



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2023016749

Datum 28 juli 2023  
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel darolutamide (Nubeqa®)

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. M. de Vries  
warcg@zinl.nl

**Onze referentie**

2023016749

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van darolutamide (Nubeqa®) voor de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC) in combinatie met docetaxel en androgeendeprivatie therapie (ADT), hierna darolutamide + docetaxel + ADT. Dit gaat over mannen met een bepaalde vorm van uitgezaaide prostaatkanker. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van darolutamide in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Het Zorginstituut adviseert u om darolutamide (Nubeqa®) voor de genoemde indicatie in het basispakket op te nemen, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger is dan de nettoprijs van de bestaande behandeling met abirateron.

### Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin, als vanuit maatschappelijk draagvlak en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut heeft darolutamide beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut is hierin geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de budgetimpact. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

### Wetenschappelijke weging

Patiënten in Nederland worden ten tijde van de start van deze beoordeling behandeld met docetaxel + ADT of abirateron + ADT. Docetaxel is lange tijd de standaardbehandeling geweest, maar na het patentverloop van abirateron (najaar 2022) vindt een duidelijke verschuiving plaats in het behandellandschap. Beide

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>2</sup> Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023. Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

behandelingen worden daarom door het Zorginstituut gezien als de vergelijkende behandeling in deze beoordeling.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

De gunstige en ongunstige effecten van darolutamide bij mannen met mHSPC zijn onderzocht in de ARASENS studie. Dit betrof een gerandomiseerde gecontroleerde fase III waarin darolutamide + docetaxel + ADT werd onderzocht op werkzaamheid en veiligheid ten opzichte van docetaxel + ADT. De toevoeging van darolutamide aan de behandeling met docetaxel + ADT resulteerde in een klinisch relevante winst op de OS (HR: 0,68 [95% BI: 0,57 – 0,80]). Omdat de mediaan nog niet bereikt was in de darolutamide arm is het niet mogelijk de absolute overlevingswinst te bepalen. De geschatte 48-maanden (4 jaar) overleving was 62,7% en 50,4% in respectievelijk de darolutamide + docetaxel + ADT-arm en de docetaxel + ADT-arm. De kwaliteit van leven lijkt behouden in beide behandelarmen. Het veiligheidsprofiel van darolutamide + docetaxel + ADT is vergelijkbaar met dat van docetaxel + ADT.

**Datum**  
28 juli 2023

**Onze referentie**  
2023016749

Voor de vergelijking ten opzichte van abirateron is gebruik gemaakt van een recent gepubliceerde netwerk-meta analyse (NMA). Deze analyse maakt gebruik van de meest recente gegevens van de afzonderlijke darolutamide (ARASENS) en abirateron (LATITUDE en STAMPEDE) studies. Op basis van de NMA wordt het behandelingseffect tussen darolutamide en abirateron geschat op een HR van 0,80 (95% BI 0,64 – 1,00). Deze puntschatter duidt niet op een klinisch relevant verschil op de overleving. Door de onzekerheden die deze analyse met zich meebrengt is het onduidelijk of darolutamide + docetaxel + ADT resulteert in een klinisch relevante verbetering van de algehele overleving ten opzichte van abirateron + ADT. Het percentage interventiegerelateerde graad 3 of meer ongunstige effecten verschilde niet tussen darolutamide + docetaxel + ADT en abirateron + ADT. Kwaliteit van leven is niet indirect vergeleken tussen darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT en abirateron en ADT. Op basis van de afzonderlijke studies blijft de kwaliteit van leven waarschijnlijk behouden na toevoeging van de verschillende interventies.

Het Zorginstituut komt tot de conclusie dat darolutamide + docetaxel + ADT bij gemetastaseerd hormoonsensitief prostaatscarcinoom op basis van de data voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Omdat een meerwaarde ten opzichte van abirateron + ADT niet is aangetoond, concludeert het Zorginstituut dat er sprake is van een gelijke waarde met abirateron + ADT.

#### Overige overwegingen

Gezien het zeer recent verschenen cieBOM advies (maart 2023) is het aannemelijk dat in de nabije toekomst bij patiënten waarbij behandelintensivering wenselijk wordt geacht, een verschuiving gaat plaatsvinden naar de behandeling met de triplet combinatie van abirateron + docetaxel + ADT. In de hierboven beschreven NMA is tevens de tripletcombinatie met abirateron + docetaxel + ADT meegenomen op basis van de PEACE-1 studie. Op basis van deze NMA kan deze therapie waarschijnlijk als gelijkwaardig met darolutamide + docetaxel + ADT worden gezien.

De beroepsgroep heeft tijdens de beoordeling aangegeven patiënten uit kostenoverwegingen te gaan behandelen met de triplet combinatie abirateron + docetaxel + ADT en op basis daarvan met name plaats te zien voor darolutamide + docetaxel + ADT bij patiënten die niet behandeld kunnen worden met abirateron. Redenen hiervoor zijn het niet kunnen verdragen van abirateron (contra-indicatie) of prednison/prednisolon waarmee deze behandeling samengaat. Deze smallere plaatsbepaling (enkel bij patiënten die niet behandeld kunnen worden met abirateron) van darolutamide op basis van kostenoverwegingen is geen reden om de insteek van de huidige beoordeling aan te passen.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
28 juli 2023

**Onze referentie**  
2023016749

### *Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie 3.250 patiënten behandeld zullen worden met darolutamide. Behandeling met de combinatietherapie darolutamide + docetaxel + ADT kost per patiënt per half jaar €23.922 en voor jaar 2 en verder €41.074 per jaar op basis van de lijstprijs. Dit resulteert in het derde jaar in een kostenbeslag van €93,1 miljoen, hierbij wordt rekening gehouden met substitutie van docetaxel + ADT en abirateron + ADT op basis van de huidige lijstprijzen.

Er bestaat onzekerheid over het gebruik en de prijs van abirateron. Sinds september 2022 is abirateron uit patent gegaan. Clinici verwachten dat abirateron steeds meer in plaats van docetaxel zal worden voorgeschreven. Het is echter onzeker hoe hard het aantal gebruikers precies zal gaan stijgen. Daarnaast is het waarschijnlijk dat door inkoopafspraken van ziekenhuizen de uitgaven aan abirateron in de toekomst nog meer zullen dalen, maar het is onzeker hoeveel deze daling precies zal zijn. Er zijn aanwijzingen dat deze daling ligt tussen de 70% en 90%. De budgetimpact van darolutamide zal in dat geval stijgen.

### Overige overwegingen

Deze budgetimpactanalyse heeft geen rekening gehouden met de recente wijzigingen in het behandelandschap omtrent het beschikbaar komen van de triplet behandeling van abirateron + docetaxel + ADT. Het is aannemelijk dat op basis van het recente cieBOM advies en de positionering die de beroepsgroep ziet voor darolutamide + docetaxel + ADT, de patiëntenaantallen lager zullen uitkomen in de praktijk.

### *Kosteneffectiviteit*

Gezien op basis van de huidige beschikbare data een klinisch relevante meerwaarde ten opzichte van de huidige standaard behandeling met het reeds vergoede middel abirateron niet is aangetoond, is een kosteneffectiviteitsanalyse niet aan de orde.

### **Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om darolutamide bij de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC) in combinatie met docetaxel en androgeendeprivatie therapie (ADT) op te nemen in het pakket mits de nettoprijs van darolutamide na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger is dan de nettoprijs van abirateron. Wij adviseren u hierbij rekening te houden met het recente patentverloop van abirateron. Hierbij willen wij aangeven dat de Adviescommissie Pakket (ACP) in het algemeen aan het Zorginstituut heeft geadviseerd dat de prijs van een

behandeling lager zou moeten worden wanneer er meer middelen voor dezelfde indicatie beschikbaar zijn.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
28 juli 2023

**Onze referentie**  
2023016749



Zorginstituut Nederland

## Farmacotherapeutisch rapport darolutamide (Nubeqa®) bij de behandeling van gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatcarcinoom

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 1 juli 2023  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2022014086
Volgnummer	2022036820
	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. dr. F. Diemer
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 9

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15**

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 16

2.3 Selectiecriteria 16

#### **3 Resultaten 17**

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 18

3.3 Gunstige effecten interventie 20

3.4 Ongunstige effecten 26

3.5 Ervaring 29

3.6 Toepasbaarheid 29

3.7 Gebruiksgemak 30

#### **4 Eindbeoordeling 31**

4.1 Bespreking relevante aspecten 31

4.2 Eindconclusie 32

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 33**

### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 35**

### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 39**

### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 41**

### **Bijlage 5: Baselinekarakteristieken 43**

### **Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 45**

### **Bijlage 7: GRADE evidence profiel 47**

### **Bijlage 8: Subgroepanalyses ARASENS studie 51**

### **Literatuur 53**





## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
ADT	Androgeendeprivatietherapie
AR	Androgeenreceptor
ARTA	Androgenreceptor-targeted agent
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cieBOM	Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen
CRPC	Castratieresistent prostaatscarcinoom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
IRR	Incidence rate ratio
ITT	Intention-to-treat
LHRH	Luteïnising hormone-releasing hormone
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MDO	Multidisciplinair overleg
mHSPC	Gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatscarcinoom
NMA	Netwerk meta-analyse
nmCRPC	Niet-gemetastaseerd castratieresistent prostaatscarcinoom
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
NVU	Nederlandse Vereniging voor Urologie
PFS	Progressievrije overleving
PSA	Prostaat-specifiek antigeen
OS	Algehele overleving
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SAE	Serious adverse events/ernstige ongunstige effecten
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
VAS	Visual Analogue Scale



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van darolutamide (Nubeqa®) bij de behandeling van gemetastaseerd hormoonsensitief prostaatacarcinoom (mHSPC) in combinatie met docetaxel en androgeendeprivatie therapie (ADT). Darolutamide is daarbij direct vergeleken met de huidige behandeling met docetaxel en ADT en indirect vergeleken met abirateron en ADT op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

### *Directe vergelijking met docetaxel en ADT*

De effectiviteit en veiligheid van darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT is onderzocht in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (ARASENS). Toevoeging van darolutamide aan de behandeling met docetaxel en ADT resulteert in een klinisch relevante verlenging van de algehele overleving. De kwaliteit van leven blijft behouden in beide behandelarmen ondanks de toevoeging van een actieve behandeling. De toevoeging van darolutamide wordt wat betreft toxiciteit goed verdragen en er treden weinig bijwerkingen op die niet behandelbaar zijn.

In relatie tot de gunstige effecten zijn de ongunstige effecten van darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT ten opzichte van docetaxel en ADT acceptabel.

### *Indirecte vergelijking met abirateron en ADT*

Op basis van een indirecte vergelijking bleek het effect op de algehele overleving tussen darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT en abirateron en ADT niet te verschillen. Ook was er geen sprake van een verschil in toxiciteit tussen beide behandelingen. De kwaliteit van leven is niet indirect vergeleken tussen darolutamide en abirateron.

Darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT bij gemetastaseerd hormoonsensitief prostaatacarcinoom voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Op basis van de gegevens heeft darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT een meerwaarde ten opzichte van docetaxel en ADT. Een meerwaarde ten opzichte van abirateron en ADT is echter niet aangetoond. Daarom concludeert het Zorginstituut dat er sprake is van een gelijke waarde.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 17 april 2023.*



## 1 Inleiding

### 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van darolutamide bij gemetastaseerd hormoonsensitief prostaatacarcinoom t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<b><i>Darolutamide (Nubeqa®) 300 mg filmomhulde tabletten</i></b>
<b><i>Geregistreerde indicatie:</i></b> Darolutamide (Nubeqa®) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC) in combinatie met docetaxel en androgeendeprivatie therapie (ADT). <sup>[1, 2]</sup>
<b><i>Claim van de registratiehouder:</i></b> Darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT heeft een therapeutische meerwaarde voor de behandeling van volwassen mannen met mHSPC in vergelijking met de huidige standaardbehandeling met docetaxel en ADT. Daarnaast is het op basis van een indirecte vergelijking aannemelijk dat darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT ook voor het deel van de mHSPC-patiënten dat behandeld wordt met abirateron plus prednison en ADT een klinisch relevante verlenging van OS en de tijd tot castratieresistent prostaatacarcinoom (CRPC) geeft. Echter, dit verschil in effectiviteit is onzeker aangezien de analyse beperkt toepasbaar is door de selecte populatie in de Nederlandse praktijk en de benodigde indirecte vergelijking.
<b><i>Doseringsadvies:</i></b> De aanbevolen dosis is 600 mg darolutamide (twee tabletten van 300 mg) die tweemaal daags moet worden ingenomen, wat overeenkomt met een totale dagelijkse dosis van 1200 mg. Bij patiënten die niet chirurgisch zijn gecastreerd, moet de chemische castratie tijdens de behandeling worden voortgezet met een <i>luteïniserende hormoon-releasing hormoon</i> (LHRH)-analoog. <sup>[1]</sup>
<b><i>Samenstelling:</i></b> Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg darolutamide in combinatie met 186 mg lactosemonohydraat. <sup>[1]</sup>
<b><i>Werkingsmechanisme:</i></b> Darolutamide is een remmer van de androgeenreceptor (AR) met een flexibele polair gesubstitueerde pyrazoolstructuur die met een hoge affiniteit direct aan het ligandbindende domein van de AR bindt. Darolutamide remt competitief de androgeenbinding, de nucleaire translocatie van de AR en de door AR gemedieerde transcriptie. Een belangrijke metabooliet, ketodarolutamide, vertoont vergelijkbare in-vitroactiviteit als darolutamide. Behandeling met darolutamide doet de proliferatie van prostaattumorcellen afnemen, wat leidt tot een krachtige antitumoractiviteit. <sup>[1]</sup>
<b><i>Bijzonderheden:</i></b> Nubeqa® is reeds door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) geregistreerd voor gebruik bij volwassen mannen voor de behandeling van niet-gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (nmCRPC) met een hoog risico op het ontwikkelen van gemetastaseerde ziekte. Deze indicatie is niet in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst en daarom niet beoordeeld door het Zorginstituut. De Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (CieBOM) heeft negatief geadviseerd over het gebruik van darolutamide bij deze indicatie, vanwege gegevens met een te korte follow-up duur (<3 jaar). Darolutamide wordt momenteel niet vergoed in Nederland bij nmCRPC.

### 1.2 Achtergronden

#### 1.2.1 Aandoening

Prostaatkarcinoom ontstaat wanneer cellen in de klierbuisjes van de prostaat zich ongeremd gaan delen. De prostaat is onderdeel van de voortplantingsorganen van de man en ligt onder de blaas, net voor de endeldarm. De klierbuisjes in de prostaat maken prostaatvocht. Bij een zaadlozing komen de zaadcellen met dit prostaatvocht naar buiten via de plasbuis. Door de deling van kwaadaardige cellen verandert de structuur van de klierbuisjes. De prostaat kan vergroot zijn en harder aanvoelen. [3]

Bij een gemetastaseerd prostaatkarcinoom is er sprake van uitzaaiingen in de lymfeklieren en/of in andere lichaamsdelen, zoals de botten of de onderbuik. Een hormoongevoelig prostaatkarcinoom heeft testosteron nodig om te groeien. In dit stadium van de ziekte worden met behulp van hormoontherapie, wat androgeendeprivatietherapie (ADT; chirurgische of chemische castratie) wordt genoemd, de testosteron spiegels gereduceerd, waardoor de tumorgroei afneemt. Als na enkele jaren de tumor niet meer reageert op de hormoonbehandeling en de prostaat specifiek antigeen (PSA)-waarde stijgt, is er sprake van een castratieresistent prostaatkarcinoom (CRPC). [4]

Er wordt onderscheid gemaakt tussen *de novo* (nieuw gediagnosticeerd; synchron) of *recurrent* (metachroon) prostaatkanker. Patiënten met *de novo* prostaatkanker zijn patiënten waarbij de kanker reeds gemetastaseerd is op het moment van diagnose. *Recurrent* prostaatkanker-patiënten zijn patiënten die eerder gediagnosticeerd zijn met gelokaliseerde of lokaalgevorderde prostaatkanker en door ziekteprogressie metastasen hebben ontwikkeld na eerdere lokale behandeling zoals chirurgie en/of radiotherapie. [4, 5]

De oorzaak van prostaatkanker is niet bekend. Risicofactoren voor het ontwikkelen van prostaatkanker zijn onder andere een leeftijd (ouder dan 50 jaar), een Afrikaanse afkomst, een erfelijke aanleg en een ongezonde leefstijl. [5]

### 1.2.2

#### *Symptomen en ernst*

Prostaatkanker groeit meestal langzaam en geeft in het begin geen duidelijke symptomen en klachten. Bij sommige mannen wordt prostaatkanker per toeval ontdekt, wanneer zij met mictie- of andere urologische klachten bij de huisarts komen. Soms wordt prostaatkanker pas ontdekt doordat uitzaaiingen op andere plaatsen, vaak de botten en de lymfeklieren, in het lichaam klachten geven. Bij mannen die een belaste familieanamnese hebben, kan vanaf 50 jaar vroegdiagnostiek worden ingezet. Dit gebeurt middels een PSA-test. Een verhoogde PSA-waarde kan duiden op prostaatkanker. [6]

De volgende symptomen komen vaak voor bij prostaatkanker:

- vaak/veel plassen;
- moeite met plassen;
- pijn en een branderig gevoel bij het plassen;
- nadruppelen en/of een zwakke of onderbroken straal;
- gevoel dat de blaas na plassen niet leeg is;
- troebele of bloederige urine;
- bloed in het sperma. [6]

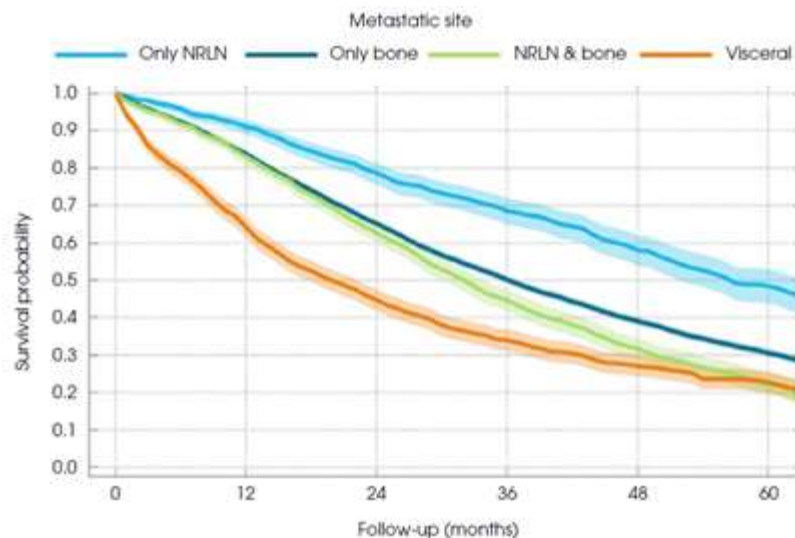
Specifiek voor patiënten met gemetastaseerd prostaatkarcinoom waren de meest gerapporteerde klachten op basis van een survey bij 927 mannen de volgende: vermoeidheid (73%), pijn tijdens het plassen (63%), seksuele disfunctie (62%) en botpijn (52%). [7]

Factoren die de ernst van de prostaatkanker bepalen zijn:

- TNM-classificatie: dit bepaalt de mate van uitgebreidheid van de ziekte.

- Gleason-score: dit geeft de mate van differentiatie van de tumorcellen aan (bepaald middels een biopt).
- PSA-waarde: dit bepaalt het risico op of de groei van prostaatkanker (gemeten in het bloed).
- Ziektevolume<sup>1</sup> (hoog vs. laag) en het risico<sup>2</sup> (hoog vs. laag): dit zijn twee verschillende definities om de ernst en uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte te bepalen.

De 10-jaarsoverleving van Nederlandse patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker bij diagnose is meer dan 90% (periode: 2011 tot 2020).<sup>[10]</sup> Bij Nederlandse patiënten met een gemetastaseerd prostaatkarcinoom daalt de 10-jaarsoverleving naar 31%.<sup>[10]</sup> Dit percentage is gebaseerd op zowel hormoongevoelige als castratieresistente patiënten. Een recente registry-studie (2010-2018) van 14.087 Nederlandse patiënten met mHSPC (gemiddelde leeftijd 73 jaar) laat zien dat na een mediane follow-up van 57 maanden 64,4% van de patiënten was overleden. Daarbij rapporteerde de studie een mediane algehele overleving (OS) van 35,5 maanden. Patiënten met viscerale metastasen hebben een kortere mediane overleving ten opzichte van patiënten met bot- en/of niet-regionale lymfeklierenmetastasen (Figuur 1).<sup>[11]</sup>



**Figuur 1.** Algehele overleving van mannen gediagnosticeerd met mHSPC tussen 2010 en 2018, gestratificeerd naar type metastase. NRLN: niet-regionale lymfeklieren.<sup>[11]</sup>

Daarnaast hebben patiënten met *recurrent* mHSPC én laag volume ziekte een langere mediane overleving (92,4 maanden) dan patiënten met *de novo* mHSPC én hoog volume ziekte (43,2 maanden). Patiënten met *recurrent* mHSPC én hoog volume ziekte (55,2 maanden) en patiënten met *de novo* mHSPC en laag volume ziekte (51,6 maanden) zitten wat betreft overleving tussen de bovenstaande twee groepen in.<sup>[12]</sup>

### 1.2.3

#### Prevalentie en incidentie

Prostaatkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen. Ongeveer 1

<sup>1</sup> Hoog ziektevolume kan worden gedefinieerd middels de CHARTED-criteria: aanwezigheid van viscerale metastasen en/of 4 of meer botmetastasen waarvan minstens 1 buiten de wervels of bekken. Indien er niet wordt voldaan aan deze criteria is er sprake van laag volume ziekte.<sup>[8]</sup>

<sup>2</sup> Hoog risico kan worden gedefinieerd middels de LATITUDE-criteria: minstens twee van de volgende criteria a) Gleason score  $\geq 8$ , b) aanwezigheid van  $\geq 3$  laesies op botscan, en c) aanwezigheid van meetbare viscerale laesies.<sup>[9]</sup>



op de 10 mannen krijgt ooit in zijn leven prostaatkanker. <sup>[3]</sup> De prevalentie bedroeg in 2021 ruim 91.000 mannen. <sup>[13]</sup> Ieder jaar krijgen ruim 13.000 mannen in Nederland de diagnose. <sup>[14]</sup> In 27% van de gevallen (3.510) is er sprake van gemetastaseerde ziekte bij initiële diagnose (*de novo*). <sup>[14]</sup> Van de overige 80% ontwikkelt een deel nog metastasen later in het leven (*recurrent* mHSPC). Hoeveel patiënten dit precies zijn, is onbekend. Bij gemetastaseerde prostaatkanker reageert initieel vrijwel iedereen (~95%) op hormonale therapie en is er dus sprake van hormoongevoelige prostaatkanker. <sup>[11]</sup>

#### 1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

##### Richtlijn Prostaatkarcinoom (Nederlandse Vereniging voor Urologie [NVU], 2016 – laatste modulaire revisie in 2018) <sup>[4]</sup>

Patiënten met een gemetastaseerd prostaatkarcinoom kunnen niet meer genezen worden en de behandeling is dus palliatief. Het doel van de behandeling is het remmen van de ziekteprogressie en het in stand houden van de kwaliteit van leven.

