

Nye metoder: Innspill til metoder, oppdrag og beslutninger

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til metoder i Nye metoder uansett hvor de befinner seg i prosessen. Skjemaet skal for eksempel brukes hvis du har innspill til en metode i en anmodning eller et forslag som skal behandles i Bestillerforum for nye metoder. Det skal også brukes for innspill til oppdrag som er gitt av Bestillerforum, og for innspill til beslutninger som er tatt.

Det er generelt ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, gjerne før metoden behandles i Bestillerforum.

Utfylt skjema sendes til Sekretariatet for Nye metoder; nyemetoder@helse-sorost.no. Merk e-posten med "innspill" og ID-nummer.

Merk: Punkt 1-3 og 11 skal fylles ut av alle. Øvrige punkter fylles ut avhengig av hva innspillet gjelder.

Jeg er klar over at skjemaet kan bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒
Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
ID-nummer*:	ID2025_039
Metodens navn:	Darolutamid (Nubeqa)

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2024_XXX.

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Paya Diana Hemati Arton Baftiu
Eventuell organisasjonstilhørighet/arbeidsplass/firma	J&J Innovative Medicine
Kontaktinformasjon - e-post og telefon	phemati@its.jnj.com , 40702026 abaftiu1@its.jnj.com , 41398204

3. Innspill til metode, oppdrag, eller beslutning (besvares av alle) <i>Skriv kort og oppsummer gjerne hovedpoenget.</i>
Anmodning om grundig gjennomgang av evidensen for darolutamids effekt på overlevelse før det eventuelt innføres ved mHSPC. I Bestillerforum 16.06.2025 ble det lagt frem en tidlig faglig vurdering hvor Nubeqa (darolutamid) ble vurdert som sammenlignbart med apalutamid til behandling av voksne menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC), i kombinasjon med Androgen deprivasjonsbehandling.

Vi anmoder om at det tas en grundig gjennomgang av den aktuelle evidensen for darolutamids effekt på overlevelse før det eventuelt innføres ved mHSPC. Til tross for rapporterte resultater, viser dataene at hazard ratio for OS er på 0,78, hvor konfidensintervallet ([0,577–1,045]) krysser 1, og resultatene ikke var statistisk signifikante. Det er like viktig å merke seg at ved vurderingen av darolutamids effekt ved indikasjonsutvidelsen gjort av EMA, var flere av CHMP medlemmer ikke enige i at den kliniske nytte- og risikoevalueringen for darolutamid var tilstrekkelig balansert eller overbevisende.

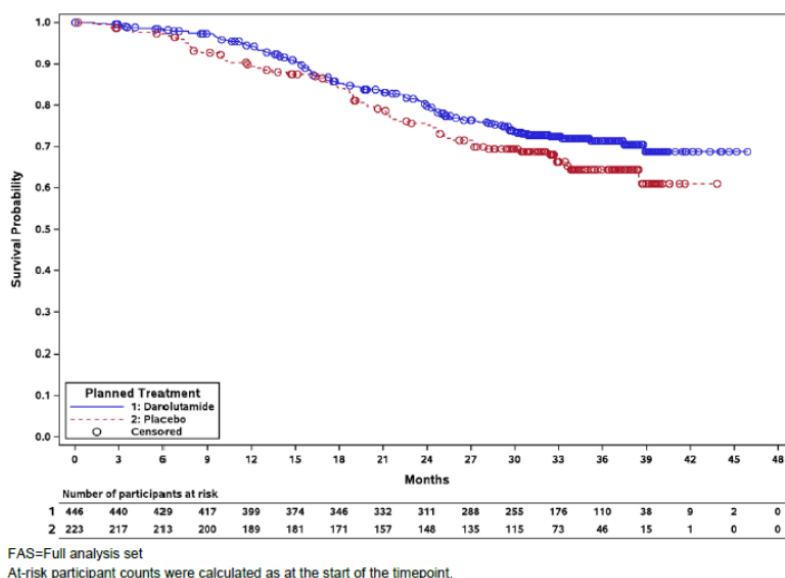
Gitt at OS ikke oppnådde statistisk signifikans, og at det allerede finnes tre andre legemidler i anbud (abirateron, apalutamid og enzalutamid) med dokumentert, primær endepunkts-styrket OS-gevinst, mener vi at det bør innhentes ytterligere informasjon og data før darolutamid vurderes som behandlingsalternativ for pasienter med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC). Dette er nødvendig for å sikre at beslutningen bygger på en solid og helhetlig evidensbase, med tanke på pasientsikkerhet og optimal klinisk nytte.

