publiserte indirekte analysene presenterer resultater som understreker tilbakemeldinger fra kliniske eksperter og antagelser knyttet til sammenlignbarhet mellom apalutamid og darolutamid. Resultatene viser overveiende det samme, at det ikke foreligger noen statistisk signifikant forskjell mellom de tre legemidlene. Darolutamid viser en noe mer fordelaktig bivirkningsprofil sammenlignet med de to andre legemidlene, men heller ikke her er det presentert statistisk signifikante forskjeller. Det er videre verdt å merke seg at darolutamid administreres peroralt gjennom to daglige doseringer, i motsetning til apalutamid som kun gis som en enkelt daglig dose. Det vil derfor kunne være lettere for pasientene som mottar behandling for nmCRPC å etterleve behandling med apalutamid versus darolutamid. Dette kan være viktig for å sikre kontinuerlig behandling og hindre utilsiktede behandlingsavbrudd. Det vil være opp til klinisk relevant faggruppe å vurdere relevansen av overnevnte betraktninger, og om dette er noe som eventuelt må tas hensyn til ved anbefalinger for denne pasientgruppen.

Legemiddelverket har oppsummert direkte legemiddelkostnader ved bruk av darolutamid og apalutamid. Det avgjørende for vurderingen av kostnadseffektiviteten til darolutamid vil være om kostnadene ved denne behandlingen er lik eller lavere enn behandling med apalutamid, da det ikke er dokumenterte fordeler ved darolutamid som tilsier at legemiddelet kan ha en høyere pris enn komparatoren. For apalutamid er det forhandlet frem en konfidensiell prisavtale med rabattert pris (LIS AUP) som ligger til grunn for innføring i spesialisthelsetjenesten. En oppsummering av direkte legemiddelkostnader og

budsjettkonsekvenser ved bruk av darolutamid til behandling av pasienter med kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom, vil fremkomme i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp.

Statens legemiddelverk, 25-02-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Ida Kommandantvold
saksutreder

REFERANSER

1. Nye Metoder. Beslutningsforum for Nye Metoder 31.08.2020. 2020.
2. Nye Metoder. Beslutningsforum for Nye metoder 21.10.2019. 2019.
3. Kreftregisteret. Årsrapport for prostatakraft 2019. 2020.
4. Kreftregisteret. Årsrapport 2019 - Resultater og forbedringstiltak fra nasjonalt kvalitetsregister for prostatakraft. 2020.
5. Kreftregisteret. Kreft i Norge 2018. 2019.
6. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, Lopez-Beltran A, Berney DM. Staging of prostate cancer. *Histopathology*. 2012;60(1):87-117.
7. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft. 2020;11/2020.
8. Agency NM. Enzalutamid (Xtandi) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft - Hurtig metodevurdering. 2019.
9. Statens Legemiddelverk. Apalutamid (Erleada) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft - Hurtig metodevurdering. 2020.
10. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Nubeqa (darolutamid).
11. European Association of Urology. Guidelines on prostate cancer. 2020.
12. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft. 2015;7/2015.
13. 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.
14. Henriette Veiby Holm AAD, Olbjørn Harald Klepp, Sophie D. Fosså. Moderne behandling av prostatakraft med fjernmetastaser. *Tidsskrift for den Norske Legeforening*. 2017(137):803-5.
15. Sykehusinnkjøp HF. LIS ANBEFALINGER FOR ONKOLOGISKE OG KOLONISTIMULERENDE LEGEMIDLER 01.04.2020-31.03.2021. 2020.
16. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Zoladex (goserelin).
17. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Eligard (lauprorelin).
18. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Firmagon (dagarelix).
19. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Erleada (apalutamid).
20. Agency EM. Nubeqa (darolutamide): CHMP assessment report (EMA /H/C/004790/0000).
21. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. 2019;380(13):1235-46.
22. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. 2020;383(11):1040-9.
23. Kumar J, Jazayeri SB, Gautam S, Norez D, Alam MU, Tanneru K, et al. Comparative efficacy of apalutamid darolutamid and enzalutamid for treatment of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2020;38(11):826-34.

24. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. 2018;378(26):2465-74.
25. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. 2018;378(15):1408-18.
26. Liu Z, Zhang T, Ma Z, Zheng S, Chen J, Wu Z, et al. Systemic Management for Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. American journal of clinical oncology. 2020;43(4):288-97.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Dear NoMA,

Thank you for the detailed assessment of NUBEQA. In general, Bayer has no objections to NoMA's conclusion that there are no major differences in efficacy parameters between NUBEQA and Erleada/Xtandi. NUBEQA+ADT is however the only ARI that has an adverse event (AE) profile comparable to ADT alone.

NoMA focused on the indirect comparisons by Kumar et al (2020) and Liu et al (2020) which are Network Meta-analyses (NMA). An NMA is subject to limitations (for example heterogeneity between trials) affecting the reliability of the results. In order to overcome differences (definitions of outcomes, baseline characteristics and/or trial differences when it comes to inclusion of patients) between trials, a MAIC is more appropriate in the absence of direct comparisons. The MAIC conducted by Jian et al (2020) includes the same studies (ARAMIS, PROSPER, SPARTAN) as in the NMAs.

According to Bayer the MAIC can be included in the assessment even though it is not available as a full-text article as both an outlined method and results are published¹. Bayer has submitted these results to NoMA in poster format during December 2020. A full-text article is expected to be published during the next two months.

- The ARAMIS, PROSPER and SPARTAN trials differ in the inclusion of patients with a history of seizure. Further differences were also baseline characteristics such as shorter time from initial diagnosis and censoring of patients with metastasis at baseline. These differences could be adjusted in a MAIC providing an unbiased comparison (Jiang et al 2020).
- As said, we agree that there is no difference in effect between ARI's for nmCRPC. All indirect comparisons show that there are no significant differences in effect when analysing the confidence interval and p-values. However, when conducting an indirect comparison where trial differences are adjusted for, it is shown that NUBEQA has numeric advantages over Erleada (and Xtandi) on AEs leading to both treatment discontinuation and death. NUBEQA had a statistically significant lower risk of falls, fracture, and rash compared to Erleada, and a lower risk of falls, dizziness, mental impairment, fatigue (all grades) and severe fatigue compared to Xtandi. This is reflecting NUBEQA's negligible blood-brain barrier penetration that may reduce central nervous system (CNS) side effects.
- Further it is also shown in the maintained QoL for patients treated with NUBEQA. Time to deterioration of FACT-P PCS is delayed for NUBEQA+ADT vs ADT (HR: 0.80 (95% CI 0.70–0.91)) (Fizazi et al 2019).

The HTA-report indicates that there is an advantage for Erleada over NUBEQA being that it is taken once daily instead of twice daily. We understand that the twice daily dosing is less of a problem due to the fact that patients do not have to be fasting, instead the tablets are to be taken together with food, preferably at breakfast and dinner where there normally is a daily routine anyway. In case of a missed dose, the patient does not have to make up for this but instead takes the next dose as usual, this has no negative effect on efficacy outcomes. Discrete-choice experiment (DCE) have evaluated that treatment attributes such as low AE events as for example fatigue are more important than the administration method (Srinivas et al 2020, Uemera et al 2016²).

One true advantage with Nubeqa in relation to the other ARIs that needs to be highlighted is NUBEQA's weak potential as an inducer of the CYP proteins, in particular CYP3A4 and CYP2C9. Strong inducers of CYP proteins result in lower levels and lack of effect of substances metabolised via these proteins. This is a true problem in the ageing population with several concomitant medications. This advantage of NUBEQA is attributed to its flexible and polar structure, which is also the reason for its favourable AE profile. To conclude, NUBEQA has less drug to drug interactions than Erleada and Xtandi and an adverse event profile similar to ADT alone.

¹ Jiang, S. et al (2020) **Safety outcomes of darolutamide vs. apalutamide and enzalutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): Matching-adjusted indirect comparisons**. Presented at ASCO 2020, May 29–31, Chicago, IL & Jiang, S. et al (2020) **Darolutamide versus apalutamide and enzalutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): Matching-adjusted indirect comparisons**. Presented at Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) 2020 Annual Meeting, April 21–24, Houston, T

² Srinivas et al (2020) Patient and caregiver benefit-risk preferences for nmCRPC. *Cancer Medicine*. 2020;9:6586–6596. & Uemera et al (2016) Patient preferences for treatment of CRPCr in Japan: a discrete-choice experiment. *BMC Urology* (2016) 16:63