De behandeling van eerste keuze betreft ADT, een hormonale behandeling met als doel om een reductie van de circulerende testosteronspiegels te bewerkstelligen waardoor de tumorgroei afremt. Dit kan middels chirurgische castratie (i.e. bilaterale orchidectomie) of chemische castratie met LHRH-(ant)agonisten al dan niet in combinatie met kortdurend eerste generatie androgeenreceptorblokkers (e.g. bicalutamide). Het moment van starten met ADT, het type ADT en het schema (continu of intermitterend) kan van patiënt tot patiënt verschillen.

Bij een nieuw gediagnosticeerd (*de novo*) gemetastaseerd prostaatkarcinoom adviseert de richtlijncommissie tevens de toevoeging van óf 6 kuren eens per 3 weken docetaxel<sup>3</sup> óf 2 jaar abirateron<sup>4</sup> met prednison aan ADT, vanwege een duidelijk overlevingsvoordeel boven ADT alleen. Dit dient in een multidisciplinair overleg (MDO) te worden besproken. In de richtlijn staat verder vermeld dat vanwege de hoge kosten van abirateron en met het oog op verantwoord medicatiegebruik de voorkeur gegeven wordt aan docetaxel, tenzij er redenen zijn dat een patiënt niet geschikt is voor docetaxel.

Radiotherapie van de primaire tumor in combinatie met ADT moet overwogen worden bij laag volume gemetastaseerde ziekte.

Bij patiënten met metachrone oligometastasen (≤5 aangedane klieren of botmetastasen; dit komt overeen met recurrent en min of meer laag volume ziekte) wordt aanbevolen lokale therapie (radicale prostatectomie of radiotherapie) te overwegen om de behandeling met ADT uit te stellen. Gezien de bijwerkingen van ADT kan dit voor de patiënt relevant zijn.

Ook in latere publicaties (plaatsbepalingen gepubliceerd in het tijdschrift Medische Oncologie in 2018 en 2020) van de NVU wordt aangegeven dat de kortere duur van de behandeling, maar ook het verschil in kosten ertoe hebben geleid dat er voorkeur bestaat voor behandeling met docetaxel. Afhankelijk van het bijwerkingenprofiel en het gebruik van comedicatie (in verband met interacties) kan er een voorkeur bestaan voor een van de *androgen-receptor targeted agents* (ARTAs; d.w.z. abirateron, enzalutamide of apalutamide). Deze geneesmiddelen zijn allen

<sup>3</sup> Indicatie docetaxel, hormoongevoelig stadium: hormoongevoelig gemetastaseerd prostaatkarcinoom in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT), met of zonder prednison of prednisolon.

<sup>4</sup> Indicatie abirateron, hormoongevoelig stadium: nieuw gediagnosticeerde hoog-risico gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC) bij volwassen mannen, in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT).

geregistreerd en vergoed voor mHSPC in combinatie met ADT. Aangezien een superieure werkzaamheid, veiligheid of tolerantie niet is aangetoond van deze dure antihormonale middelen boven die van docetaxel, houdt docetaxel een zekere voorkeur. Tenslotte wordt beschreven dat in september 2022 het patent op abirateron verloopt, wat belangrijke consequenties zal hebben voor de prijs van dit middel en daarmee de voorkeur zal krijgen voor patiënten voor wie docetaxel-behandeling niet gewenst is. <sup>[15, 16]</sup>

#### cieBOM adviezen voor mHSPC (2016-2022) <sup>[17-20]</sup>

Er zijn diverse cieBOM adviezen gepubliceerd over geneesmiddelen tegen het gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatscarcinoom: docetaxel en ADT (2016), abirateron met prednison en ADT (2018), apalutamide en ADT (2020) en enzalutamide en ADT (2021). Al deze geneesmiddelen hebben een positief advies gekregen.

In deze adviezen staat beschreven dat de standaardbehandeling bij gevorderd of gemetastaseerd prostaatscarcinoom ADT is in de vorm van chirurgische of chemische castratie, al dan niet in combinatie met een eerste generatie AR-blokker gedurende de eerste paar weken (e.g. bicalutamide). Bij fitte mannen worden 6 kuren docetaxel toegevoegd aan ADT, hetgeen leidt tot een verlenging van de progressievrije overleving (PFS) en de totale overleving (OS). Het overlevingsvoordeel is het grootst in patiënten met hoog volume gemetastaseerde ziekte. Ook is behandeling met ADT in combinatie met abirateron met prednison tot aan progressie beschikbaar. Op basis van performance wordt geen voorkeur uitgesproken voor docetaxel of abirateron met prednison. Recent zijn hier ook de opties apalutamide of enzalutamide tot aan progressie aan toegevoegd. Voor abirateron, apalutamide en enzalutamide geldt dat gezien de (zeer hoge) kosten en langdurige behandellast, deze behandelingen slechts beperkt toegepast worden in Nederland. Hierdoor wordt, in situaties waarin dat realistisch is, de voorkeur aan behandeling met docetaxel gegeven.

In maart 2023 is tevens een positief cieBOM advies afgegeven voor de tripletcombinatie van abirateron in combinatie met docetaxel en ADT bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatscarcinoom. <sup>[21]</sup>

#### Scopingsbijeenkomst (september 2022)

Tijdens een scopingsbijeenkomst met de beroepsgroepen NVU en NVMO, de patiëntenverenigingen (Nederlandse Federatie voor Kankerpatiënten en Prostaatkankerstichting), de zorgverzekeraars en VWS is de standaardbehandeling van het mHSPC in Nederland besproken.

- Indien er sprake is van een de novo mHSPC met een hoog ziektevolume en/of hoog risico, wordt in Nederland behandelintensivering toegepast. Dit omdat deze patiënten een hoog risico op falen hebben op ADT alleen. Dit betreft meestal de toevoeging van docetaxel aan ADT. Een andere optie is de toevoeging van abirateron plus prednison aan ADT (bij hoog-risico patiënten, conform het label). Daarnaast kunnen enzalutamide of apalutamide toegevoegd aan ADT behandelopties zijn.
- De variatie zit in de behandeling van hoog volume recurrent patiënten en laag volume de novo mHSPC patiënten, waarvan het risico op falen op ADT zeer variabel is. Bij een deel van de patiënten zal in de praktijk tevens behandelintensivering plaatsvinden middels docetaxel of een ARTA. Dit wordt per patiënt bepaald.
- Bij recurrent mHSPC met een laag ziektevolume wordt over het algemeen ADT

- voorgeschreven al dan niet in combinatie met radiotherapie.
- Sinds kort is de tripletcombinatie abirateron in combinatie met docetaxel en ADT een behandelmogelijkheid, op basis van de gepubliceerde resultaten van de PEACE-1 studie.<sup>5</sup> Het is niet de verwachting dat de behandeling van abirateron in combinatie met docetaxel en ADT geregistreerd zal worden voor deze indicatie, aangezien abirateron in september 2022 uit patent is gegaan. Er is een add-on code beschikbaar, waardoor deze tripletcombinatie reeds vergoed wordt in de praktijk. De verwachting is dat de inzet van abirateron in combinatie met docetaxel en ADT zal toenemen in de toekomst. De inzet is nu nog beperkt. [22, 23]

#### *Vergelijkende behandeling*

De behandelopties voor patiënten met mHSPC zijn: ADT monotherapie, radiotherapie en ADT, docetaxel en ADT, abirateron met prednison en ADT, enzalutamide en ADT, apalutamide en ADT en abirateron in combinatie met docetaxel en ADT.

Om de vergelijkende behandeling(en) te kiezen, is gekeken naar de standaardbehandeling van patiënten die in aanmerking zouden komen voor behandeling met darolutamide. Aangezien darolutamide altijd in combinatie met docetaxel moet worden gegeven, moeten de patiënten in aanmerking komen voor behandelintensivering. Dit betreft over het algemeen patiënten met *de novo* gemetastaseerde ziekte met een hoog volume of hoog risico. De toevoeging van docetaxel geniet voor deze patiënten de voorkeur in de praktijk, omdat dit een relatief goedkope behandeling betreft met een relatief korte behandelduur. Op basis van vertrouwelijke declaratiegegevens (Vektis) is er echter een toenemende trend in het voorschrijven van abirateron zichtbaar. Doordat abirateron sinds september 2022 uit patent is, is de verwachting dat deze stijgende trend zal doorzetten. De urologen en internist-oncologen bevestigden dit in het scopingoverleg. Hierdoor is abirateron een realistische behandeloptie geworden, ook voor patiënten die chemofit zijn voor docetaxel. Apalutamide en enzalutamide zijn op dit moment nog dure behandelopties en worden minder frequent voorgeschreven. Derhalve worden apalutamide en enzalutamide niet meegenomen als vergelijkende behandelingen in dit rapport. Omdat de tripletcombinatie abirateron in combinatie met docetaxel en ADT op dit moment nog niet als standaardbehandeling wordt gezien en nog weinig wordt ingezet, laat het Zorginstituut deze tevens achterwege als vergelijkende behandeling. ADT monotherapie en radiotherapie en ADT worden ingezet bij patiënten geen behandelintensivering nodig hebben. Derhalve wordt radiotherapie met ADT niet als vergelijkende behandeling aangemerkt.

Samengenomen neemt het Zorginstituut de behandeling met docetaxel en ADT en de behandeling met abirateron-prednison en ADT mee als vergelijkende behandelingen voor darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT.

<sup>5</sup> In de PEACE-1 studie werden 355 patiënten met hoog risico *de novo* mHSPC geïncludeerd. Patiënten die abirateron, docetaxel en ADT kregen hadden een mediane progressievrije overleving van 4,5 jaar (IQR: 1,90 – niet behaald), en de mediane algehele overleving werd niet bereikt. Bij de 355 patiënten die alleen werden behandeld met docetaxel en ADT was dit respectievelijk 2,0 jaar (IQR: 1,1 – niet behaald) en 4,4 jaar (IQR: 2,5 – niet behaald). De hazard ratio voor progressievrije overleving was 0,5 (95% CI: 0,3 – 0,7), en 0,8 voor algehele overleving (95% CI: 0,6 – 0,9).

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet darolutamide (Nubeqa®) bij gemetastaseerd hormoonsensitief prostaatscarcinoom (mHSPC) aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

**Tabel 1.** PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen mannen met mHSPC <sup>a</sup>
Interventie	Darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT
Controle-interventie	<ul style="list-style-type: none"><li>• Docetaxel en ADT <sup>b</sup></li><li>• Abirateron-prednison en ADT</li></ul>
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"><li>• Overlevingsduur</li><li>• Kwaliteit van leven</li><li>• Ernstige ongunstige effecten</li><li>• Stakers vanwege ongunstige effecten</li></ul>
Relevante follow-up duur	Minstens 3 jaar <sup>c</sup>
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, gecontroleerde en geblindeerde studie wenselijk en haalbaar zijn. Blinding is van belang bij interpretatie van de kwaliteit van leven parameters.

<sup>a</sup> Darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT zal hoofdzakelijk ingezet worden bij *de novo* hoog volume en/of hoog risico mHSPC patiënten, omdat deze patiënten in de praktijk behandelintensivering krijgen. Volgens de Nederlandse Vereniging voor Urologie kan bij een deel van de hoog volume recurrent patiënten en laag volume de novo mHSPC patiënten tevens behandelintensivering plaatsvinden middels docetaxel of een ARTA. Deze afweging wordt besproken in een MDO.

<sup>b</sup> Al dan niet in combinatie met prednison/prednisolon.

<sup>c</sup> De mediane overleving van ruim 14.000 Nederlandse patiënten met mHSPC bedroeg 35,5 maanden (~3 jaar). <sup>[11]</sup>

#### 2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

##### Overlevingsduur

Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van algehele overleving (OS). Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd tot hetzij radiologische ziekteprogressie hetzij dood ongeacht de oorzaak, kan mee worden gewogen indien gegevens over OS niet doorslaggevend zijn.

Klinische relevantiegrens: de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling worden gehanteerd. Als klinische relevantiegrens voor de winst op zowel OS als PFS geldt een absoluut effect van meer dan 12 weken of een relatief effect van een hazard ratio (HR) lager dan 0,7. <sup>[24]</sup>

##### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is tevens aangemerkt als cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals bijvoorbeeld de EQ-5D, inclusief de visuele analoge schaal (VAS). Pijn wordt in kaart gebracht middels de *Brief Pain Inventory Short-Form* (BPI-SF) vragenlijst. Voor

kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ-C30) en specifiek voor prostaatscarcinoom de NCCN-FACT-FPSI-17 vragenlijst.

Klinische relevantiegrens: bij de BPI-SF wordt een minimaal verschil van 2 punten aangehouden. <sup>[2, 25]</sup> De NCCN-FACT-FPSI-17 is gevalideerd onder mCRPC-patiënten. De studie, op basis waarvan deze validatie is gedaan, suggereert dat er een klinisch relevant verschil is bij 4-6 punten op de totaalscore. <sup>[26]</sup>

#### Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten zijn een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van ernstige ongunstige effecten (SAE) gerelateerd aan de interventie.

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

#### Stakers vanwege ongunstige effecten

Het staken van de studie vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

## **2.2 Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in maart 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT en publicaties waarbij darolutamide indirect is vergeleken met abirateron en ADT bij gemetastaseerd hormoonsensitief prostaatscarcinoom. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

## **2.3 Selectiecriteria**

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

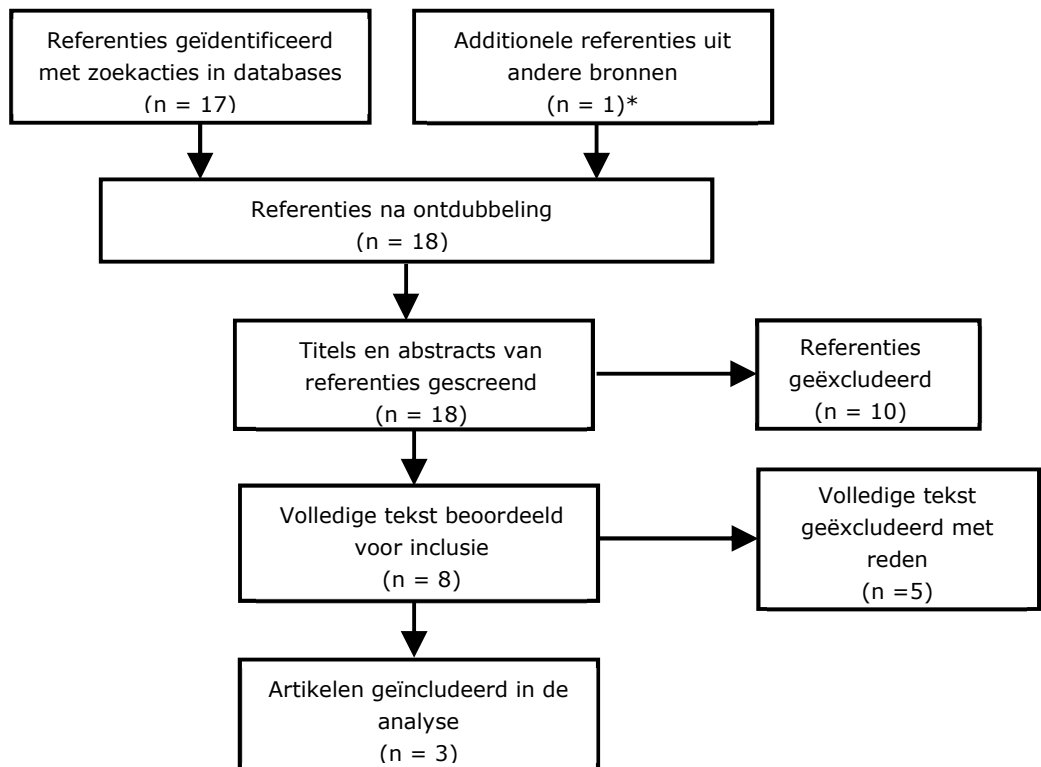
Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen: Gerandomiseerd onderzoek; observationeel onderzoek; netwerk meta-analyses of indirecte vergelijkingen

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen: Congresbijdragen; niet-systematische reviews; beschouwende artikelen.

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 17 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



\* EPAR Nubeqa®

De volgende referenties zijn geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

- EPAR van darolutamide (Nubeqa®); [2]
- ARASENS studie van Smith et al. (2022): de *pivotal* fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT t.o.v. docetaxel en ADT is onderzocht bij patiënten met mHSPC. [27]

Darolutamide is niet direct vergeleken met abirateron. De zoekstrategie identificeerde 7 netwerk meta-analyses (NMA) waarin indirect het behandelingseffect tussen darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT ten opzichte van abirateron en ADT is berekend. Omdat deze NMA's gebaseerd zijn op grotendeels dezelfde RCT's, is alleen de meest recente NMA, met de meeste behandelingen, het grootste patiëntenaantal en de langste follow-up data geïncludeerd in de analyse. Dit was de NMA van Riaz et al. (2023). [28]

De registratiehouder heeft daarnaast zelf een netwerk meta-analyse (NMA) laten uitvoeren om darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT indirect te vergelijken met de andere behandelopties voor mHSPC patiënten, waaronder de behandeling met abirateron en ADT. Echter, deze NMA is niet als *peer-reviewed* artikel beschikbaar en wordt derhalve niet meegenomen in de analyse.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

#### ARASENS studie [27]

De werkzaamheid en veiligheid van darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT voor de behandeling van patiënten met mHSPC is onderzocht in een internationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studie. De studieopzet van de ARASENS-studie is weergegeven in Figuur 2.

De belangrijkste inclusiecriteria waren: volwassen mannen, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) score 0-1, histologische of cytologische bevestigde prostaatkanker, metastasen gedetecteerd op botscan/CT-scan/MRI-scan, fit genoeg voor behandeling met docetaxel en ADT (door onderzoeker beoordeeld).

Zowel patiënten met *de novo/recurrent* als hoog/laag ziektevolume konden geïncludeerd worden in de studie. De studie is gestart in november 2016 en de data cut-off voor de eerste en tevens finale analyse vond plaats op 25 oktober 2021. De berekening van de groeps grootte was gebaseerd op de primaire uitkomstmaat: OS. Om een HR van 0,75 vast te stellen met 90% power en een eenzijdige alfa van 0,025 waren er 509 sterfgevallen nodig. Rekening houdend met een 5% *drop-out rate* moesten 1.300 patiënten worden geïncludeerd in de studie. De secundaire eindpunten werden hiërarchisch getest. Indien een eindpunt geen significantie bereikte, werden de verdere analyses als exploratieve analyses beschouwd.

**Figuur 2.** Studieopzet ARASENS studie [27]



\*Start ≤6 weken na randomisatie aan 6 cycli 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel (al dan niet in combinatie met prednison/prednisolon) om de 3 weken.

#ADT kon bestaan uit LHRH-(ant)agonisten of orchidectomie startend ≤12 weken voor randomisatie. Voor patiënten die LHRH-(ant)agonisten toegediend krijgen, werd aanbevolen om de behandeling te combineren met een eerste generatie antiandrogeen voor tenminste 4 weken voorafgaand aan randomisatie.

†Eén patiënt werd uitgesloten van alle analysesets vanwege overtredingen van Good Clinical Practice.