I dokumentasjonen for darolutamid presenteres overlevelseshazard ratio (OS) fra ARANOTE-studien, hvor en hazard ratio (HR) på 0,776 indikerer en 22% reduksjon av risiko for død sammenlignet med ADT alene. Konfidensintervallet for HR er 0,577–1,045 og er den ikke statistisk signifikant. Dataene fra ARANOTE-Studien er rapportert med en cut-off på 42 måneder, satt 10. januar 2025, da forhåndsdefinerte antallet events (180 dødsfall) var oppnådd (1). Disse resultatene er ikke publisert i en vitenskapelig artikkel, men er implementert i SPC-dokumentasjonen. I samme dokument står det at p-verdien for OS ikke nådde den forhåndsdefinerte terskelen for statistisk signifikans på tidspunktet for den endelige OS-analysen (2).

Det bør påpekes at i protokollen for ARANOTE er det angitt at sekundære effektmål (secondary efficacy endpoints) skulle testes for statistisk signifikans ved hjelp av en hierarkisk gatekeeping-tilnærming. Kun hvis det primære endepunktet var statistisk signifikant (med tosidig $\alpha=0,05$), skulle de sekundære endepunktene vurderes i den angitte rekkefølgen: totaloverlevelse (OS), tid til initiering av påfølgende systemisk antikreftbehandling, tid til kastrasjonsresistent prostatakreft (CRPC), tid til PSA-progresjon, andel av pasienter med PSA <0,2 ng/mL, samt tid til smerteprogresjon (3). Spørsmålet er hvorfor det i SPC og i dokumentasjonen som er sendt og vurdert av EMA, er angitt en ensidig p-verdi, spesielt i lys av at det primære endepunktet (i tabell 4 i EPAR for darolutamid) var signifikant. Dette reiser metodologiske spørsmål om rapporteringspraksis og tolkningsramme.

Til sammenlikning viser oppfølgingen på 44 måneder av apalutamid i TITAN-studien en HR på 0,65 med 95 % CI [0,53–0,79] og en p-verdi under 0,0001 (4). ARCHES-studien (enzalutamid) rapporterer også OS-resultater etter 44,6 måneder med HR=0,66; 95 % CI [0,53–0,81], og p-verdi < 0,001 (5). Videre viser data fra LATITUDE studien med abirateron en OS-gevinst ved en oppfølging på 51,8 måneder med HR=0,66; 95 % CI [0,56–0,78], og p-verdi < 0,0001 (6). Usikkerheten rundt OS-dataene mener vi også er tydelig illustrert i Kaplan-Meier-kurvene for finalanalysen i SPC-dokumentet (2). Her skiller kurvene seg ikke tydelig, men krysser hverandre etter ca. 18 måneder, som også bryter med proporsjonel hazard ratio assumption.

Figure 4 Kaplan-Meier curves of OS (FAS)



Til slutt viser en vurdering fra CHMP at 12 av 31 medlemmer ikke støtter en utvidelse av indikasjonen for Nubeqa (darolutamid) (EMA/H/C/004790/II/0024) (1). De er uenige i at en positive benefit/risk-score er demonstrert, og påpeker at den endelige OS-analysen ikke viste en statistisk signifikant forbedring i OS til fordel for darolutamid, sammenlignet med placebo (se divergerende brev datert 19.6.2025) (1).

1. European Medicines Agency. Nubeqa (Darolutamid) – Assessment Report of Variation. EMA; 2025. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nubeqa-h-c-004790-ii-0024-epar-assessment-report-variation_en.pdf
2. European Medicines Agency. Nubeqa SPC. EMA; 2025. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa>
3. Saad F et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(36):4271-4281. doi:10.1200/JCO-24-01798
4. Kim N. Chi et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *JCO* 39, 2294–2303 (2021). DOI:10.1200/JCO.20.03488
5. Armstrong, Andrew J et al. "Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 40,15 (2022): 1616-1622. doi:10.1200/JCO.22.00193
6. Fizazi, Karim et al. "Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial." *The Lancet. Oncology* vol. 20,5 (2019): 686-700. doi:10.1016/S1470-2045(19)30082-8

Mer detaljert informasjon og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak-det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det å er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag (kryss av hvis ja): ☒

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: 2021

Hvor er eventuelt metoden i bruk: mmCRPC, mHSPC

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Beskriv kortfattet: [Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.](#)

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Beskriv kortfattet: [Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.](#)

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICO)

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet: [Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.](#)

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

10. Andre kommentarer

Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet: Ansatt hos J&J