ADT= androgeendeprivatietherapie, ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group performance status, FPLV= eerste patiënt eerste bezoek, LPFV= laatste patiënt eerste bezoek; mHSPC= gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker; OS= algehele overleving; SSE= symptomatische skeletaandoening; SSE-FS= symptomatische skeletgebeurtenisvrije overleving; ULN= bovenlimiet van het normaal.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies. In totaal werden er 1.305 patiënten geïncludeerd in de analyse. Er waren geen opmerkelijke verschillen in de baselinekenmerken tussen de studiearmen. De mediane leeftijd was in beide armen 67 jaar. Ongeveer 70% van de patiënten in

beide armen hadden een ECOG performance status van 0 en de overige 30% had een ECOG performance status van 1. Het merendeel van de patiënten (86%) had gemetastaseerde ziekte bij de initiële diagnose (*de novo*). Bij 13% was er sprake van *recurrent* mHSPC. In 77% betrof het patiënten met een hoog volume ziekte. In beide armen hadden de meeste patiënten (ongeveer 80%) botmetastasen met of zonder niet-regionale lymfekliermetastasen (M1b), ongeveer 18% had viscerale metastasen met of zonder niet-regionale lymfekliermetastasen (M1c) en rond 3% had alleen niet-regionale lymfekliermetastasen (M1a) op baseline. De meerderheid van de patiënten had tijdens baseline een niet-reseceerbare tumor zonder eerdere chirurgie of radiotherapie van de prostaat (84% versus 87% in respectievelijk de darolutamide arm en de placeboarm). Ongeveer 60% van de patiënten heeft kortdurend bicalutamide of flutamide gekregen.

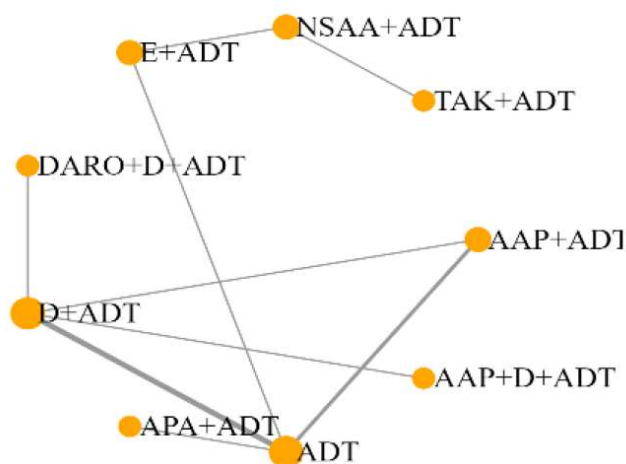
In dit rapport wordt de finale analyse van ARASENS studie gepresenteerd (d.d. 25 oktober 2021). Voor de gunstige effecten wordt een *intention-to-treat* (ITT) principe (alle patiënten worden meegenomen en geanalyseerd in de groep waarnaar ze zijn gerandomiseerd) gehanteerd. Voor de ongunstige effecten wordt een per protocol analyse gehanteerd (alleen gerandomiseerde patiënten die ten minste 1 dosis darolutamide of placebo hebben gekregen worden geanalyseerd).

#### Indirecte vergelijking darolutamide versus abirateron

In de NMA van Riaz et al. (2023) zijn 10 RCT's geïncludeerd waarin de volgende behandelingen bij mHSPC patiënten zijn meegenomen:

- darolutamide + docetaxel + ADT
- abirateron + docetaxel + ADT
- docetaxel + ADT
- abirateron + ADT
- enzalutamide + ADT
- apalutamide + ADT
- non-steroïdale anti-androgenen + ADT
- orteronel + ADT.

In de NMA zijn (indirecte) behandel-effecten berekend voor de uitkomstmaten OS, PFS en graad 3 of meer ongunstige effecten. Kwaliteit van leven is niet meegenomen. Er is een *fixed effects* model gehanteerd.



**Figuur 9.** Netwerkdigram op basis van 10 RCT's. [28]

Afkortingen: AAP, abirateron plus prednisone; ADT, androgeendeprivatietherapie; APA, apalutamide; D, docetaxel; DARO, darolutamide; E, enzalutamide; NSAA, non-



steroïdaal anti-androgeen; TAK, orteronel.

Baselinekarakteristieken van de patiënten uit de ARASENS studie (darolutamide, docetaxel en ADT), LATITUDE studie (abirateron en ADT) en STAMPEDE studie (abirateron en ADT) laten zien dat patiënten uit de LATITUDE studie gemiddeld genomen een slechtere prognose hadden bij inclusie (Tabel 2 en Bijlage 5). Zo hadden patiënten in de LATITUDE studie allemaal (100%) *de novo* gemetastaseerde ziekte, vaker een ECOG score van 1 of meer en vaker een Gleason-score van 8 of meer. De mediane OS van de placeboarmen van de 3 studies laat zien dat patiënten in de placeboarm van de LATITUDE studie gemiddeld een jaar korter leefden dan patiënten in de andere twee studies (37 maanden in LATITUDE versus 49 maanden in ARASENS en 46 maanden in STAMPEDE).

**Tabel 2.** Baselinekarakteristieken ARASENS, LATITUDE en STAMPEDE

Variabele	ARASENS (darolutamide + docetaxel + ADT)	LATITUDE (abirateron- prednison + ADT)	STAMPEDE arm G (abirateron- prednisolon + ADT)
De novo	87%	100%	95%
ECOG 1 of meer	29%	45%	25%
Gleason-score 8 of meer	79%	98%	77%
Hoog volume	77%	82%	54%
Viscerale metastasen	18%	19%	19%
Mediane follow-up duur	43 maanden	51,8 maanden	42 maanden <sup>a</sup> 73 maanden <sup>b</sup>
Mediane OS, actieve arm	Niet bereikt	53,3 maanden (48,2-niet bereikt)	79 maanden
Mediane OS, placeboarm	48,9 maanden (44,4 – niet bereikt)	36,5 maanden (33,5 – 40,0)	46 maanden (95% BI niet gerapporteerd)

<sup>a</sup> Mediane OS in beide armen nog niet bereikt.

<sup>b</sup> Na 5 jaar follow-up. <sup>[29]</sup>

### 3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

#### 3.3.1 Directe vergelijking met docetaxel en ADT

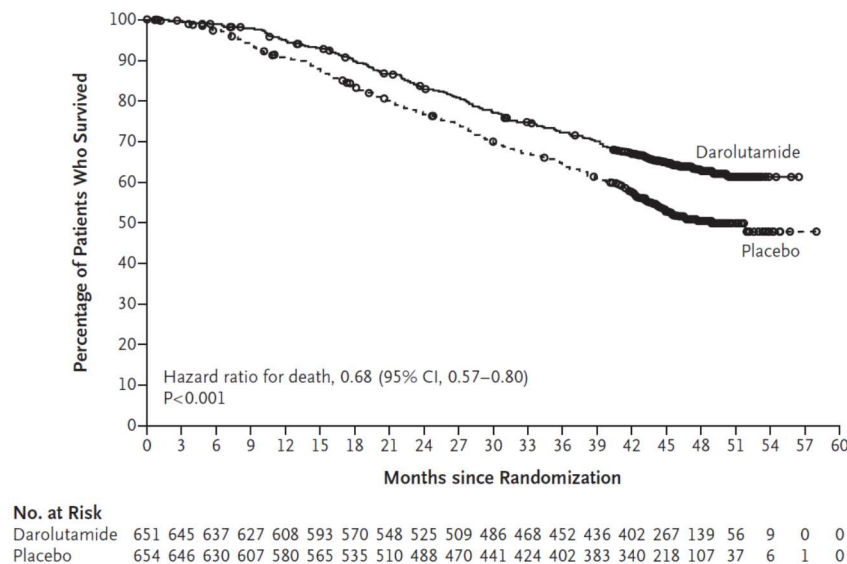
##### 3.3.1.1 Algehele overleving

Ten tijde van de data cut-off bedroeg de mediane follow-up duur 43 maanden. In de

darolutamide arm waren 229 van de 651 patiënten (35,2%) overleden. De mediane OS was nog niet bereikt in de darolutamide arm. In de placebo arm bedroeg dit 304 van de 654 patiënten (46,5%). In de placeboarm bedroeg de mediane OS 48,9 maanden (44,4 – niet bereikt).

Het risico op sterven was 32,5% lager in de darolutamide arm vergeleken met de placeboarm (hazard ratio [HR] 0,68 [95% BI: 0,57 – 0,80];  $p < 0,001$ ). De Kaplan-Meier curve laat een duidelijke splitsing van de twee lijnen zien startend vanaf 6 maanden na randomisatie (Figuur 3). De geschatte 48-maanden (4 jaar) survival rate op basis van de Kaplan-Meier curve was 62,7% en 50,4% in respectievelijk de darolutamide arm en de placeboarm.

Gradeconclusie: darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT heeft een statistisch significant effect op sterfte en dit is waarschijnlijk [bewijs van middelmatige kwaliteit] een klinisch relevant effect.



**Figuur 3.** Algehele overleving in de ARASENS studie [27]

### 3.3.1.2

#### Kwaliteit van leven

In de ARASENS studie werd kwaliteit van leven gemeten middels een generieke (BPI-SF) en een ziektespecifieke vragenlijst (NCCN-FACT-FPSI-17).

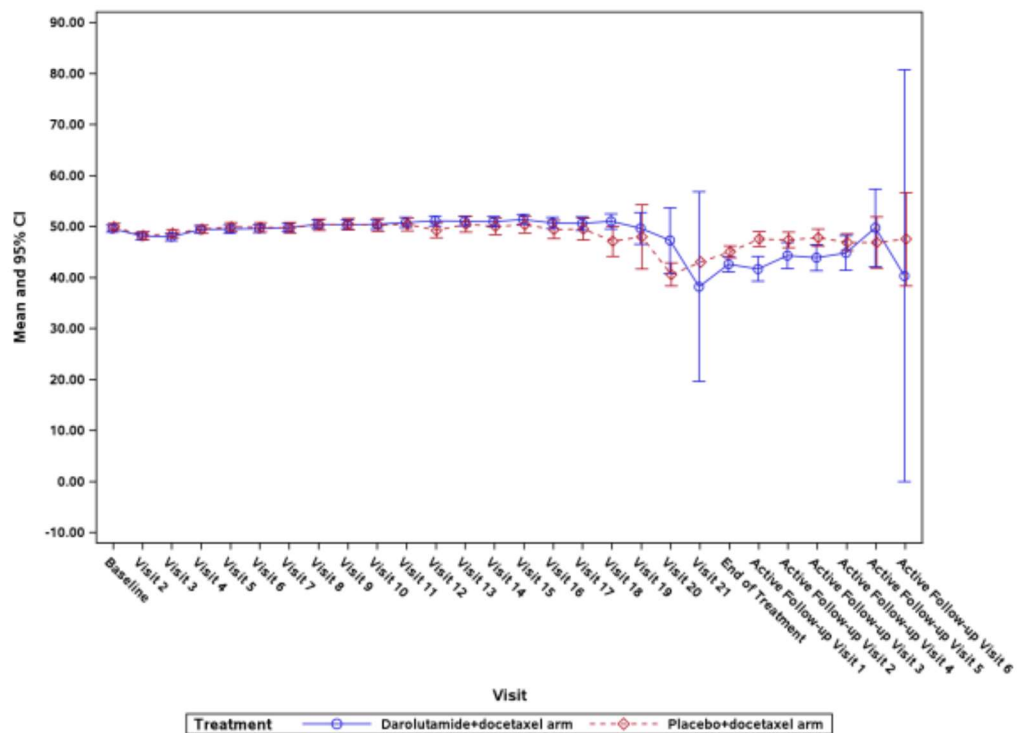
De invulpercentages van de BPI-SF vragenlijsten waren vergelijkbaar tussen de behandelarmen gedurende de behandeling en de follow-up. Over het algemeen vulde meer dan 90% van de patiënten alle vragen in bij elk bezoek gedurende de studiebehandeling. Er waren geen klinisch relevante verschillen tussen de behandelarmen in de scores voor ernst van de pijn en pijninterferentie met dagelijkse bezigheden (MCID  $\geq 2$  punten; Tabel 3).

**Tabel 3.** BPI-SF vragenlijst: gemiddelde scores gecorrigeerd voor de tijd

BPI-SF Parameter	Treatment group	n	Mean (SD)
BPI-SF pain severity score	Darolutamide+docetaxel arm	618	1.555 (1.506)
	Placebo+docetaxel arm	617	1.636 (1.533)
BPI-SF pain interference score	Darolutamide+docetaxel arm	618	1.614 (1.617)
	Placebo+docetaxel arm	617	1.727 (1.705)

Het aantal patiënten dat de NCCN-FACT-FPSI-17 vragenlijst volledig had ingevuld was vergelijkbaar tussen de behandelarmen gedurende de behandeling en follow-up. Bij vrijwel alle bezoeken vulde meer dan 90% van de patiënten alle vragen in tijdens de studiebehandeling. Tijdens de actieve follow-up daalden het percentage ingevulde vragen tot 17% bij het laatste bezoek. De resultaten lieten zien dat tijdens baseline en gedurende de studie ziektegerelateerde lichamelijke symptomen, ziektegerelateerde emotionele symptomen, bijwerkingen van de behandeling, functie en welbevinden en totaalscores vergelijkbaar waren en bleven tussen de behandelarmen. Er werden geen klinische relevante verschillen aangetoond tussen beide behandelarmen. Kwaliteit van leven lijkt behouden in beide behandelarmen.

Gradeconclusie: niet te beoordelen omdat gegevens over de kwaliteit van leven descriptief zijn weergegeven. Hierdoor kan niet worden bepaald of het behandel-effect onnauwkeurig is met als gevolg dat het vertrouwen in de evidence niet kan worden bepaald.



**Figuur 4.** NCCN-FACT-FPSI-17 vragenlijst: totale score in de ITT-populatie.

### 3.3.2 Indirecte vergelijking met abirateron en ADT

#### 3.3.2.1 Algehele overleving

Op basis van een NMA wordt het behandel-effect tussen darolutamide en abirateron geschat op HR 0,80 (95% BI 0,64 – 1,00) (zie Figuur 10). Er was sprake van een statistisch significante verbetering op de algehele overleving bij de behandeling met darolutamide. De puntschatter duidde echter geen klinisch relevant verschil aan op de overleving. Het vertrouwen in het gevonden effect wordt verkleind door imprecisie, het gebrek aan een directe vergelijking en verschillen tussen de studiepopulaties (intransitiviteit).

Gradeconclusie: het is onduidelijk [bewijs van lage kwaliteit] of darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT resulteert in een klinisch relevante verbetering

van de algehele overleving ten opzichte van abirateron en ADT.

		Treatments								
		AAP+ADT	AAP+D+ADT	ADT	APA+ADT	D+ADT	DARO+D+ADT	E+ADT	NSAA+ADT	TAK+ADT
Comparator	AAP+ADT		0,88 (0,67, 1,16)	1,54 (1,37, 1,72)	0,99 (0,79, 1,25)	1,18 (1,01, 1,37)	0,80 (0,64, 1,00)	1,01 (0,79, 1,28)	1,45 (1,06, 1,96)	1,23 (0,87, 1,75)
	AAP+D+ADT	1,14 (0,86, 1,50)		1,72 (1,33, 2,27)	1,12 (0,81, 1,56)	1,33 (1,05, 1,69)	0,91 (0,68, 1,22)	1,15 (0,82, 1,61)	1,64 (1,11, 2,38)	1,41 (0,93, 2,13)
	ADT	0,65 (0,58, 0,73)	0,58 (0,44, 0,75)		0,65 (0,53, 0,79)	0,77 (0,69, 0,85)	0,52 (0,43, 0,64)	0,66 (0,53, 0,81)	0,94 (0,71, 1,25)	0,81 (0,58, 1,12)
	APA+ADT	1,01 (0,80, 1,27)	0,89 (0,64, 1,23)	1,54 (1,26, 1,88)		1,18 (0,94, 1,49)	0,81 (0,61, 1,06)	1,02 (0,76, 1,35)	1,45 (1,03, 2,04)	1,25 (0,85, 1,85)
	D+ADT	0,85 (0,73, 0,99)	0,75 (0,59, 0,95)	1,30 (1,17, 1,45)	0,85 (0,67, 1,06)		0,68 (0,57, 0,81)	0,86 (0,68, 1,09)	1,22 (0,91, 1,67)	1,05 (0,75, 1,49)
	DARO+D+ADT	1,25 (1,00, 1,57)	1,10 (0,82, 1,48)	1,91 (1,56, 2,34)	1,24 (0,94, 1,65)	1,47 (1,24, 1,74)		1,27 (0,94, 1,69)	1,82 (1,28, 2,56)	1,56 (1,05, 2,27)
	E+ADT	0,99 (0,78, 1,26)	0,87 (0,62, 1,22)	1,52 (1,23, 1,87)	0,98 (0,74, 1,32)	1,16 (0,92, 1,48)	0,79 (0,59, 1,06)		1,43 (1,19, 1,72)	1,23 (0,95, 1,59)
	NSAA+ADT	0,69 (0,51, 0,94)	0,61 (0,42, 0,90)	1,06 (0,80, 1,41)	0,69 (0,49, 0,97)	0,82 (0,60, 1,10)	0,55 (0,39, 0,78)	0,70 (0,58, 0,84)		0,86 (0,72, 1,02)
	TAK+ADT	0,81 (0,57, 1,15)	0,71 (0,47, 1,08)	1,23 (0,89, 1,72)	0,80 (0,54, 1,18)	0,95 (0,67, 1,34)	0,64 (0,44, 0,95)	0,81 (0,63, 1,05)	1,16 (0,98, 1,38)	

**Figuur 5.** Relatieve behandel-effecten op de algehele overleving op basis van een netwerk meta-analyse. Afkortingen: AAP, abirateron plus prednisone; ADT, androgeendeprivatietherapie; APA, apalutamide; D, docetaxel; DARO, darolutamide; E, enzalutamide; NSAA, non-steroïdaal anti-androgeen; TAK, orteronel. [28]

### 3.3.2.2

#### Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven is niet indirect vergeleken tussen darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT en abirateron en ADT. Het is derhalve niet mogelijk om te beoordelen of de kwaliteit van leven op de beide behandelingen verschilt van elkaar.

Gradeconclusie: niet mogelijk vanwege het ontbreken van gegevens.

### 3.3.3

#### Overige overwegingen

##### Directe vergelijking met docetaxel en ADT

##### Subgroepanalyses

In Bijlage 8 staan de resultaten van de vooraf gespecificeerde subgroepanalyses van de ARASENS studie weergegeven. In alle subgroepen was er sprake van een langere overleving in het voordeel van darolutamide. Het betrouwbaarheidsinterval doorkruiste bij sommige subgroepen de HR=1 grens. Dit is waarschijnlijk veroorzaakt door het lage aantal events en/of het lage aantal patiënten in de subgroep.

##### De novo versus recurrent

In de subgroep van patiënten met *de novo* mHSPC (85%) was er sprake van een statistisch significant effect (Bijlage 8). De HR is 0,71 (0,59-0,85), waardoor dit behandel-effect net niet voldoet aan de relatieve klinische relevantiegrenzen van de cieBOM (HR < 0,7). Omdat de mediane OS nog niet is bereikt in de darolutamide arm, is het onduidelijk of het effect voldoet aan de absolute klinische relevantiegrenzen van de cieBOM van meer dan 12 weken overlevingswinst.

In de subgroep met *recurrent* mHSPC patiënten is de HR 0,60 (0,35 – 1,05). Door het lage aantal events/patiënten is er geen sprake van een statistisch significant effect, ondanks dat de puntschatter een klinisch relevant effect aantoont.

##### Hoog volume versus laag volume

Ziektevolume werd initieel niet gemeten in ARASENS, maar is exploratief onderzocht

in het D180-rapport van het EMA. De indeling in hoog of laag ziektevolume is herleid op basis van de TNM-classificatie en het aantal/locatie van de metastasen. In 77% van de patiënten was er sprake van hoog volume ziekte. Uiteindelijk zijn deze analyses niet gepubliceerd in het EPAR en kunnen derhalve niet in dit rapport worden getoond. De effectiviteit in beide subgroepen was echter vergelijkbaar met die van de totale populatie.

#### *Recurrent en laag volume*

Verder hadden 51 patiënten (3,9%; 28 in de darolutamide arm en 23 in de placeboarm) in de ARASENS studie *recurrent én laag volume* mHSPC. [30] In Nederland zullen deze patiënten niet in aanmerking komen voor behandelintensivering met docetaxel, en dus ook niet voor de tripletcombinatiebehandeling met darolutamide. Het behandelingseffect zonder deze subgroep zou representatiever zijn voor de Nederlandse situatie, maar is niet bekend. Gezien het lage percentage (3,9%) acht het Zorginstituut de invloed van *recurrent* en laag volume patiënten op het algehele behandelingseffect beperkt.

#### *Vervolgbehandelingen*

Om het effect van OS goed te kunnen duiden, is het belangrijk het percentage en type vervolgbehandelingen in kaart te brengen. Ten tijde van de data cut-off kreeg, van de 315 patiënten die progressie kregen op of de behandeling met darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT staakten, 57% een of meerdere vervolgbehandelingen. De meest gegeven vervolgbehandelingen waren abirateron (36%), cabazitaxel (18%) en enzalutamide (15%), zoals weergegeven in Tabel 4. In de placeboarm kregen meer patiënten een of meerdere vervolgbehandelingen, namelijk 76%. Dit betrof ook met name abirateron (47%), gevolgd door enzalutamide (28%) en cabazitaxel of docetaxel (beiden 18%). Darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT laat dus een OS voordeel zien, ondanks het hogere percentage patiënten met een vervolgbehandeling in de placebo in combinatie met docetaxel en ADT arm, waarvan 75% tevens een ARTA kreeg. Op basis van de ARASENS studie lijkt *upfront* darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT te resulteren in een grotere winst dan sequentieel een andere ARTA en ADT.

**Tabel 4.** Anti-kankervervolgbehandelingen in ARASENS studie [27]

Subsequent Antineoplastic Therapy	Darolutamide +	Placebo + ADT +
	ADT + Docetaxel (N = 315 <sup>†</sup> )	Docetaxel (N = 495 <sup>†</sup> )
No. (%) of patients with subsequent life-prolonging systemic antineoplastic therapy	179 (56.8)	374 (75.6)
Abiraterone acetate	112 (35.6)	232 (46.9)
Enzalutamide	48 (15.2)	136 (27.5)
Cabazitaxel	57 (18.1)	89 (18.0)
Docetaxel	46 (14.6)	89 (18.0)
Radium-223	19 (6.0)	34 (6.9)
Sipuleucel-T	4 (1.3)	10 (2.0)
Lutetium-177 PSMA	2 (0.6)	7 (1.4)
Apalutamide	2 (0.6)	2 (0.4)

### Indirecte vergelijking met abirateron en ADT

#### *Beperkingen NMA*

Bij een valide NMA geldt de assumptie dat de afzonderlijke studies gemiddeld gezien vergelijkbaar zijn wat betreft belangrijke factoren die invloed kunnen hebben op het behandelingseffect (i.e. effectmodificerende factoren). Deze assumptie heet de assumptie van transitiviteit. Indien er niet voldaan wordt aan deze voorwaarde, en er dus sprake is van intransitiviteit, zijn de resultaten van de NMA niet betrouwbaar en is het niet gepast om indirect te vergelijken. [31, 32] De LATITUDE studie verschilde op een aantal belangrijke prognostische factoren van de twee andere studies (bijvoorbeeld vaker voorkomen van *de novo* ziekte en meer patiënten met een hogere ECOG score en/of een Gleason score > 8). Het is moeilijk uit te sluiten dat deze prognostische factoren geen invloed hebben op het behandelingseffect. Het vertrouwen in het effect is kleiner dan wanneer er sprake was geweest van een direct vergelijkende gerandomiseerde, gecontroleerde studie tussen darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT en abirateron en ADT. Er is daarom afgewaardeerd voor intransitiviteit. Een andere beperking van de NMA is dat er geen toegang was tot de ruwe data op patiëntniveau, maar alleen tot de aggregatie data op studieniveau. Verder kreeg 36% van de patiënten behandeld met darolutamide als vervolgbehandeling abirateron. In de abirateron studies kregen patiënten als vervolgbehandeling veelal docetaxel en in mindere mate een andere ARTA (enzalutamide). Dit kan de schatting van het behandelingseffect op de OS van darolutamide versus abirateron vertekenen. Hoe groot deze vertekening is en of dit leidt tot een overschatting of onderschatting is echter moeilijk te zeggen.

#### *Overige NMA's*

In de geïncludeerde NMA van Riaz et al. werd een statistisch significant effect gevonden in het voordeel van darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT op de algehele overleving. Hierin verschilt deze NMA van de overige NMA's waarin geen statistisch significant verschil werd gevonden tussen darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT en abirateron en ADT. Ook de NMA uitgevoerd in opdracht van de registratiehouder liet geen statistisch significante verbetering zien op de algehele overleving: HR 0,82 (0,65 tot 1,02). [33]

#### *Kwaliteit van leven*

Kwaliteit van leven is niet meegenomen in de NMA. Om toch een beeld te krijgen van de effecten op kwaliteit van leven van de behandelingen, is gekeken naar de afzonderlijke studies. Kwaliteit van leven werd met verschillende meetmethodes gemeten in de studies, wat vergelijken lastig maakt. Zo werd in de ARASENS studie de NCCN-FACT-FPSI-17 gebruikt, in de LATITUDE studie de FACT-P vragenlijst en in de STAMPEDE studie de EORTC QLQ-C30. In de STAMPEDE studie werd een statistisch significant hogere score, geassocieerd met een betere kwaliteit van leven, gevonden in de abirateron arm ten opzichte van de placeboarm, maar dit verschil was niet klinisch relevant. [34] In de LATITUDE studie werd middels de FACT-P aangetoond dat behandeling met abirateron en ADT verslechtering van de kwaliteit van leven statistisch significant vertraagde. Het is niet duidelijk of dit ook leidde tot een klinisch relevante vertraging. [35] Alles tezamen genomen lijkt de kwaliteit van leven behouden op zowel darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT als op abirateron en ADT.

#### *Tripletcombinatie abirateron in combinatie met docetaxel en ADT*

In de NMA van Riaz et al. (2023) is tevens de tripletcombinatie met abirateron in combinatie met docetaxel en ADT meegenomen. Gezien het zeer recent verschenen cieBOM advies (maart 2023) is het aannemelijk dat in de nabije toekomst patiënten

waarbij behandelintensivering wenselijk wordt geacht niet meer worden behandeld met docetaxel en ADT, maar met een van de tripletcombinaties (i.e. abirateron of darolutamide, beiden in combinatie met docetaxel en ADT). De plaats van de tripletcombinaties in het behandelalgoritme van mHSPC is op dit moment echter nog niet duidelijk. Er lijkt geen statistisch significant verschil te zijn in het behandelingseffect op de algehele overleving tussen de tripletcombinatie met darolutamide en de tripletcombinatie met abirateron (HR 0,91 [95% BI 0,68 – 1,22]; Figuur 5). [23, 28]

### 3.4 Ongunstige effecten

#### 3.4.1 Directe vergelijking met docetaxel en ADT

Tabel 5 geeft de bijwerkingen weer die het meest frequent voorkwamen in beide behandelarmen. Er werden geen grote verschillen gezien in type en incidentie van de bijwerkingen tussen de behandelarmen. Zo waren de meest gerapporteerde bijwerkingen (25% of meer in beide behandelarmen) alopecia, vermoeidheid, anemie, artralgie, perifeer oedeem, neutrofielentelling verlaagd en diarree. Veel van deze bijwerkingen zijn bijwerkingen die geassocieerd worden met docetaxel.

Bijwerkingen die vaker voorkwamen (in 3% of meer) in de darolutamide arm ten opzichte van de placeboarm waren een verminderde eetlust, hypertensie, ASAT verhoogd en pijn in de extremiteiten. Echter, de gemiddelde behandelduur op darolutamide was langer dan op placebo (31,9 maanden in de darolutamide arm versus 22,2 maanden in de placeboarm). Dit is hoogstwaarschijnlijk het gevolg van een verschil in staken van de behandeling door ziekteprogressie (54% in de darolutamide arm versus 80% in de placeboarm). Wanneer gecorrigeerd werd voor het verschil in behandelduur, was het vóórkomen van de bovengenoemde bijwerkingen niet verschillend.

**Tabel 5.** Ongunstige effecten van darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT vergeleken met docetaxel en ADT bij patiënten met gemetastaseerd hormoonsensitief prostaatacarcinoom [1, 27, 36] (let op: deze bijwerkingen hoeven niet gerelateerd te zijn aan de behandeling)

darolutamide + docetaxel + ADT (n=652)	placebo + docetaxel + ADT (n=650)	abirateron + ADT (n=onbekend)
--	---	----------------------------------

meest frequent (≥10%)	Alopecia, vermoeidheid, anemie, artralgie, perifere oedeem, neutrofielentelling verlaagd, diarree, leukocyten verlaagd, constipatie, opvlieger, rugpijn, verminderde eetlust, gewichtstoename, misselijkheid, ALAT verhoogd, pijn in de extremiteiten, ASAT verhoogd, pyrexie, hypertensie, hoest, botpijn, perifere neuropathie, hyperglycemie, insomnie, myalgie, dysgeusie, asthenie, neutropenie, stomatitis, perifere sensorische neuropathie	Alopecia, vermoeidheid, anemie, artralgie, perifere oedeem, neutrofielentelling verlaagd, diarree, leukocyten verlaagd, constipatie, opvlieger, rugpijn, verminderde eetlust, gewichtstoename, misselijkheid, ALAT verhoogd, pijn in de extremiteiten, ASAT verhoogd, pyrexie, hoest, botpijn, perifere neuropathie, insomnie, dysgeusie, asthenie, neutropenie, perifere sensorische neuropathie, urineweginfectie, dyspnoe, malaise	Urineweginfectie, hypokaliëmie, hypertriglycemie, cardiaal falen, angina pectoris, boezemfibrilleren, tachycardie, hypertensie, diarree, dyspepsie, ALAT/ASAT verhoogd, uitslag, hematurie, perifere oedeem, botbreuken
ernstig (graad 3 of meer)	Neutrofielentelling verlaagd, leukocyten verlaagd, neutropenie, hypertensie, ALAT/ASAT verhoogd, alopecia, vermoeidheid, anemie, artralgie, perifere oedeem, diarree, constipatie, rugpijn, verminderde eetlust, gewichtstoename, misselijkheid, pijn in de extremiteiten, pyrexie, botpijn, perifere neuropathie, hyperglycemie, myalgie, asthenie, stomatitis, perifere sensorische neuropathie, urinewegontsteking, dyspnoe	Neutrofielentelling verlaagd, leukocyten verlaagd, neutropenie, hypertensie, ALAT/ASAT verhoogd, alopecia, vermoeidheid, anemie, artralgie, perifere oedeem, diarree, constipatie, opvlieger, rugpijn, verminderde eetlust, gewichtstoename, misselijkheid, pijn in de extremiteiten, pyrexie, botpijn, hyperglycemie, myalgie, asthenie, stomatitis, perifere sensorische neuropathie, urinewegontsteking, dyspnoe	Urineweginfectie, hypokaliëmie, hypertriglycemie, cardiaal falen, angina pectoris, boezemfibrilleren, hypertensie, ALAT/ASAT verhoogd, perifere oedeem, botbreuken

#### 3.4.1.1

##### Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (SAEs)

Van de patiënten in de darolutamide arm hadden 29 patiënten (4,4%) SAEs gerelateerd aan de behandeling versus 23 (3,5%) in de placeboarm. Het relatieve effect is een relatief risico (RR) van 1,26 (0,74 – 2,15).

Gradeconclusie: door het brede 95% betrouwbaarheidsinterval is het onzeker [bewijs van lage kwaliteit] of darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT resulteert in een klinisch relevante verhoging van de interventiegerelateerde SAEs.

#### 3.4.1.2

##### Percentage stakers vanwege ongunstige effecten

Het percentage patiënten dat de behandeling met darolutamide/placebo staakte vanwege ongunstige effecten was vergelijkbaar in beide armen (13,5% in de darolutamide arm versus 10,6% in de placeboarm). Het relatieve risico is 1,27 (95% BI 0,95 – 1,71). De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in



staken van de behandeling was ASAT verhoogd (0,9% vs. 0,3 %), ALAT verhoogd (0,8% vs. 0,2%) en botpijn (0,3% vs. 1,4%).

Het staken van de behandeling met docetaxel vanwege ongunstige effecten kwam voor in 8,0% van de patiënten behandeld met darolutamide en 10,3% van de patiënten "behandeld" met placebo.

Gradeconclusie: darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT resulteert waarschijnlijk [bewijs van middelmatige kwaliteit] niet in een klinisch relevante toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten.

### 3.4.2 *Indirecte vergelijking met abirateron en ADT*

#### 3.4.2.1 Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (SAEs)

In de NMA waren de interventiegerelateerde SAEs niet meegenomen. Wel was er effect geschat voor de uitkomstmaat interventiegerelateerde graad 3 of meer ongunstige effecten. Er was geen sprake van een statistisch significant verschil in graad 3 of meer ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling tussen darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT en abirateron en ADT: RR 1,06 (95% BI 0,93 – 1,22).

Gradeconclusie: darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT verschilt niet klinisch relevant van abirateron en ADT wat betreft de interventiegerelateerde graad 3 of meer ongunstige effecten.

#### 3.4.2.2 Percentage stakers vanwege ongunstige effecten

Het percentage patiënten dat de behandeling staakte vanwege ongunstige effecten is niet weergegeven in de NMA. De ruwe getallen in de interventiearmen zijn wel weergegeven en bedroegen 14% bij darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT en 12% voor abirateron en ADT op basis van de LATITUDE studie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het aantal stakers vanwege ongunstige effecten van de STAMPEDE studie.

Gradeconclusie: niet mogelijk vanwege het ontbreken van gegevens.

### 3.4.3 *Overige overwegingen*

#### Directe vergelijking met docetaxel en ADT

De toevoeging van darolutamide resulteerde niet in een lager aantal cycli docetaxel. In de darolutamide arm ontvingen 88% van de patiënten alle zes cycli docetaxel versus 86% van de patiënten in de placeboarm. Dit laat zien dat de toevoeging van darolutamide over het algemeen goed verdragen wordt.

De registratiehouder heeft post-hoc veiligheidsanalyses aangeleverd waarbij gestratificeerd is naar hoog vs laag volume ziekte. De resultaten lieten geen grote verschillen zien in toxiciteit op basis van het ziektevolume.

#### Indirecte vergelijking met abirateron en ADT

Het aantal bijwerkingen bleek niet te verschillen tussen darolutamide en abirateron. Het type bijwerkingen verschilt echter wel. Zo kent abirateron bijwerkingen, zoals hypertensie (>10%) en cardiale bijwerkingen (1-10%). Daarnaast wordt abirateron gecombineerd met prednison, wat een belangrijk effect kan hebben op het bloed glucose van patiënten met diabetes.

### 3.5 Ervaring

De ervaring is weergegeven in tabel 6.

**Tabel 6.** Ervaring met darolutamide, docetaxel, abirateron en ADT bij mHSPC

	darolutamide + docetaxel + ADT	docetaxel + ADT	abirateron + ADT
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2023) <sup>a</sup>		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>			X (2018)
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>		X (2016)	

<sup>a</sup> Voor de behandeling van niet-gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (nmCRPC) is darolutamide in 2020 tot de markt toegelaten. De ervaring in Nederland is beperkt. Er is geen positief cieBOM advies voor deze indicatie.

### 3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

#### *Contra-indicaties*

Darolutamide kent geen contra-indicaties.

Abirateron is gecontra-indiceerd voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en bij gelijktijdig gebruik met radium-223.

#### *Specifieke groepen*

Voor darolutamide geldt dat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) die geen hemodialyse krijgen of een matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B en C) de aanbevolen startdosering gehalveerd wordt. Patiënten met klinisch significante cardiovasculaire ziekte in de afgelopen 6 maanden, waaronder beroerte, myocardinfarct, ernstige/instabiele angina pectoris, coronaire/perifere arteriële bypass en symptomatisch congestief hartfalen werden van de klinische studies uitgesloten. Hierdoor is de veiligheid van darolutamide bij deze patiënten niet vastgesteld.

#### *Interacties*

Verder blijkt dat er een beperkt risico is voor klinisch relevante geneesmiddel-interacties tussen darolutamide en geneesmiddelen die vaak worden gebruikt voor de behandeling van leeftijdsgebonden comorbiditeiten bij patiënten met prostaatkanker (bijvoorbeeld CYP3AR en P-gp inductoren).

Ook abirateron kent meerdere interacties met geneesmiddelen (CYP3A4-inductoren, CYP2D6 en CYP2C8).

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Patiënten met klinisch significante cardiovasculaire ziekte in de afgelopen 6 maanden, waaronder beroerte, myocardinfarct, ernstige/instabiele angina pectoris, coronaire/perifere arteriële bypass en symptomatisch congestief hartfalen werden

van de klinische studies uitgesloten. Hierdoor is de veiligheid van darolutamide bij deze patiënten niet vastgesteld. Als darolutamide wordt voorgeschreven, dienen patiënten met klinisch significante cardiovasculaire ziekte te worden behandeld voor deze aandoeningen volgens de vastgestelde behandelrichtlijnen.

Ook voor abirateron gelden voorzorgen voor gebruik bij patiënten met of met een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte.

### 3.7

#### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak is weergegeven in tabel 7. Docetaxel wordt intraveneus toegediend voor een korte periode (18 weken) terwijl abirateron oraal wordt toegediend maar voor een langere periode (maximaal 2 jaar).

**Tabel 7.** Gebruiksgemak van darolutamide, docetaxel, abirateron en ADT bij mHSPC

	<i>darolutamide</i>	<i>docetaxel</i>	<i>abirateron</i>	<i>ADT</i>
Toedieningswijze	oraal	infusie	oraal	subcutaan, intradermaal of intramusculair
Toedieningsfrequentie	2 dd	6 cycli elke 3 weken	1 dd + 1 dd prednison	elke maand of elke 3 of 6 maanden

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

Darolutamide is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC) in combinatie met docetaxel en androgeendeprivatie therapie (ADT). Er zijn meerdere behandelopties voor patiënten met mHSPC. Voor het selecteren van de vergelijkende behandeling is gekeken naar behandelingen die op het moment van deze beoordeling het meest worden ingezet bij patiënten die in aanmerking komen voor *upfront* behandelintensivering. Dit zijn docetaxel en ADT en abirateron en ADT. In het voorliggende rapport is derhalve met deze twee combinatiebehandelingen vergeleken.

#### *Directe vergelijking met docetaxel en ADT*

De effectiviteit en veiligheid van darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT is onderzocht in een RCT (ARASENS) bij patiënten met mHSPC, waarin direct vergeleken is met docetaxel en ADT. De volgende conclusies worden op basis van de klinische studie getrokken:

- Het primaire eindpunt waarop de studie gepowered is, is de OS. De toevoeging van darolutamide aan de behandeling met docetaxel en ADT resulteerde in een klinisch relevante winst op de OS. Omdat de mediaan nog niet bereikt was in de darolutamide arm is het niet mogelijk de absolute overlevingswinst te bepalen. De geschatte 48-maanden (4 jaar) survival rate was 62,7% en 50,4% in respectievelijk de darolutamide arm en de placeboarm.
- Subgroepanalyses lieten zien dat in hoog volume patiënten er sprake was van een statistisch significant en klinisch relevant effect op de OS. Bij *de novo* patiënten was er wel sprake van een statistisch significant effect op de OS, maar niet van een klinisch relevant effect. Dit zijn de groepen die bij uitstek de behandeling met darolutamide zullen krijgen. Een verklaring voor het gebrek aan klinische relevantie kan zijn dat de studie niet gepowered was op het detecteren van een klinisch relevant verschil in deze subgroepen. De subgroepen hoog versus laag volume waren ook niet vooraf gespecificeerd. Aangezien de puntschatters van deze subgroepen in dezelfde orde van grootte zijn als de puntschatter van de totale populatie, wordt dit niet als een belangrijke tekortkoming gezien.
- Kwaliteit van leven lijkt behouden in beide behandelarmen.
- Het veiligheidsprofiel van darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT is vergelijkbaar met dat van placebo in combinatie met docetaxel en ADT. De toevoeging van darolutamide resulteerde niet in statistisch significant meer ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling, meer stakers als gevolg van ongunstige effecten of een lagere toediening van het aantal cycli docetaxel. Deze gegevens wijzen erop dat de toevoeging van darolutamide wat betreft toxiciteit goed wordt verdragen.

In relatie tot de gunstige effecten zijn de ongunstige effecten van darolutamide acceptabel.

#### *Indirecte vergelijking met abirateron en ADT*

Er waren geen direct vergelijkende studies voorhanden waarin darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT vergeleken is met abirateron en ADT. Er is één

NMA geïnccludeerd in de analyse met de meest recente gegevens van de afzonderlijke darolutamide (ARASENS) en abirateron (LATITUDE en STAMPEDE) studies. De volgende conclusies worden op basis van de NMA getrokken:

- Darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT resulteerde niet in een klinisch relevante verbetering van de algehele overleving ten opzichte van abirateron en ADT.
- Het percentage interventiegerelateerde graad 3 of meer ongunstige effecten verschilde niet tussen darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT en abirateron en ADT.

Kwaliteit van leven is niet indirect vergeleken tussen darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT en abirateron en ADT. Op basis van de afzonderlijke studies blijft de kwaliteit van leven waarschijnlijk behouden na toevoeging van de verschillende interventies.

De ervaring met darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT is beperkt en met de andere geneesmiddelen voldoende (abirateron en ADT) of ruim (docetaxel en ADT). De toepasbaarheid en het gebruiksgemak van darolutamide zijn grotendeels gelijkwaardig aan dat van docetaxel en ADT en abirateron en ADT.

#### 4.2

##### **Eindconclusie**

Darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT bij gemetastaseerd hormoonsensitief prostaatscarcinoom voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Omdat een meerwaarde ten opzichte van abirateron en ADT niet is aangetoond, concludeert het Zorginstituut dat er sprake is van een gelijke waarde.

## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in maart 2023 met de volgende zoektermen:

#### Pubmed

Darolutamide OR Nubeqa AND metastatic AND (hormone-sensitive OR castration-sensitive) AND (prostate cancer)

Filter: Clinical trial, Meta-analysis, Randomized controlled trial, Systematic review

*Hits: 17*

#### Cochrane

Darolutamide OR Nubeqa AND metastatic AND (hormone-sensitive OR castration-sensitive) AND (prostate cancer)

*Relevante meta-analyses niet geïdentificeerd via Pubmed: 0*



## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur</b>	<b>Aantal patiënten</b>	<b>Patiëntkenmerken</b>	<b>Interventie en vergelijkende behandeling</b>	<b>Relevante uitkomstmaten</b>	<b>Commentaar, risk of bias</b>
---	---	-------------------------	-------------------------	---	--------------------------------	---------------------------------



Smith, 2022 <sup>[27]</sup>  ARASENS	Multinationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3 studie  F/U-duur: 43 maanden	1306 patiënten (1:1 gerandomiseerd)	Volwassen patiënten, ECOG score 0-1, histologische of cytologische bevestigde prostaatkanker, metastasen gedetecteerd op botscan/CT-scan/MRI-scan volgens RECIST v1.1, fit genoeg voor behandeling met docetaxel en ADT (door onderzoeker beoordeeld)  Belangrijkste exclusiecriteria: voorafgaande behandeling met LHRH-(ant)agonisten, tweede generatie AR-remmers (e.g. enzalutamide), CYP17-enzymremmer (e.g. abirateron), chemotherapie of immunotherapie; behandeling met radiotherapie/radiofarmaca binnen 2 weken voor randomisatie; CVD voorgeschiedenis	Darolutamide 600 mg 2 dd + docetaxel + ADT vs. placebo + docetaxel + ADT	Primair: algehele overleving Secundair: tijd tot CPRC, tijd tot pijnprogressie, symptomatische skeletgebeurtenisvrije overleving, tijd tot eerste symptomatische skelet event, tijd tot start volgende systemische antineoplastische therapie, tijd tot verergering ziektegerelateerde fysieke symptomen, tijd tot initiatie opioïd gebruik voor 7 of meer aaneensluitende dagen, veiligheid.  Patiënten werden bij de randomisatie gestratificeerd op de ernst van de ziekte (M1a, M1b, M1c volgens de TNM-stadierung) en alkalische fosfatase (ALP).	
Abirateron studies geïncludeerd in netwerk meta-analyse van Riaz et al. (2023) <sup>[28]</sup>						

James, 2017; James, 2022 <sup>[37, 29]</sup>  STAMPEDE	Multiarml, multistage, open-label, placebocontroleerde fase 3 studie  F/U duur eerste interimanalyse: 40 maanden  F/U duur finale analyse: 51,8 maanden	1917 patiënten, waarvan 1003 met gemetastaseerde ziekte (1:1 gerandomiseerd)	Patiënten met de novo, gemetastaseerd, klierpositief of hoog-risico lokaalgevoerde ziekte of recurrent ziekte	Abirateron 1000 mg 1 dd + prednisolon 5 mg 1 dd + ADT vs. placebo + ADT	OS, failure-free survival, ongunstige effecten	De studie was open-label en niet placebogecontroleerd. Ook patiënten met hoog-risico niet-gemetastaseerde ziekte konden worden geïncludeerd in de STAMPEDE trial. Deze zijn niet meegenomen in de NMA.
Fizazi, 2017; Fizazi, 2019 <sup>[38, 23]</sup>  LATITUDE	Multinationale, multicenter, dubbelgeblindeerde, placebocontroleerde fase 3 studie  F/U duur eerste interimanalyse: 30,4 maanden  F/U duur finale analyse: 51,8 maanden	1199 patiënten (1:1 gerandomiseerd)	Volwassen patiënten met ECOG score 0-2, met de novo, hoog risico mHSPC. Metastasen gedetecteerd op botscan/CT-scan/MRI-scan volgens RECIST v1.1	Abirateron 1000 mg 1 dd + prednison 5 mg 1 dd + ADT vs. placebo + ADT	Primair: OS en radiologische PFS Secundair: tijd tot skeletgerelateerd event, tijd tot PSA progressie, tijd tot volgende therapie, tijd tot start chemotherapie, tijd tot pijnprogressie	De studie betreft alleen hoog risico patiënten.



### Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Dou, 2023	NMA met focus op hoge Gleason score
Ramos-Esquivel, 2023	NMA gebaseerd op minder RCT's/patiënten en kortere follow-up van STAMPEDE studie dan de NMA van Riaz et al. (2023)
Cao, 2023	NMA met zowel niet-gemetastaseerde als gemetastaseerde prostaatkanker patiënten
Mandel, 2023	NMA met minder patiënten dan de NMA van Riaz et al. (2023) en geen informatie over ongunstige effecten
Menges, 2022	NMA met minder patiënten dan de NMA van Riaz et al. (2023) en includeert niet de PEACE-1 studie
Jian, 2022	NMA zonder STAMPEDE studie



## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG	2023	Samenvatting van de productkenmerken darolutamide
EMA / CBG	2023	European Public Assessment Report (EPAR) darolutamide
Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)	2016 (laatste modulaire revisie in 2018)	Richtlijn Prostaatcarcinoom



## Bijlage 5: Baselinekarakteristieken

Variabele	ARASENS		STAMPEDE		LATITUDE	
	Darolutamide + docetaxel + ADT (N=651)†	Placebo + docetaxel + ADT (N=654)†	Abirateron + ADT (N=501)	Placebo + ADT (N=502)	Abirateron + ADT (N=597)	Placebo + ADT (N=602)
Mediane leeftijd (spreiding/IQR) – jaren	67 (41-89)	67 (42-86)	67 (62-72)	67 (62-72)	68 (38-89)	67 (33-92)
ECOG performance status – aantal (%)‡						
0	72%	71%	78%	78%	NR	NR
1	28%	29%	22%	22%	NR	NR
Gleason score bij initiële diagnose – aantal (%)						
<8	19%	18%	26%	25%	2%	3%
≥8	78%	79%	74%	75%	98%	97%
Data ontbreekt	4%	3%				
Stadium metastase bij initiële diagnose – aantal (%)						
M1, metastasen op afstand	86%	87%	95%	93%	100%	100%
M0, geen metastasen op afstand	13%	13%	5%	7%	0%	0%
MX, metastasen op afstand niet beoordeeld	1%	1%				
Stadium metastase bij screening – aantal (%)						
M1a, niet-regionale lymfeklieren	4%	2%	NR	NR	47%	48%
M1b, botmetastasen met of zonder niet-regionale lymfeklierenmetastasen	79%	80%	NR	NR	97%	98%
M1c, orgaanmetastasen met of zonder niet-regionale lymfeklierenmetastasen	17%	18%	NR	NR	17%	17%
Ziektevolume						
Hoog	77%		54%	57%	82%	
Laag	23%		46%	43%	18%	
Mediane serum PSA-niveau (spreiding) – ng/ml**	30,3 (0,0–9.219,0)	24,2 (0,0–11.947,0)	96,3 (NR)	97,2 (NR)	NR	NR

\* Percentages zijn mogelijk niet 100 vanwege afronding.



† Eén patiënt die willekeurig was toegewezen aan de placebogroep maar darolutamide kreeg, werd opgenomen in de placebogroep in de volledige analyseset.

‡ ECOG performance status scores variëren van 0 tot 5, waarbij hogere scores duiden op grotere invaliditeit.

|| Gleason-scores voor het histologisch patroon van het carcinoom variëren van 6 tot 10, waarbij hogere scores wijzen op een agressievere vorm van prostaatkanker.

\*\* Deze waarden werden centraal beoordeeld. De monsters werden genomen terwijl de patiënten ADT kregen.

ADT= androgeendeprivatietherapie, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, NR= niet gerapporteerd, PSA= prostaat-specifiek antigeen.

## Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

ARASENS (Smith 2022)	+	+	?	-	+	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

Toelichting: ARASENS is een dubbelgeblindeerde studie. De deelnemers en de onderzoekers zijn geblindeerd, maar de *outcome assessors* niet. Bij een klein deel van de patiënten was er sprake van vroegtijdige deblinding (n=89). Deze patiënten en de onderzoeker wisten welke behandeling zij hebben ontvangen (actief of placebo). Volgens de registratiehouder werd het vroegtijdige deblinden gedaan om een geschikte vervolgbehandeling te kiezen. Echter, dit is een protocolovertreding en kan invloed hebben, vooral op subjectieve uitkomstmaten.

Trial Identification		Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Overall survival							
NCT00104715	GETUG-AFU1						
NCT00306966	CHAARTED						
NCT00268476	STAMPEDE						
NCT01715285	LATITUDE						
NCT02446405	ENZAMET						
NCT02677896	ARCHES						
NCT02489318	TITAN						
NCT01809891	SWOG 1216						
NCT01957436	PEACE1						
NCT02789502	ARASENS						
Progression free survival							
NCT00104715	GETUG-AFU1						
NCT00306966	CHAARTED						
NCT00268476	STAMPEDE						
NCT01715285	LATITUDE						
NCT02446405	ENZAMET						
NCT02677896	ARCHES						
NCT02489318	TITAN						
NCT01809891	SWOG 1216						
NCT01957436	PEACE1						
NCT02789502	ARASENS						
Grade 3 or higher adverse events							
NCT00268476	STAMPEDE						
NCT01715285	LATITUDE						
NCT02446405	ENZAMET						
NCT02677896	ARCHES						
NCT02489318	TITAN						
NCT01809891	SWOG 1216						
NCT01957436	PEACE1						
NCT02789502	ARASENS						

	Low
	Some concerns
	High

Toelichting: Risk of bias beoordeling van de NMA van Riaz et al. (2023). In het voorliggende rapport zijn de ARASENS (darolutamide) studie en de LATITUDE en STAMPEDE arm (abirateron) studies gebruikt. [28]

## Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT versus docetaxel en ADT bij gemetastaseerd hormoonsensitief prostaatacarcinoom: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	darolutamide + docetaxel + ADT	docetaxel + ADT	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

## Algehele overleving (follow up: mediaan 43 maanden)

1	RCT	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	651 deelnemers	654 deelnemers	<b>HR 0.68</b> (0.57 tot 0.80) [Algehele overleving]	<b>119 minder per 1.000</b> (van 165 minder tot 71 minder)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
							35.2%	46.5%				

## Kwaliteit van leven (gemeten met de BPI-SF en NCCN-FACT-FPSI-17)

1	RCT	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	niet te beoordelen <sup>c</sup>	niet gevonden	Gegevens over de kwaliteit van leven laten over het algemeen zien dat de kwaliteit van leven vergelijkbaar is tussen beide behandelarmen (zie pagina 22).			-	CRUCIAAL
---	-----	--------------	---------------------	--------------	---------------------------------	---------------	---	--	--	---	----------

Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten <sup>d</sup>

1	RCT	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	zeer ernstig <sup>e</sup>	niet gevonden	652 aantal deelnemers	650 aantal deelnemers	<b>RR 1.26</b> (0.74 tot 2.15)	<b>9 meer per 1000</b> (van 9 minder tot 41 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
							4.4% (n=29)	3.5% (n=23)				

Stakers als gevolg van ongunstige effecten <sup>d</sup>

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	darolutamide + docetaxel + ADT	docetaxel + ADT	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	RCT	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	ernstig <sup>f</sup>	niet gevonden	652 aantal deelnemers	650 aantal deelnemers	RR 1.27 (0.95 tot 1.71)	29 meer per 1000 (van 5 minder tot 75 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
							13.5% (n=88)	10.6% (n=69)				

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

## Explanations

- De klinische relevantiegrens van HR 0,70 wordt doorkruist door het 95%-betrouwbaarheidsinterval.
- De beroepsgroepen geven aan dat de tijd tot CRPC een opzichzelfstaande uitkomstmaat is belangrijk voor de patiënt. De relatie met OS en kwaliteit van leven zijn echter niet eenduidig aangetoond.
- Gegevens over de kwaliteit van leven zijn descriptief weergegeven. Dit maakt het niet mogelijk om te beoordelen of het behandelings-effect onnauwkeurig is.
- Het gaat hier om ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling met darolutamide/placebo en om het staken van de behandeling met darolutamide/placebo.
- Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist zowel de klinische relevantiegrens van een RR 0,75 als van RR 1,25.
- Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van RR 1,25.

Indirecte vergelijking darolutamide in combinatie met docetaxel en ADT versus abirateron en ADT bij gemetastaseerd hormoon sensitief prostaatscarcinoom: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie/ incoherentie <sup>a</sup>	Intransitiviteit	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Interventie	(Controle	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
<b>Algehele overleving</b>												
3	gerandomiseerde studies	niet ernstig	niet van toepassing <sup>a</sup>	ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	1938 deelnemers		<b>HR 0.80</b> (0.64 tot 1.00) [Algehele overleving]	<b>72 minder per 1.000</b> (van 133 minder tot 3 minder)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
<b>Kwaliteit van leven</b>												
-	-	-	-	-	-	-	Gegevens over de kwaliteit van leven zijn niet meegenomen in de NMA. Beschrijving van de gevonden effecten per studie is te vinden op pagina 28.		-	-	-	CRUCIAAL
<b>Interventiegerelateerde graad 3 of meer ongunstige effecten</b>												
3	gerandomiseerde studies	niet ernstig	niet van toepassing <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	2581 deelnemers		<b>RR 1,06</b> (0.93 tot 1.22)	<b>32 meer per 1.000</b> (van 38 minder tot 118 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
<b>Stakers als gevolg van ongunstige effecten</b>												
3	observationeel	-	-	-	-	-	Gegevens over stakers als gevolg van ongunstige effecten zijn niet meegenomen in de NMA. Beschrijving van de gevonden effecten per studie is te vinden op pagina 30.		-	-	-	CRUCIAAL

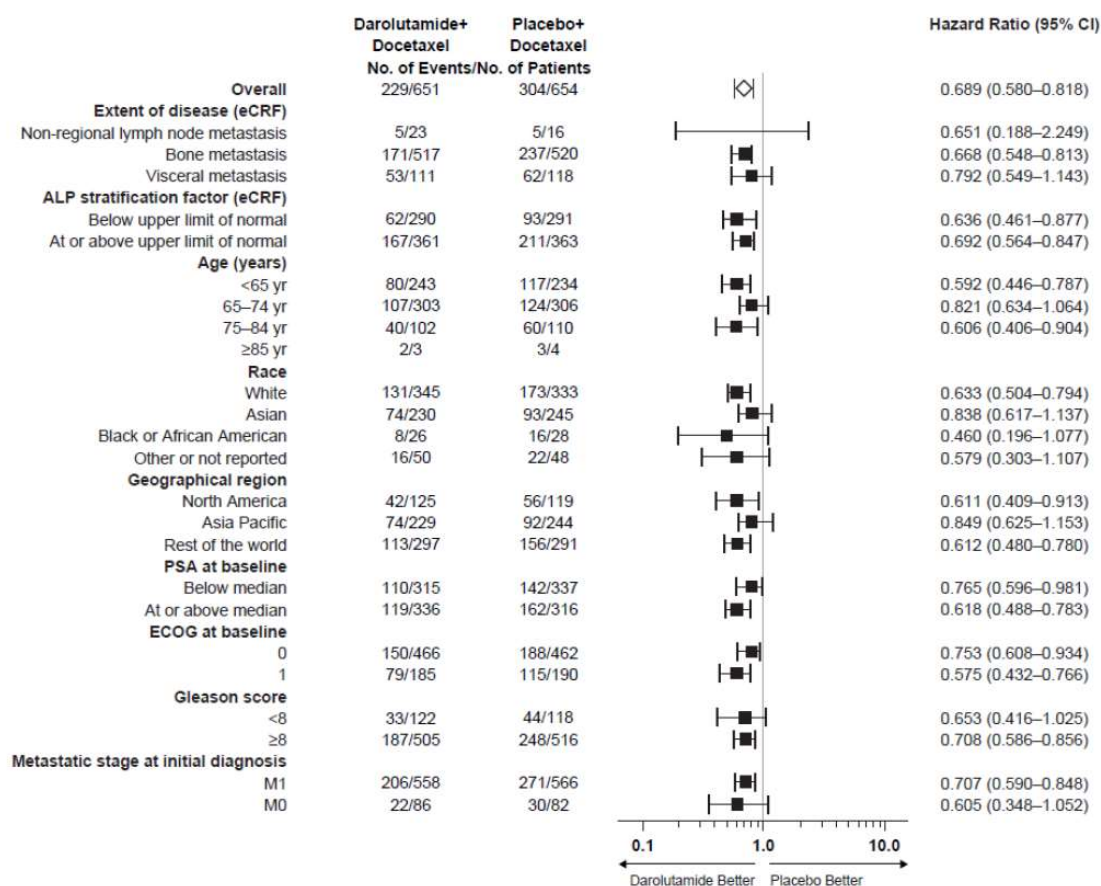
CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Explanations

a. Incoherentie bestaat wanneer direct en indirect bewijs niet coherent met elkaar zijn. Omdat er voor de vergelijking darolutamide versus abirateron geen direct bewijs voorhanden is, is het niet mogelijk om incoherentie te beoordelen.

- b. Er is geen sprake van een direct vergelijkende studie. Er zijn verschillen in patiëntkarakteristieken en follow-up duur tussen de afzonderlijke studies. Het is niet uit te sluiten dat deze verschillen geen invloed hebben gehad op het geschatte behandelresultaat. Het vertrouwen in het bewijs is verkleind.
- c. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van het behandelresultaat doorkruist de klinische relevantiegrens van HR 0,70.

## Bijlage 8: Subgroepanalyses ARASENS studie





DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport darolutamide (Nubeqa®) bij de behandeling van gemetastaseerd hormoongevoelig  
prostaatcarcinoom | 1 juli 2023

## Literatuur

1. CHMP. SmPC Nubeqa® 2022.
2. CHMP. EPAR Nubeqa® 2022.
3. Prostaatkankerstichting. Geraadpleegd op 14 februari 2023 via <https://prostaatkankerstichting.nl/prostaatkanker/wat-is-prostaatkanker/>.
4. Nederlandse Vereniging voor Urologie. Richtlijn Prostaatkarcinoom. 2018. Geraadpleegd op 14 februari 2023 via [https://richtlijnen database.nl/richtlijn/prostaatkarcinoom/prostaatkarcinoom\\_-\\_korte\\_beschrijving.html](https://richtlijnen database.nl/richtlijn/prostaatkarcinoom/prostaatkarcinoom_-_korte_beschrijving.html).
5. European Association of Urology. Prostate cancer. 2022. Geraadpleegd op 14 februari 2023 via <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>.
6. Antoni van Leeuwenhoek. Prostaatkanker. Geraadpleegd op 14 februari 2023 via <https://www.avl.nl/alles-over-kanker/kankersoorten/prostaatkanker/#symptomen-prostaatkanker>.
7. Drudge-Coates L, Oh WK, Tombal B, et al. Recognizing Symptom Burden in Advanced Prostate Cancer: A Global Patient and Caregiver Survey. Clin Genitourin Cancer 2018; 16: e411-e9.
8. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2015; 373: 737-46.
9. Fizazi K, Tran N, Fein L, 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. Lancet Oncol 2019; 20: 686-700.
10. IKNL. NKR cijfers: Overleving prostaatkanker. Geraadpleegd op 14 februari 2023 via [https://applicatie.nkr-cijfers.nl/?fs%7Cepidemiologie\\_id=527&fs%7Ctumor\\_id=345&fs%7Coverleving\\_ssoort\\_id=531&fs%7Cklassificatie\\_stadium\\_id=639&fs%7Cstadium\\_id=685%2C684%2C683%2C682%2C687&fs%7Cjaren\\_na\\_diagnose\\_id=688%2C689%2C690%2C691%2C692%2C693%2C694%2C695%2C696%2C697%2C698%2C699&cs%7Ctype=line&cs%7CxAxis=jaren\\_na\\_diagnose\\_id&cs%7Cseries=stadium\\_id&ts%7CcrowDimensions=stadium\\_id&ts%7CcolumnDimensions=jaren\\_na\\_diagnose\\_id&lang%7Clanguage=nl](https://applicatie.nkr-cijfers.nl/?fs%7Cepidemiologie_id=527&fs%7Ctumor_id=345&fs%7Coverleving_ssoort_id=531&fs%7Cklassificatie_stadium_id=639&fs%7Cstadium_id=685%2C684%2C683%2C682%2C687&fs%7Cjaren_na_diagnose_id=688%2C689%2C690%2C691%2C692%2C693%2C694%2C695%2C696%2C697%2C698%2C699&cs%7Ctype=line&cs%7CxAxis=jaren_na_diagnose_id&cs%7Cseries=stadium_id&ts%7CcrowDimensions=stadium_id&ts%7CcolumnDimensions=jaren_na_diagnose_id&lang%7Clanguage=nl).
11. Heesterman BL, van der Poel HG, Schoots IG, et al. Prognostic importance of concomitant non-regional lymph node and bone metastases in men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. BJU Int 2022; 130: 217-25.
12. Francini E, Gray KP, Xie W, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). Prostate 2018; 78: 889-95.
13. IKNL. Prevalentie prostaatkanker. Geraadpleegd op 14 februari 2023 via <https://iknl.nl/kankersoorten/prostaatkanker/registratie/prevalentie>.
14. IKNL. Incidentie prostaatkanker. Geraadpleegd op 14 februari 2023 via <https://iknl.nl/kankersoorten/prostaatkanker/registratie/incidentie>.
15. Richtlijncommissie Prostaatkarcinoom. Plaatsbepaling richtlijncommissie: upfront docetaxel bij gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatkarcinoom. 2018. Geraadpleegd op 14 februari 2023 via <https://www.nvmo.org/bom/plaatsbepaling-richtlijncommissie-upfront-docetaxel-bij-gemetastaseerd-hormoongevoelig-prostaatkarcinoom/?meta>.
16. Richtlijncommissie Prostaatkarcinoom. Plaatsbepaling richtlijncommissie: wat is

- de toegevoegde waarde van apalutamide? 2020. Geraadpleegd op 14 februari 2023 via Plaatsbepaling richtlijncommissie: wat is de toegevoegde waarde van apalutamide?
17. cieBOM. Docetaxel toegevoegd aan ADT bij hormoongevoelig prostaatacarcinoom. 2016. Geraadpleegd op 14 februari 2023 via <https://www.nvmo.org/bom/docetaxel-toegevoegd-aan-adt-bij-hormoongevoelig-prostaatacarcinoom/?meta>.
  18. cieBOM. Abirateron en prednison toegevoegd aan androgeendeprivatie-therapie bij hormoongevoelig prostaatacarcinoom. 2018. Geraadpleegd op 14 februari 2023 via <https://www.nvmo.org/bom/abirateron-en-prednison-toegevoegd-aan-androgeendeprivatietherapie-bij-hormoongevoelig-prostaatacarcinoom/?meta>.
  19. cieBOM. Apalutamide toegevoegd aan standaardbehandeling bij primair gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatacarcinoom. 2020. Geraadpleegd op 14 februari 2023 via <https://www.nvmo.org/bom/apalutamide-toegevoegd-aan-standaardbehandeling-bij-primair-gemetastaseerd-hormoongevoelig-prostaatacarcinoom/?meta>.
  20. cieBOM. Enzalutamide toegevoegd aan standaardbehandeling bij primair gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatacarcinoom. 2021. Geraadpleegd op 14 februari 2023 via <https://www.nvmo.org/bom/enzalutamide-toegevoegd-aan-standaardbehandeling-bij-primair-gemetastaseerd-hormoongevoelig-prostaatacarcinoom/?meta>.
  21. CieBOM. Abirateron en prednison toegevoegd aan androgeendeprivatietherapie met of zonder docetaxel bij hormoongevoelig gemetastaseerd prostaatacarcinoom. 2023.
  22. Medische Oncologie. Androgeendeprivatie, docetaxel en abirateron effectief tegen prostaatkanker. 2022. Geraadpleegd op 14 februari 2023 via <https://medischeoncologie.nl/artikelen/2022/oktober/androgeendeprivatie-docetaxel-en-abirateron-effectief-tegen-prostaatkanker>.
  23. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet* 2022; 399: 1695-707.
  24. NVMO. PASKWIL-criteria aangepast. *Medische Oncologie* 2016; 12.
  25. Mathias SD, Crosby RD, Qian Y, et al. Estimating minimally important differences for the worst pain rating of the Brief Pain Inventory-Short Form. *J Support Oncol* 2011; 9: 72-8.
  26. Beaumont JL, Butt Z, Li R, et al. Meaningful differences and validity for the NCCN/FACT-P Symptom Index: An analysis of the ALSYMPCA data. *Cancer* 2019; 125: 1877-85.
  27. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1132-42.
  28. Riaz IB, Naqvi SAA, He H, et al. First-line Systemic Treatment Options for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2023.
  29. James ND, Clarke NW, Cook A, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Int J Cancer* 2022; 151: 422-34.
  30. Hussain M, Tombal B, Saad F, et al. Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. *J Clin Oncol* 2023: Jco2300041.
  31. Chaimani A CD, Li T, Higgins JPT, Salanti G. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2022. Geraadpleegd op via

<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-11>.

32. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ : British Medical Journal* 2014; 349: g5630.
33. Lumanity. Indirect Treatment Comparison Results for Darolutamide versus Alternative Treatments for Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). 2022.
34. Rush HL, Murphy L, Morgans AK, et al. Quality of Life in Men With Prostate Cancer Randomly Allocated to Receive Docetaxel or Abiraterone in the STAMPEDE Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40: 825-36.
35. CHMP. EPAR Zytiga®. 2017.
36. CHMP. SmPC Zytiga®. 2016.
37. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377: 338-51.
38. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 352-60.



Zorginstituut Nederland

## Budgetimpactanalyse van darolutamide (Nubeqa®) voor de indicatie volwassen mannen met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer  
specialistische geneesmiddelen

Datum        4 april 2023  
Status        Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2022014086
Volgnummer	2022031806
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. M. Luyendijk Mevr. L.M. Huis in 't Veld
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Bayer B.V.



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—10
2.3	Kosten per patiënt per jaar—11
2.4	Aannames—14
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse—15</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie—17</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—19</b>





## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor darolutamide (Nubeqa®) voor de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische gelijke/meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Getoetst wordt of deze geschatte kosten het kostencriterium van €10 miljoen per jaar halen. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten). Verdere beoordeling van Zorginstituut Nederland van dit geneesmiddel is pas aan de orde indien aan dit kostencriterium voldaan wordt.

### 1.1 **Geregistreerde indicatie**

Darolutamide (Nubeqa®) is onderdeel van de parallelle vergoedingsprocedure van ZIN-CBG, dit betreft een pilot voor een indicatieuitbreiding. De CHMP heeft in januari 2023 een positieve opinie afgegeven voor de volgende indicatie: volwassen mannen met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC) in combinatie met docetaxel en androgeendepriivatetherapie (ADT). Dit is het eerste geneesmiddel in de parallelle procedure waarvan een indicatie uitbreiding wordt beoordeeld.

Darolutamide (Nubeqa®) is tevens geregistreerd voor de behandeling van volwassen mannen met niet-gemetastaseerde castratieresistent prostaatkanker (nmCRPC) met een hoog risico op het ontwikkelen van metastasen. Deze indicatie is niet beoordeeld door het Zorginstituut vanwege een beperkte budgetimpact. Doordat de Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (CieBOM) negatief adviseerde vanwege gegevens met een te korte follow-up duur (<3 jaar) wordt darolutamide bij nmCRPC niet vergoed in Nederland.

### 1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

Prostaatacarcinoom is de meest voorkomende kanker onder mannen in Nederland. Ongeveer 27% van de patiënten met prostaatkanker heeft metastasen bij initiële diagnose (*de novo* gemetastaseerd prostaatkanker) <sup>[1]</sup>. Daarnaast zijn er ook nog patiënten die later in het leven metastasen ontwikkelen (*recurrent* gemetastaseerd prostaatkanker). Gemetastaseerd prostaatkanker is niet meer te genezen en wordt dus palliatief behandeld <sup>[2]</sup>. Patiënten die bij initiële diagnose gemetastaseerde prostaatkanker hebben, hebben allemaal gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC).

De afgelopen decennia is het behandelarsenaal voor patiënten mHSPC enorm toegenomen. Sinds 2010 zijn er verschillende hormonale therapieën en chemotherapieën tot de markt toegelaten. Daarnaast is ook de overleving van patiënten mHSPC verbeterd over de tijd <sup>[3]</sup>.

Momenteel worden patiënten met mHSPC hormonaal behandeld (ADT) in de vorm van chirurgische of chemische castratie. Andere mogelijke behandelopties zijn ADT-radiotherapie, ADT-docetaxel, ADT-abirateron en prednison, ADT-enzalutamide of ADT-apalutamide. <sup>[4, 5]</sup> Hier zal de behandeling: darolutamide + docetaxel + ADT als behandeloptie aan toe worden gevoegd. Vooral in patiënten met hoog volume of hoog risico *de novo* gemetastaseerde ziekte wordt *upfront* intensivering toegepast (N.B.: abirateron is alleen geregistreerd voor hoog-risico mHSPC).

Door gebrek aan direct vergelijkende data is er op basis van de NVU richtlijn 2018 en cieBOM advies, geen voorkeur uit te spreken voor een van deze geneesmiddelen op basis van de effectiviteit, kwaliteit van leven of toxiciteit. Docetaxel genoot de voorkeur in de praktijk, omdat dit een relatief goedkope behandeling betreft. Doordat abirateron sinds september 2022 uit patent is, is er een toenemende trend in het voorschrijven van abirateron zichtbaar (zie **Tabel 1**). De urologen en internist-oncologen onderschrijven dat deze stijgende trend zal doorzetten. Hierdoor is abirateron een realistische behandeloptie geworden, ook voor patiënten die chemofit zijn voor docetaxel.

De tripletcombinatie met abirateron, docetaxel en ADT kan sinds kort ingezet worden in ziekenhuizen op basis van de gepubliceerde PEACE-1 studie. De verwachting is dat dit zal toenemen in de nabije toekomst. <sup>[6]</sup> Echter, omdat de triplet combinatie momenteel nog niet als standaardbehandeling wordt gezien, laat het Zorginstituut deze achterwege als vergelijkende behandeling. Apalutamide en enzalutamide worden op dit moment dan ook in veel mindere mate voorgeschreven (zie **Tabel 1**).

**Tabel 1: aantal verzekerden met declaratie van docetaxel, abirateron, enzalutamide of apalutamide bij de genoemde indicatie (bron Vektis data)**

Jaar	Docetaxel	Abirateron	Enzalutamide	Apalutamide
2018	344	43	-	-
2019	733	101	-	-
2020	807	187	-	-
2021	966	366	36	40
2022*	230	180	39	35

\*Nog niet het volledige jaar beschikbaar

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Uit de plaats van de behandeling blijkt dat er meerdere vergelijkende behandelingen zijn op dezelfde plek als darolutamide + docetaxel + ADT. Dit zijn docetaxel + ADT, abirateron + ADT en radiotherapie + ADT. Radiotherapie-ADT wordt in de praktijk alleen ingezet bij patiënten die geen behandelintensivering nodig hebben. Dat is niet de plek van darolutamide en om deze reden vindt er geen substitutie plaats naar darolutamide. In deze BIA zal derhalve een vergelijking worden gemaakt met docetaxel + ADT en abirateron + ADT. Radiotherapie + ADT blijft buiten beschouwing.

#### **Docetaxel + ADT**

##### Patiënten met *de novo* gemetastaseerd hormoongevoelig prostaat kanker

De incidentie van prostaatkanker is de afgelopen decennia flink toegenomen, maar ligt sinds 2017 rond de 13.000 per jaar. Daarnaast overlijden er jaarlijks ongeveer 3.000 patiënten aan prostaatkanker [7, 8].

Van de 13.000 patiënten met prostaatkanker heeft zo'n 27% (3.510) uitgezaaide ziekte (stadium IV) bij initiële diagnose (*de novo* mHSPC). [9] Van de overige patiënten ontwikkelt een deel nog metastasen later in het leven (recurrent mHSPC). Hoeveel patiënten dit precies zijn is onbekend.

##### Patiënten met *de novo* gemetastaseerd hormoongevoelig prostaat kanker die in aanmerking komen voor darolutamide + docetaxel + andorgeendeprivatie therapie

Darolutamide + docetaxel + ADT komt in de plaats van docetaxel + ADT. Daarom is er eerst gekeken naar hoeveel patiënten met *de novo* mHSPC momenteel behandeld worden met docetaxel + ADT. Op basis van gegevens uit de Nederlandse Kanker Registratie (NKR), is bekend dat er in 2020 825 *de novo* mHSPC-patiënten behandeld zijn met docetaxel + ADT. Dit komt neer op ongeveer 23% (825/3.510) van de patiënten met *de novo* mHSPC. Echter, laat een recente publicatie op basis van de NKR zien dat patiënten met *de novo* mHSPC minder vaak behandeld zijn met een taxaan-bevattende therapie gedurende de COVID-19 pandemie [10]. Het Zorginstituut kiest er daarom voor het percentage docetaxel + ADT te baseren op de studie van Heesterman et al. 2022. Volgens deze studie, ook op basis van de NKR, kreeg 40% van de patiënten gediagnostiseerd met *de novo* mHSPC vanaf oktober 2015 tot en met 2018, taxaan bevattende chemotherapie [11]. Op basis van dit percentage kan uitgerekend worden dat 1.404 patiënten (= 3.510 \* 40%) met *de novo* mHSPC in aanmerking komen voor darolutamide + docetaxel + ADT.

##### Totaal aantal patiënten met gemetastaseerd hormoongevoelig prostaat kanker die in aanmerking komen voor darolutamide + docetaxel + andorgeendeprivatie therapie

Zoals eerder aangegeven, is het op dit moment onbekend hoeveel nieuwe patiënten zich jaarlijks presenteren met *recurrent* mHSPC. De registratiehouder maakt

daarom een inschatting van het aantal patiënten met *recurrent* mHSPC dat behandeld is met docetaxel + ADT. Zij doen dit op basis van de ARASENS studie, een Nederlandse cohort studie van patiënten behandeld met docetaxel + ADT (1 ziekenhuis) en expert opinie. <sup>[12, 13]</sup> In beide studies is het percentage *de novo* versus *recurrent* ongeveer 85% versus 15%. Daarnaast geven klinische experts aan dat 80 tot 85% van alle mHSPC-patiënten *de novo* is en 15 tot 20% *recurrent*. Wanneer uit gegaan wordt van de verhouding 85%/15%, kan uitgerekend worden dat er, naast de 1.404 *de novo* mHSPC-patiënten nog 248 *recurrent* mHSPC-patiënten in aanmerking komen voor darolutamide + docetaxel + ADT. Recurrent patiënten met laag volume ziekte zullen hoogstwaarschijnlijk niet behandeld worden met de darolutamide + docetaxel + ADT combinatietherapie. Op basis van input van de registratiehouder worden afgerond 4% patiënten gezien die recurrent en laagvolume ziekte hebben. Deze patiënten komen niet in aanmerking voor darolutamide combinatiebehandeling en worden daarom niet meegenomen in deze BIA. (zie **Tabel 2**).

**Tabel 2: Geschatte aantal patiënten met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met darolutamide**

Stap in de berekening	Aantal patiënten	Bron
Incidentie prostaat kanker (jaarlijks)	13.000	IKNL
Waarvan <i>de novo</i> gemetastaseerd (stadium IV) (27%)	3.510	
Waarvan behandeld met docetaxel-ADT (40%)	1.404	Heesterman et al. 2022 <sup>[11]</sup>
Van patiënten behandeld met docetaxel-ADT:		
Verdeling <i>de novo</i> (85%)	1.404	Aanname op basis ARASENS studie
<i>Recurrent</i> metastasen (15%)	248	
Totaal aantal patiënten	1.652	
Correctie recurrent patiënten met laagvolume ziekte (96% patiënten die wel in aanmerking komen voor darolutamide)	1.587	ARASENS studie
<b>Totaal aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor darolutamide (docetaxel +ADT)</b>	<b>1.587</b>	

#### Abirateron + ADT

Het is ook mogelijk dat mHSPC patiënten die op dit moment behandeld worden met abirateron-ADT overgaan op darolutamide + docetaxel + ADT. Zoals eerder in de BIA is aangegeven bestaat er op basis van de data geen voorkeur tussen de huidige behandelopties. Voornamelijk op basis van kosten en voorkeur van arts en patiënt wordt een keuze gemaakt. Abirateron behoort tot de groep anti-androgenen (hierna afgekort als: ARPI). Andere geneesmiddelen die ook tot deze groep behoren zijn apalutamide, enzalutamide en darolutamide.

Op basis van Vektis declaratiedata wordt inzichtelijk gemaakt hoeveel patiënten zijn behandeld met abirateron + ADT. In 2021 zijn er 366 patiënten behandeld met abirateron + ADT.

Zie **Tabel 3** voor een overzicht van de patiënten behandeld met abirateron.

**Tabel 3: geschatte aantal patiënten behandeld met abirateron en in aanmerking komen voor behandeling met darolutamide**

Stap berekening	Aantal patiënten	Bron
Aantal patiënten behandeld met abirateron	366	Vektis
<b>Totaal aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor darolutamide (abirateron + ADT)</b>	366	

#### *Verandering behandellandschap abirateron-docetaxel*

Doordat abirateron sinds september 2022 uit patent is, is er een toenemende trend in het voorschrijven van abirateron zichtbaar (zie **Tabel 1**). De urologen en internist-oncologen onderschrijven dat deze stijgende trend zal doorzetten. Voorheen werd voornamelijk op financiële grond de voorkeur gegeven aan docetaxel, deze prikkel is nu weggevallen. Er zullen daarom meer patiënten worden behandeld met abirateron in plaats van docetaxel. Het is echter uiterst onzeker hoe deze trend zich precies gaat ontwikkelen in de toekomst. Na validatie met de beroepsgroep wordt een verschuiving van docetaxel naar abirateron ingeschat van 100 patiënten in jaar 2 en 150 patiënten in jaar 3. Hierbij werd ook aangegeven dat een inschatting op dit moment erg lastig is. Gezien de onzekerheid neemt het Zorginstituut deze verschuiving niet mee in de budgetimpactanalyse.

Daarnaast kan sinds kort de tripletcombinatie met abirateron + docetaxel + ADT worden ingezet in ziekenhuizen op basis van de gepubliceerde PEACE-1 studie. De verwachting is dat dit sterk zal toenemen in de nabije toekomst. <sup>[6]</sup> Echter, omdat de triplet combinatie momenteel ten tijde van de beoordeling nog niet als standaardbehandeling wordt gezien, laat het Zorginstituut deze achterwege als vergelijkende behandeling in de budgetimpactanalyse.

#### Patiënten die niet in aanmerking komen

mHSPC patiënten dienen darolutamide te starten in combinatie met docetaxel. Zo wordt de eerste cycli met docetaxel gestart worden binnen 6 weken na de start van de behandeling met darolutamide <sup>[14]</sup> Zo kunnen de meeste patiënten die al gestart zijn met de behandeling docetaxel + ADT geen darolutamide toegevoegd krijgen aan deze combinatie. Het wordt aangenomen dat het aantal patiënten waar darolutamide niet meer toegevoegd kan worden aan de al ingezette behandeling docetaxel + ADT laag is. Om deze reden worden deze patiënten in de budgetimpactanalyse buiten beschouwing gelaten.

#### Marktpenetratie

De registratiehouder verwacht dat de marktpenetratie van darolutamide voor het eerste, tweede en derde jaar respectievelijk 37%, 50% en 60% zal zijn. Uit het farmaco-economische dossier blijkt dat dit het gemiddelde percentage is van twee klinische experts.

Het Zorginstituut merkt op dat de genoemde percentages vrij laag lijken en kiest er in deze BIA voor om de marktpenetratie percentages op te hogen naar 40%, 60% en 90% in respectievelijk het 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> jaar na marktintroductie. Dit percentage wordt bevestigd door klinische experts geconsulteerd door het Zorginstituut. Het aantal patiënten dat zal starten met darolutamide komt daarmee de eerste 3 jaar uit op respectievelijk 635, 952 en 1.429. De marktpenetratie voor abirateron wordt geschat op 40%, 45%, 50% in respectievelijk jaar 1 tot en met 3. Hiermee komt het aantal patiënten na marktpenetratie uit op 146, 165 en 183 in respectievelijk jaar 1 tot en met 3.

Op basis van de ARASENS fase 3 studie waarin darolutamide + docetaxel + ADT versus docetaxel + ADT is onderzocht, wordt inzichtelijk dat na een follow-up duur van 3,5 jaar ongeveer 33,3% van de patiënten de behandeling staakt. <sup>[15]</sup> Grofweg komt dit neer op 10% van de patiënten per jaar. Het Zorginstituut neemt daarom aan dat na een halfjaar (jaar 2 van de BIA) 90% van de patiënten de behandeling voortzetten, en een jaar later van die patiënten nog 90% (jaar 3 van de BIA) de behandeling voortzetten. Zie **Tabel 4** voor alle patiëntenaantallen.

**Tabel 4: Geschatte aantal patiënten na marktpenetratie met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker dat in de komende drie jaar start met darolutamide**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
<b>Jaar 1</b>			
Startende patiënten 1 <sup>e</sup> jaar	635 docetaxel		
	146 abirateron		
<b>Jaar 2</b>			
Startende patiënten 1 <sup>e</sup> jaar		952 docetaxel	
		165 abirateron	
Voortgezette behandeling 2 <sup>e</sup> jaar*		572 docetaxel	
		131 abirateron	
<b>Jaar 3</b>			
Startende patiënten 1 <sup>e</sup> jaar			1.429 docetaxel
			183 abirateron
Voortgezette behandeling 2 <sup>e</sup> jaar			857 docetaxel
			149 abirateron
Voortgezette behandeling 3 <sup>e</sup> jaar			514 docetaxel
			118 abirateron
<b>Totaal</b>	<b>781</b>	<b>1.820</b>	<b>3.250</b>

\*Rekenvoorbeeld: van de startende patiënten zet 90% x 635 = 572 (docetaxel) en 90% x 146 = 131 (abirateron) de behandeling in het tweede jaar voort

#### Off-label gebruik en indicatieuitbreidingen

Er is geen reden om aan te nemen dat darolutamide buiten de geregistreerde indicatie gebruikt zal worden. De registratiehouder geeft aan geen indicatieuitbreiding te verwachten in de nabije toekomst. Het Zorginstituut merkt op dat er momenteel meerdere fase 3 gerandomiseerde studies lopen naar de effectiviteit van darolutamide in andere patiënten populaties. Zo loopt er een studie waarin darolutamide + ADT wordt vergeleken met ADT monotherapie in patiënten met mHSPC. Daarnaast lopen er diverse fase 3 studies naar de inzet van darolutamide bij niet-gemetastaseerd prostaatkanker <sup>[16]</sup>.

## 2.2

### **Substitutie**

De te substituerende behandelingen voor darolutamide + docetaxel + ADT zijn docetaxel + ADT en abirateron + ADT.

Darolutamide zal worden toegevoegd aan docetaxel + ADT. Wel moet worden opgemerkt dat bij toevoeging van darolutamide, patiënten in alle waarschijnlijkheid langer behandeld zullen worden met ADT. Dit gegeven de langere tijd tot overlijden welke gerapporteerd is in de ARASENS studie <sup>[12]</sup>.

Het Zorginstituut gaat er vanuit dat, bij het beschikbaar komen van darolutamide, alle patiënten darolutamide + docetaxel + ADT krijgen in plaats van docetaxel + ADT. Voor abirateron + ADT zullen alleen de patiënten overstappen die de behandeling met darolutamide + docetaxel + ADT willen en kunnen ontvangen.

### 2.3 **Kosten per patiënt per jaar**

Hieronder volgen de kosten per geneesmiddel: darolutamide, docetaxel en ADT. Tevens worden de kosten van abirateron weergegeven. De AIP van deze geneesmiddelen zijn afkomstig uit de Z-index van januari 2023.

#### Darolutamide

De aanbevolen dosering van darolutamide is 600 mg (twee tabletten van 300 mg) die tweemaal daags moeten worden ingenomen. Dit komt overeen met een totale dagelijkse dosis van 1200 mg. De apotheekinkoopprijs (AIP) van een verpakking darolutamide (112 stuks van 300 mg) is €3.062,48, wat neer komt op €27,34 per stuk en €109,37 per dag (4 stuks).

De gemiddelde behandelduur zoals gerapporteerd in de ARASENS studie is 31,9 maanden (2,7 jaar), de mediaan lag op 41 maanden (3,4 jaar).<sup>[14]</sup> Daarnaast is de gemiddelde progressie vrije overleving gerapporteerd in het FE als tijd tot castratieresistentie of overlijden (TTCROD) berekend door de registratiehouder op 51,96 maanden (4,33 jaar). De behandelduur van darolutamide is met de halfjaarlijkse correctie langer dan 3 jaar.

De kosten per patiënt per jaar van darolutamide komen daarmee uit op €39.922 (= €109,37 \* 365 dagen). De kosten per half jaar bedragen €19.961 (= €39.922 / 2) per patiënt.

#### Docetaxel

De aanbevolen dosering voor docetaxel is 75mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte iedere 3 weken gedurende 6 cycli (intraveneus) <sup>[17]</sup>. De registratiehouder geeft aan dat in de ARASENS-studie de mediane body surface area (BSA) 1,79 m<sup>2</sup>. Het Zorginstituut merkt op dat in deze studie ongeveer een derde van de patiënten een Aziatische afkomst heeft <sup>[12]</sup>. In verhouding zijn deze mannen vaak kleiner en lichter dan Nederlandse mannen. In deze BIA wordt daarom gerekend met het lichaamsoppervlakte (2,06 m<sup>2</sup>) van de gemiddelde Nederlandse man. Dit is berekend op basis van het gemiddelde gewicht (85,3) en de gemiddelde lengte (178,7) van Nederlandse mannen in de leeftijdsgroep 65-75 jaar <sup>[18]</sup>. Met een lichaamsoppervlakte van 2,06, is er gemiddeld 154 mg (= 75mg/m<sup>2</sup> \* 2,06 m<sup>2</sup>) docetaxel per week nodig. Docetaxel is beschikbaar in flacons met 20/80/140/160 mg van de actieve stof, dit betekent dat er 1 flacon van 160 gram nodig is of meerdere flacons van 80 of 20 mg. Docetaxel is beschikbaar in verschillende doseringen (20/80/140/160 mg). De prijs per mg van de goedkoopste variant flacons is hier steeds hetzelfde. De AIP van docetaxel (160 mg) bedraagt €563,52. Omdat patiënten elke 3 weken behandeld worden met docetaxel voor 6 cycli, komen de totale kosten per patiënt neer op €3.381 (= €563,52 \* 6 cycli).

Een kuur docetaxel wordt eenmalig toegediend en duurt ongeveer 4,5 maanden (6 cycli van 3 weken). Dit geldt zowel voor patiënten die behandeld worden met darolutamide + docetaxel + ADT als patiënten die behandeld worden met docetaxel-ADT. Alle kosten vallen binnen het eerste half jaar, waardoor een halfjaar correctie niet van toepassing is voor docetaxel.



### Androgeendeprivatie therapie (ADT)

Hormonale behandeling (ADT) voor patiënten met gemetastaseerd prostaatcarcinoom bestaat volgens de Nederlandse richtlijnen uit chirurgie (orchidectomie), of medicamenteuze behandeling [2]. In de BIA worden alleen geneesmiddelkosten meegenomen, de kosten van chirurgie (orchidectomie) blijven daarom buiten beschouwing. Op basis van de ARASENS studie zijn 98% van de mHSPC patiënten behandeld met chemische castratie.

Beschikbare medicamenteuze hormonale therapieën die gecombineerd worden met docetaxel, zijn luteïniserend hormoon releasing hormonen (LHRH): busereline, gosereline, leuproreline en triptoreline. Daarnaast is degarelix beschikbaar voor prostaatcarcinoom.

LHRH-agonisten zijn beschikbaar in verschillende doseringen onder verschillende merken. In de GIP databank worden de verhoudingen in gebruik tussen deze doseringen en merken inzichtelijk. In deze BIA is de dosering en merk die het meest gebruikt wordt in Nederland als uitgangspunt genomen voor de berekening van de kosten (zie behandelingschema tabel 3). De verdeling van het gebruik van de ADT is berekend aan de hand van het aantal verstrekte defined daily doses (DDD) per middel op basis van de GIP databank. Zie **Tabel 5** voor een overzicht.

Zoals eerder opgemerkt, verschilt de behandelduur van patiënten die behandeld worden met darolutamide + docetaxel + ADT ten opzichte van patiënten die behandeld worden met de behandeling docetaxel + ADT. In de ARASENS-studie hadden patiënten in de darolutamide + docetaxel + ADT arm een gemiddelde behandelduur van 31,9 maanden en patiënten in de placebo + docetaxel + ADT arm 22,2 maanden (mediaan respectievelijk 41 en 16,7 maanden). In deze BIA houdt het Zorginstituut de behandelduur uit deze studie aan. De behandelduur van ADT voor darolutamide + docetaxel + ADT is met de halfjaarlijkse correctie langer dan 3 jaar. Voor patiënten die worden behandeld met docetaxel + ADT is de behandelduur van ADT korter dan 3 jaar: 6 maanden in jaar 1, 12 maanden in jaar 2 en 4,2 maanden in jaar 3.

**Tabel 5: Behandelingschema, apotheek inkoopprijs en verdeling van het gebruik van verschillende hormonale therapieën**

ADT	Behandelingschema	AIP per dosis	Doses per jaar <sup>A</sup>	Kosten per jaar	Verdeling ADT
Busereline	9,45 mg elke 3 mnd	€ 552,21	4	€ 2.209	1%
Leuproreline	11,25 mg elke 3 mnd	€ 270,17	4	€ 1.081	47%
Gosereline	10,8 mg per 12 weken	€ 283,30	4,3	€ 1.228	35%
Triptoreline	22,5 mg per 24 weken	€ 494,48	2,2	€ 1.071	15%
Degarelix	Begindosis 240 mg, daarna 80 mg per maand	€ 138,23	8	€ 1.106	2%
			14	€ 1.935	
			12	€ 1.659	
<b>Gewogen gemiddelde half jaar</b>					<b>€580<sup>B</sup></b>
<b>Gewogen gemiddelde jaar 1</b>					<b>€1.156</b>
<b>Gewogen gemiddelde jaar 2 (voor darolutamide + docetaxel + ADT ook jaar 3)</b>					<b>€1.152</b>
<b>Gewogen gemiddelde jaar 3 (4,2 maanden) (docetaxel + ADT)</b>					<b>€403<sup>C</sup></b>

A: Degarelix is afwijkend door startdosering: In jaar 1: begindosis van 240 mg (= 3 doses van 80mg) + 80mg/maand (= 11 doses van 80mg) = totaal 14 doses van 80mg, dit komt neer op 8 doses van 80mg voor een half jaar: begindosis 240mg (=3 doses van 80mg) + 80mg/maand (=5 doses van 80mg). Voor jaar 2 e.v. 80mg/maand (=12 doses van 80mg) = totaal 12 doses van 80mg per jaar.

B: Voorbeeldberekening:  $(1\% \times €2.209 + 47\% \times €1.081 + 35\% \times €1.228 + 15\% \times €1.071) / 2 + 2\% \times €1.106 = €582$

C: Voorbeeldberekening: 22,2 maanden - 18 maanden = 4,2 maanden resterend jaar 3 \* €1.152/12 (= €96/maand) = 403

### Abirateron

Abirateron wordt eenmaal daags oraal ingenomen in een dosering van 1000mg (twee tabletten van 500mg of vier tabletten van 250mg). Prednison of prednisolon wordt aanbevolen in combinatie met abirateron ter preventie van misselijkheid en braken. Prednisolon wordt eenmaal daags ingenomen in een dosering van 5mg. Abirateron is beschikbaar in verschillende verpakkingen en sterktes. De 500mg tabletten zijn €32,66 per stuk. Per dag zijn twee tabletten nodig van 500mg wat neerkomt op €104,18. De variant van 250mg zijn €12,59 per stuk, per dag zijn er vier tabletten nodig wat neerkomt op €50,35 (Z-index april 2023). Op basis van de 250mg tabletten bedragen de kosten voor een jaar €18.377 (€50,35\*365 dagen) en voor een half jaar €9.188. De behandelduur van abirateron in combinatie met prednisolon wordt in de richtlijn NVU prostaatscarcinoom gesteld op 2 jaar. <sup>[19]</sup>

Belangrijk om hierbij te benoemen is dat abirateron per september 2022 uit patent is gegaan. Op dit moment zijn er generieke middelen op de markt. De lijstprijs die hier wordt genoemd is reeds de prijs van abirateron sinds het middel uit patent is gegaan. In de budgetimpactanalyse wordt geen rekening gehouden met de onderhandelde prijs van abirateron. Het is waarschijnlijk dat de prijs nog meer zal dalen in de toekomst maar het is onzeker hoeveel deze daling precies zal zijn.

De kosten van een tablet (5mg) prednisolon bedraagt €0,10 en de kosten per jaar bedragen €36,50. Omdat de kosten in vergelijking tot de andere geneesmiddelenkosten zo laag zijn worden de kosten van prednisolon alleen beschrijvend genoemd.

Voor wat betreft de bijbehorende ADT behandeling wordt de behandelduur van abirateron als uitgangspunt genomen. Dit is maximaal 2 jaar. De gewogen kosten in jaar 1 bedragen €582 (halfjaar correctie), jaar 2 €1.152 en voor de resterende 6 maanden (=24 maanden - 18 maanden) in jaar 3 €582.

### Samenvatting behandelkosten

Tabel 6 geeft een samenvatting van de bovengenoemde kosten voor darolutamide + docetaxel + ADT, docetaxel + ADT en abirateron + ADT.

**Tabel 6: Samenvatting behandelkosten voor darolutamide + docetaxel + ADT per patiënt per jaar**

Behandeling		jaar 1	jaar 2	jaar 3
darolutamide		€ 19.961	€ 39.922	€ 39.922
docetaxel		€ 3.381	€ -	€ -
ADT		€ 580	€ 1.152	€ 1.152
<b>Darolutamide + docetaxel + ADT</b>		<b>€ 23.922</b>	<b>€ 41.074</b>	<b>€ 41.074</b>
behandeling		jaar 1	jaar 2	jaar 3

docetaxel		€ 3.381	€ -	€ -
ADT		€ 580	€ 1.152	€ 403
<b>Docetaxel + ADT</b>		<b>€ 3.961</b>	<b>€ 1.152</b>	<b>€ 403</b>
Behandeling		Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Abirateron		€9.188	€18.377	€9.188
ADT		€580	€1.152	€580
<b>Abirateron + ADT</b>		<b>€9.769</b>	<b>€19.529</b>	<b>€9.769</b>

\*De gemiddelde behandelkosten in het eerste half jaar worden ook gepresenteerd omdat het Zorginstituut er vanuit gaat dat nieuwe patiënten gemiddeld halverwege het jaar instromen en dus in hun eerste jaar een half jaar behandeld worden.

## 2.4

### Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- 27% van de novo patiënten heeft gemetastaseerd (stadium 4) hormoongevoelig prostaatcarcinoom (mHSPC).
- De verhouding patiënten met de novo en recurrent mHSPC die docetaxel + ADT gebruiken is 85% versus 15%.
- 40% van de patiënten met mHSPC zijn fit genoeg voor behandeling met docetaxel + ADT en komen dus in aanmerking voor de combinatie darolutamide + docetaxel + ADT.
- De marktpenetratie voor docetaxel + ADT bedraagt 40%, 60% en 90% in respectievelijk jaar 1 tot en met 3.
- De marktpenetratie voor abirateron + ADT bedraagt 40%, 45% en 50% in respectievelijk jaar 1 tot en met 3.
- De behandeling met darolutamide en ADT duurt gemiddeld met de halfjaarlijkse correctie langer dan 3 jaar.
- Het percentage stakers wordt grofweg ingeschat op 10% per jaar.
- Van de patiënten die starten met darolutamide zal na een jaar (jaar 2 van de BIA) nog 90% onder behandeling zijn, en het jaar daarna (jaar 3 van de BIA) nog 90%.
- Radiotherapie + ADT wordt niet meegenomen als vergelijkende behandeling omdat dit alleen wordt ingezet bij patiënten die geen behandelintensivering nodig hebben. Dat is niet de plek van darolutamide en wordt daarom niet gesubstitueerd door darolutamide.
- Nieuwe patiënten stromen gemiddeld halverwege het jaar in.
- Er wordt 100% therapietrouw aangenomen.

### 3 Budgetimpactanalyse

In tabel 7 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer darolutamide (in combinatie met docetaxel + ADT) aan de bestaande behandelingen van volwassen mannen met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker wordt toegevoegd. In de tabellen zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 7: Raming van de totale kosten van de toevoeging van darolutamide aan het behandelarsenaal voor volwassen mannen met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker**

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten			Kosten per patiënt			Totale kosten per jaar				Meenemen van substitutie
		Doce taxel	Abira teron	totaal	Darolutamide + docetaxel +ADT	Docetaxel + ADT	Abirateron +ADT	Darolutamide + docetaxel + ADT	Docetaxel + ADT	Abirateron + ADT	Totaal docetaxel + abirateron	Totale kosten per jaar inclusief substitutie
1	40%	635	146	781	€ 23.922	€3.961	€ 9.769	€ 18.683.250	€ 2.515.494	€ 1.426.218	€ 3.941.712	€ 14.741.538
2	60%	952	165	1.117	€ 23.922	€3.961	€ 9.769	€ 26.721.115	€ 3.771.261	€ 1.611.822	€ 5.383.082	
		572	131	703	€ 41.074	€1.152	€ 19.529	€ 28.870.746	€ 658.451	€ 2.566.084	€ 3.224.535	€ 46.984.243
								<b>€ 55.591.860</b>			<b>€ 8.607.618</b>	
3	90%	1.429	183	1.612	€ 23.922	€3.961	€ 9.769	€ 38.562.611	€ 5.660.852	€ 1.787.657	€ 7.448.509	
		857	149	1.005	€ 41.074	€1.152	€ 19.529	€ 41.291.451	€ 987.158	€ 2.900.027	€ 3.887.185	
		514	118	633	€ 41.074	€403	€ 9.769	€ 25.983.671	€ 207.412	€ 1.155.237	€ 1.362.649	€ 93.139.390
								<b>€ 105.837.733</b>			<b>€ 12.698.343</b>	

## 4 Conclusie

Deze budgetimpactanalyse maakt een inschatting van de potentiële meerkosten van vergoeding van darolutamide (Nubeqa®) bij de behandeling volwassen mannen met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker. Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie 3.250 patiënten behandeld zullen worden met darolutamide. Behandeling met de combinatietherapie darolutamide + docetaxel + ADT kost per patiënt per half jaar €23.922 en voor jaar 2 en verder €41.074. De totale kosten voor darolutamide komen daarmee afgerond op €93,1 miljoen wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van docetaxel-ADT en abirateron-ADT.

Daarnaast is abirateron in september 2022 uit patent gegaan. Op dit moment zijn er generieke middelen op de markt. Clinici geven aan dat het verwacht wordt dat abirateron daardoor meer zal worden voorgeschreven. Het is echter onzeker hoe hard het aantal gebruikers precies zal gaan stijgen. De lijstprijs die hier wordt genoemd is reeds de prijs van abirateron sinds het middel uit patent is gegaan. In de budgetimpactanalyse wordt geen rekening gehouden met de onderhandelde prijs van abirateron. Het is waarschijnlijk dat de prijs nog meer zal dalen in de toekomst maar het is onzeker hoeveel deze daling precies zal zijn. Er zijn aanwijzingen dat deze daling ligt tussen de 70% en 90%. De budgetimpact zal in dat geval stijgen, de geschatte budgetimpact is dus zeer waarschijnlijk een ondergrens. Het is belangrijk om te benadrukken dat de budgetimpactanalyse een momentopname is, op basis van de nu bekende lijstprijs van abirateron.

Er bestaat verder met name onzekerheid over het aantal patiënten dat jaarlijks wordt gediagnostiseerd met *recurrent* gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatkanker en over de marktpenetratie.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 17 april 2023.*



## 5 Referenties

1. (IKNL) IKN (2022). Prostaatkanker. Retrieved 23-08-2022, from <https://iknl.nl/kankersoorten/prostaatkanker>.
2. Specialisten FM (2016). Richtlijn Prostaatacarcinoom - Behandling gemetastaseerd prostaatacarcinoom. from [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prostaatacarcinoom/gemetastaseerd\\_prostaatacarcinoom.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prostaatacarcinoom/gemetastaseerd_prostaatacarcinoom.html).
3. Westgeest H, Kuppen M, van den Eertwegh A, et al. The effects of new life-prolonging drugs for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients in a real-world population. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2021; 24: 871-9.
4. NVv U. Richtlijn prostaatacarcinoom 2018. 2018: pagina's. Geraadpleegd op via [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prostaatacarcinoom/prostaatacarcinoom\\_-\\_korte\\_beschrijving.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prostaatacarcinoom/prostaatacarcinoom_-_korte_beschrijving.html).
5. NVMO - commissie BOM (2023). Adviezen cieBOM prostaatacarcinoom 2010-2022. from <https://www.nvmo.org/bom-type/bom/?order=disease>.
6. Bayer. Verslag adviesraad: Darolutamide (NUBEQA®) bij patiënten met gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatacarcinoom (mHSPC). 2022: pagina's. Geraadpleegd op via.
7. (IKNL) IKN (2022). Incidentie prostaatkanker. Retrieved 23-08-2022, from <https://iknl.nl/kankersoorten/prostaatkanker/registratie/incidentie>.
8. (IKNL) IKN (2022). NKR cijfers - sterfte. Retrieved 23-08-2022, 2022, from [https://iknl.nl/nkr-cijfers?fs%7Cepidemiologie\\_id=526&fs%7Ctumor\\_id=1&fs%7Cregio\\_id=550&fs%7Cperiode\\_id=564%2C565%2C566%2C567%2C568%2C569%2C570%2C571%2C572%2C573%2C574%2C575%2C576%2C577%2C578%2C579%2C580%2C581%2C582%2C583%2C584%2C585%2C586%2C587%2C588%2C589%2C590%2C591%2C592%2C593%2C594%2C563%2C562&fs%7Cgeslacht\\_id=645&fs%7Cleeftijdsgroep\\_id=678&fs%7Cjaren\\_na\\_diagnose\\_id=688&fs%7Ceenheid\\_id=704&cs%7Ctype=line&cs%7CxAxis=periode\\_id&cs%7Cseries=epidemiologie\\_id&ts%7CrownDimensions=periode\\_id&ts%7CcolumnDimensions=&lang%7Clanguage=nl](https://iknl.nl/nkr-cijfers?fs%7Cepidemiologie_id=526&fs%7Ctumor_id=1&fs%7Cregio_id=550&fs%7Cperiode_id=564%2C565%2C566%2C567%2C568%2C569%2C570%2C571%2C572%2C573%2C574%2C575%2C576%2C577%2C578%2C579%2C580%2C581%2C582%2C583%2C584%2C585%2C586%2C587%2C588%2C589%2C590%2C591%2C592%2C593%2C594%2C563%2C562&fs%7Cgeslacht_id=645&fs%7Cleeftijdsgroep_id=678&fs%7Cjaren_na_diagnose_id=688&fs%7Ceenheid_id=704&cs%7Ctype=line&cs%7CxAxis=periode_id&cs%7Cseries=epidemiologie_id&ts%7CrownDimensions=periode_id&ts%7CcolumnDimensions=&lang%7Clanguage=nl).
9. IKNL. Cijfers opgevraagd bij IKNL/NKR 2022.
10. van Deukeren D, Heesterman BL, Roelofs L, et al. Impact of the COVID-19 outbreak on prostate cancer care in the Netherlands. *Cancer treatment and research communications* 2022; 31: 100553.
11. Heesterman BL, van der Poel HG, Schoots IG, et al. Prognostic importance of concomitant non-regional lymph node and bone metastases in men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *BJU international* 2022; 130: 217-25.
12. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2022; 386: 1132-42.
13. Bayer. Adviesraad: Darolutamide (NUBEQA®) bij patiënten met gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatacarcinoom (mHSPC). 2022: pagina's. Geraadpleegd op via.
14. Bayer. clinical study report PH-42024. 2022: pagina's. Geraadpleegd op via.
15. Smith MR, Hussain MHA, Saad F, et al. Overall survival with darolutamide versus placebo in combination with androgen-deprivation therapy and



- docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the phase 3 ARASENS trial. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40: 13-.
16. NIH (2022). Retrieved 23-08-2022, from <https://clinicaltrials.gov/>.
  17. Nederland Z (2022). Farmacotherapeutisch Kompas - docetaxel. from <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/docetaxel>.
  18. (CBS) CBvS (2022). Lengte en gewicht van personen, ondergewicht en overgewicht; vanaf 1981. from <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/81565NED/table?dl=2AA3B>.
  19. NVU (2022). Prostaatcarcinoom. from [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prostaatcarcinoom/gemetastaseerd\\_prostaatcarcinoom/abirateron\\_adt\\_versus\\_docetaxel\\_adt.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prostaatcarcinoom/gemetastaseerd_prostaatcarcinoom/abirateron_adt_versus_docetaxel_adt.html).



Zorginstituut Nederland

## Budgetimpactanalyse van darolutamide (Nubeqa®) voor de indicatie volwassen mannen met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer  
specialistische geneesmiddelen

Datum        4 april 2023  
Status        Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2022014086
Volgnummer	2022031806
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. M. Luyendijk Mevr. L.M. Huis in 't Veld
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Bayer B.V.



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—10
2.3	Kosten per patiënt per jaar—11
2.4	Aannames—14
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse—15</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie—17</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—19</b>



## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor darolutamide (Nubeqa®) voor de behandeling van volwassen mannen met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische gelijke/meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden.

### 1.1 **Geregistreerde indicatie**

Darolutamide (Nubeqa®) is onderdeel van de parallele vergoedingsprocedure van ZIN-CBG, dit betreft een pilot voor een indicatieuitbreiding. De CHMP heeft in januari 2023 een positieve opinie afgegeven voor de volgende indicatie: volwassen mannen met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC) in combinatie met docetaxel en androgeendepriprivatietherapie (ADT). Dit is het eerste geneesmiddel in de parallele procedure waarvan een indicatie uitbreiding wordt beoordeeld.

Darolutamide (Nubeqa®) is tevens geregistreerd voor de behandeling van volwassen mannen met niet-gemetastaseerde castratieresistent prostaatkanker (nmCRPC) met een hoog risico op het ontwikkelen van metastasen. Deze indicatie is niet beoordeeld door het Zorginstituut vanwege een beperkte budgetimpact. Doordat de Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (CieBOM) negatief adviseerde vanwege gegevens met een te korte follow-up duur (<3 jaar) wordt darolutamide bij nmCRPC niet vergoed in Nederland.

### 1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

Prostaatacarcinoom is de meest voorkomende kanker onder mannen in Nederland. Ongeveer 27% van de patiënten met prostaatkanker heeft metastasen bij initiële diagnose (*de novo* gemetastaseerd prostaatkanker) <sup>[1]</sup>. Daarnaast zijn er ook nog patiënten die later in het leven metastasen ontwikkelen (*recurrent* gemetastaseerd prostaatkanker). Gemetastaseerd prostaatkanker is niet meer te genezen en wordt dus palliatief behandeld <sup>[2]</sup>. Patiënten die bij initiële diagnose gemetastaseerde prostaatkanker hebben, hebben allemaal gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC).

De afgelopen decennia is het behandelarsenaal voor patiënten mHSPC enorm toegenomen. Sinds 2010 zijn er verschillende hormonale therapieën en chemotherapieën tot de markt toegelaten. Daarnaast is ook de overleving van patiënten mHSPC verbeterd over de tijd <sup>[3]</sup>.

Momenteel worden patiënten met mHSPC hormonaal behandeld (ADT) in de vorm van chirurgische of chemische castratie. Andere mogelijke behandelopties zijn ADT-radiotherapie, ADT-docetaxel, ADT-abirateron en prednison, ADT-enzalutamide of ADT-apalutamide. <sup>[4, 5]</sup> Hier zal de behandeling: darolutamide + docetaxel + ADT als behandeloptie aan toe worden gevoegd. Vooral in patiënten met hoog volume of hoog risico *de novo* gemetastaseerde ziekte wordt *upfront* intensivering toegepast

(N.B.: abirateron is alleen geregistreerd voor hoog-risico mHSPC).

Door gebrek aan direct vergelijkende data is er op basis van de NVU richtlijn 2018 en cieBOM advies, geen voorkeur uit te spreken voor een van deze geneesmiddelen op basis van de effectiviteit, kwaliteit van leven of toxiciteit. Docetaxel genoot de voorkeur in de praktijk, omdat dit een relatief goedkope behandeling betreft. Doordat abirateron sinds september 2022 uit patent is, is er een toenemende trend in het voorschrijven van abirateron zichtbaar (zie **Tabel 1**). De urologen en internist-oncologen onderschrijven dat deze stijgende trend zal doorzetten. Hierdoor is abirateron een realistische behandeloptie geworden, ook voor patiënten die chemofit zijn voor docetaxel.

De tripletcombinatie met abirateron, docetaxel en ADT kan sinds kort ingezet worden in ziekenhuizen op basis van de gepubliceerde PEACE-1 studie. De verwachting is dat dit zal toenemen in de nabije toekomst. <sup>[6]</sup> Echter, omdat de triplet combinatie momenteel nog niet als standaardbehandeling wordt gezien, laat het Zorginstituut deze achterwege als vergelijkende behandeling. Apalutamide en enzalutamide worden op dit moment dan ook in veel mindere mate voorgeschreven (zie **Tabel 1**).

**Tabel 1: aantal verzekerden met declaratie van docetaxel, abirateron, enzalutamide of apalutamide bij de genoemde indicatie (bron Vektis data)**

Jaar	Docetaxel	Abirateron	Enzalutamide	Apalutamide
2018	344	43	-	-
2019	733	101	-	-
2020	807	187	-	-
2021	966	366	36	40
2022*	230	180	39	35

\*Nog niet het volledige jaar beschikbaar



## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Uit de plaats van de behandeling blijkt dat er meerdere vergelijkende behandelingen zijn op dezelfde plek als darolutamide + docetaxel + ADT. Dit zijn docetaxel + ADT, abirateron + ADT en radiotherapie + ADT. Radiotherapie-ADT wordt in de praktijk alleen ingezet bij patiënten die geen behandelintensivering nodig hebben. Dat is niet de plek van darolutamide en om deze reden vindt er geen substitutie plaats naar darolutamide. In deze BIA zal derhalve een vergelijking worden gemaakt met docetaxel + ADT en abirateron + ADT. Radiotherapie + ADT blijft buiten beschouwing.

#### **Docetaxel + ADT**

##### Patiënten met *de novo* gemetastaseerd hormoongevoelig prostaat kanker

De incidentie van prostaatkanker is de afgelopen decennia flink toegenomen, maar ligt sinds 2017 rond de 13.000 per jaar. Daarnaast overlijden er jaarlijks ongeveer 3.000 patiënten aan prostaatkanker [7, 8].

Van de 13.000 patiënten met prostaatkanker heeft zo'n 27% (3.510) uitgezaaide ziekte (stadium IV) bij initiële diagnose (*de novo* mHSPC). [9] Van de overige patiënten ontwikkelt een deel nog metastasen later in het leven (recurrent mHSPC). Hoeveel patiënten dit precies zijn is onbekend.

##### Patiënten met *de novo* gemetastaseerd hormoongevoelig prostaat kanker die in aanmerking komen voor darolutamide + docetaxel + andorgeendeprievatie therapie

Darolutamide + docetaxel + ADT komt in de plaats van docetaxel + ADT. Daarom is er eerst gekeken naar hoeveel patiënten met *de novo* mHSPC momenteel behandeld worden met docetaxel + ADT. Op basis van gegevens uit de Nederlandse Kanker Registratie (NKR), is bekend dat er in 2020 825 *de novo* mHSPC-patiënten behandeld zijn met docetaxel + ADT. Dit komt neer op ongeveer 23% (825/3.510) van de patiënten met *de novo* mHSPC. Echter, laat een recente publicatie op basis van de NKR zien dat patiënten met *de novo* mHSPC minder vaak behandeld zijn met een taxaan-bevattende therapie gedurende de COVID-19 pandemie [10]. Het Zorginstituut kiest er daarom voor het percentage docetaxel + ADT te baseren op de studie van Heesterman et al. 2022. Volgens deze studie, ook op basis van de NKR, kreeg 40% van de patiënten gediagnostiseerd met *de novo* mHSPC vanaf oktober 2015 tot en met 2018, taxaan bevattende chemotherapie [11]. Op basis van dit percentage kan uitgerekend worden dat 1.404 patiënten (= 3.510 \* 40%) met *de novo* mHSPC in aanmerking komen voor darolutamide + docetaxel + ADT.

##### Totaal aantal patiënten met gemetastaseerd hormoongevoelig prostaat kanker die in aanmerking komen voor darolutamide + docetaxel + andorgeendeprievatie therapie

Zoals eerder aangegeven, is het op dit moment onbekend hoeveel nieuwe patiënten zich jaarlijks presenteren met *recurrent* mHSPC. De registratiehouder maakt

daarom een inschatting van het aantal patiënten met *recurrent* mHSPC dat behandeld is met docetaxel + ADT. Zij doen dit op basis van de ARASENS studie, een Nederlandse cohort studie van patiënten behandeld met docetaxel + ADT (1 ziekenhuis) en expert opinie. <sup>[12, 13]</sup> In beide studies is het percentage *de novo* versus *recurrent* ongeveer 85% versus 15%. Daarnaast geven klinische experts aan dat 80 tot 85% van alle mHSPC-patiënten *de novo* is en 15 tot 20% *recurrent*. Wanneer uit gegaan wordt van de verhouding 85%/15%, kan uitgerekend worden dat er, naast de 1.404 *de novo* mHSPC-patiënten nog 248 *recurrent* mHSPC-patiënten in aanmerking komen voor darolutamide + docetaxel + ADT. Recurrent patiënten met laag volume ziekte zullen hoogstwaarschijnlijk niet behandeld worden met de darolutamide + docetaxel + ADT combinatietherapie. Op basis van input van de registratiehouder worden afgerond 4% patiënten gezien die recurrent en laagvolume ziekte hebben. Deze patiënten komen niet in aanmerking voor darolutamide combinatiebehandeling en worden daarom niet meegenomen in deze BIA. (zie **Tabel 2**).

**Tabel 2: Geschatte aantal patiënten met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met darolutamide**

Stap in de berekening	Aantal patiënten	Bron
Incidentie prostaat kanker (jaarlijks)	13.000	IKNL
Waarvan <i>de novo</i> gemetastaseerd (stadium IV) (27%)	3.510	
Waarvan behandeld met docetaxel-ADT (40%)	1.404	Heesterman et al. 2022 <sup>[11]</sup>
Van patiënten behandeld met docetaxel-ADT:		
Verdeling <i>de novo</i> (85%)	1.404	Aanname op basis ARASENS studie
<i>Recurrent</i> metastasen (15%)	248	
Totaal aantal patiënten	1.652	
Correctie recurrent patiënten met laagvolume ziekte (96% patiënten die wel in aanmerking komen voor darolutamide)	1.587	ARASENS studie
<b>Totaal aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor darolutamide (docetaxel +ADT)</b>	<b>1.587</b>	

#### Abirateron + ADT

Het is ook mogelijk dat mHSPC patiënten die op dit moment behandeld worden met abirateron-ADT overgaan op darolutamide + docetaxel + ADT. Zoals eerder in de BIA is aangegeven bestaat er op basis van de data geen voorkeur tussen de huidige behandelopties. Voornamelijk op basis van kosten en voorkeur van arts en patiënt wordt een keuze gemaakt. Abirateron behoort tot de groep anti-androgenen (hierna afgekort als: ARPI). Andere geneesmiddelen die ook tot deze groep behoren zijn apalutamide, enzalutamide en darolutamide.

Op basis van Vektis declaratiedata wordt inzichtelijk gemaakt hoeveel patiënten zijn behandeld met abirateron + ADT. In 2021 zijn er 366 patiënten behandeld met abirateron + ADT.

Zie **Tabel 3** voor een overzicht van de patiënten behandeld met abirateron.

**Tabel 3: geschatte aantal patiënten behandeld met abirateron en in aanmerking komen voor behandeling met darolutamide**

Stap berekening	Aantal patiënten	Bron
Aantal patiënten behandeld met abirateron	366	Vektis
<b>Totaal aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor darolutamide (abirateron + ADT)</b>	366	

#### *Verandering behandellandschap abirateron-docetaxel*

Doordat abirateron sinds september 2022 uit patent is, is er een toenemende trend in het voorschrijven van abirateron zichtbaar (zie **Tabel 1**). De urologen en internist-oncologen onderschrijven dat deze stijgende trend zal doorzetten. Voorheen werd voornamelijk op financiële grond de voorkeur gegeven aan docetaxel, deze prikkel is nu weggefallen. Er zullen daarom meer patiënten worden behandeld met abirateron in plaats van docetaxel. Het is echter uiterst onzeker hoe deze trend zich precies gaat ontwikkelen in de toekomst. Na validatie met de beroepsgroep wordt een verschuiving van docetaxel naar abirateron ingeschat van 100 patiënten in jaar 2 en 150 patiënten in jaar 3. Hierbij werd ook aangegeven dat een inschatting op dit moment erg lastig is. Gezien de onzekerheid neemt het Zorginstituut deze verschuiving niet mee in de budgetimpactanalyse.

Daarnaast kan sinds kort de tripletcombinatie met abirateron + docetaxel + ADT worden ingezet in ziekenhuizen op basis van de gepubliceerde PEACE-1 studie. De verwachting is dat dit sterk zal toenemen in de nabije toekomst. <sup>[6]</sup> Echter, omdat de triplet combinatie momenteel ten tijde van de beoordeling nog niet als standaardbehandeling wordt gezien, laat het Zorginstituut deze achterwege als vergelijkende behandeling in de budgetimpactanalyse.

#### Patiënten die niet in aanmerking komen

mHSPC patiënten dienen darolutamide te starten in combinatie met docetaxel. Zo wordt de eerste cycli met docetaxel gestart worden binnen 6 weken na de start van de behandeling met darolutamide <sup>[14]</sup> Zo kunnen de meeste patiënten die al gestart zijn met de behandeling docetaxel + ADT geen darolutamide toegevoegd krijgen aan deze combinatie. Het wordt aangenomen dat het aantal patiënten waar darolutamide niet meer toegevoegd kan worden aan de al ingezette behandeling docetaxel + ADT laag is. Om deze reden worden deze patiënten in de budgetimpactanalyse buiten beschouwing gelaten.

#### Marktpenetratie

De registratiehouder verwacht dat de marktpenetratie van darolutamide voor het eerste, tweede en derde jaar respectievelijk 37%, 50% en 60% zal zijn. Uit het farmaco-economische dossier blijkt dat dit het gemiddelde percentage is van twee klinische experts.

Het Zorginstituut merkt op dat de genoemde percentages vrij laag lijken en kiest er in deze BIA voor om de marktpenetratie percentages op te hogen naar 40%, 60% en 90% in respectievelijk het 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> jaar na marktintroductie. Dit percentage wordt bevestigd door klinische experts geconsulteerd door het Zorginstituut. Het aantal patiënten dat zal starten met darolutamide komt daarmee de eerste 3 jaar uit op respectievelijk 635, 952 en 1.429. De marktpenetratie voor abirateron wordt geschat op 40%, 45%, 50% in respectievelijk jaar 1 tot en met 3. Hiermee komt het aantal patiënten na marktpenetratie uit op 146, 165 en 183 in respectievelijk jaar 1 tot en met 3.

Op basis van de ARASENS fase 3 studie waarin darolutamide + docetaxel + ADT versus docetaxel + ADT is onderzocht, wordt inzichtelijk dat na een follow-up duur van 3,5 jaar ongeveer 33,3% van de patiënten de behandeling staakt. <sup>[15]</sup> Grofweg komt dit neer op 10% van de patiënten per jaar. Het Zorginstituut neemt daarom aan dat na een halfjaar (jaar 2 van de BIA) 90% van de patiënten de behandeling voortzetten, en een jaar later van die patiënten nog 90% (jaar 3 van de BIA) de behandeling voortzetten. Zie **Tabel 4** voor alle patiëntenaantallen.

**Tabel 4: Geschatte aantal patiënten na marktpenetratie met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker dat in de komende drie jaar start met darolutamide**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
<b>Jaar 1</b>			
Startende patiënten 1 <sup>e</sup> jaar	635 docetaxel		
	146 abirateron		
<b>Jaar 2</b>			
Startende patiënten 1 <sup>e</sup> jaar		952 docetaxel	
		165 abirateron	
Voortgezette behandeling 2 <sup>e</sup> jaar*		572 docetaxel	
		131 abirateron	
<b>Jaar 3</b>			
Startende patiënten 1 <sup>e</sup> jaar			1.429 docetaxel
			183 abirateron
Voortgezette behandeling 2 <sup>e</sup> jaar			857 docetaxel
			149 abirateron
Voortgezette behandeling 3 <sup>e</sup> jaar			514 docetaxel
			118 abirateron
<b>Totaal</b>	<b>781</b>	<b>1.820</b>	<b>3.250</b>

\*Rekenvoorbeeld: van de startende patiënten zet 90% x 635 = 572 (docetaxel) en 90% x 146 = 131 (abirateron) de behandeling in het tweede jaar voort

#### Off-label gebruik en indicatieuitbreidingen

Er is geen reden om aan te nemen dat darolutamide buiten de geregistreerde indicatie gebruikt zal worden. De registratiehouder geeft aan geen indicatieuitbreiding te verwachten in de nabije toekomst. Het Zorginstituut merkt op dat er momenteel meerdere fase 3 gerandomiseerde studies lopen naar de effectiviteit van darolutamide in andere patiënten populaties. Zo loopt er een studie waarin darolutamide + ADT wordt vergeleken met ADT monotherapie in patiënten met mHSPC. Daarnaast lopen er diverse fase 3 studies naar de inzet van darolutamide bij niet-gemetastaseerd prostaatkanker <sup>[16]</sup>.

## 2.2

### **Substitutie**

De te substituerende behandelingen voor darolutamide + docetaxel + ADT zijn docetaxel + ADT en abirateron + ADT.

Darolutamide zal worden toegevoegd aan docetaxel + ADT. Wel moet worden opgemerkt dat bij toevoeging van darolutamide, patiënten in alle waarschijnlijkheid langer behandeld zullen worden met ADT. Dit gegeven de langere tijd tot overlijden welke gerapporteerd is in de ARASENS studie <sup>[12]</sup>.

Het Zorginstituut gaat er vanuit dat, bij het beschikbaar komen van darolutamide, alle patiënten darolutamide + docetaxel + ADT krijgen in plaats van docetaxel + ADT. Voor abirateron + ADT zullen alleen de patiënten overstappen die de behandeling met darolutamide + docetaxel + ADT willen en kunnen ontvangen.

### 2.3 **Kosten per patiënt per jaar**

Hieronder volgen de kosten per geneesmiddel: darolutamide, docetaxel en ADT. Tevens worden de kosten van abirateron weergegeven. De AIP van deze geneesmiddelen zijn afkomstig uit de Z-index van januari 2023.

#### Darolutamide

De aanbevolen dosering van darolutamide is 600 mg (twee tabletten van 300 mg) die tweemaal daags moeten worden ingenomen. Dit komt overeen met een totale dagelijkse dosis van 1200 mg. De apotheekinkoopprijs (AIP) van een verpakking darolutamide (112 stuks van 300 mg) is €3.062,48, wat neer komt op €27,34 per stuk en €109,37 per dag (4 stuks).

De gemiddelde behandelduur zoals gerapporteerd in de ARASENS studie is 31,9 maanden (2,7 jaar), de mediaan lag op 41 maanden (3,4 jaar).<sup>[14]</sup> Daarnaast is de gemiddelde progressie vrije overleving gerapporteerd in het FE als tijd tot castratieresistentie of overlijden (TTCROD) berekend door de registratiehouder op 51,96 maanden (4,33 jaar). De behandelduur van darolutamide is met de halfjaarlijkse correctie langer dan 3 jaar.

De kosten per patiënt per jaar van darolutamide komen daarmee uit op €39.922 (= €109,37 \* 365 dagen). De kosten per half jaar bedragen €19.961 (= €39.922 / 2) per patiënt.

#### Docetaxel

De aanbevolen dosering voor docetaxel is 75mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte iedere 3 weken gedurende 6 cycli (intraveneus) <sup>[17]</sup>. De registratiehouder geeft aan dat in de ARASENS-studie de mediane body surface area (BSA) 1,79 m<sup>2</sup>. Het Zorginstituut merkt op dat in deze studie ongeveer een derde van de patiënten een Aziatische afkomst heeft <sup>[12]</sup>. In verhouding zijn deze mannen vaak kleiner en lichter dan Nederlandse mannen. In deze BIA wordt daarom gerekend met het lichaamsoppervlakte (2,06 m<sup>2</sup>) van de gemiddelde Nederlandse man. Dit is berekend op basis van het gemiddelde gewicht (85,3) en de gemiddelde lengte (178,7) van Nederlandse mannen in de leeftijdsgroep 65-75 jaar <sup>[18]</sup>. Met een lichaamsoppervlakte van 2,06, is er gemiddeld 154 mg (= 75mg/m<sup>2</sup> \* 2,06 m<sup>2</sup>) docetaxel per week nodig. Docetaxel is beschikbaar in flacons met 20/80/140/160 mg van de actieve stof, dit betekent dat er 1 flacon van 160 gram nodig is of meerdere flacons van 80 of 20 mg. Docetaxel is beschikbaar in verschillende doseringen (20/80/140/160 mg). De prijs per mg van de goedkoopste variant flacons is hier steeds hetzelfde. De AIP van docetaxel (160 mg) bedraagt €563,52. Omdat patiënten elke 3 weken behandeld worden met docetaxel voor 6 cycli, komen de totale kosten per patiënt neer op €3.381 (= €563,52 \* 6 cycli).

Een kuur docetaxel wordt eenmalig toegediend en duurt ongeveer 4,5 maanden (6 cycli van 3 weken). Dit geldt zowel voor patiënten die behandeld worden met darolutamide + docetaxel + ADT als patiënten die behandeld worden met docetaxel-ADT. Alle kosten vallen binnen het eerste half jaar, waardoor een halfjaar correctie niet van toepassing is voor docetaxel.

### Androgeendeprivatie therapie (ADT)

Hormonale behandeling (ADT) voor patiënten met gemetastaseerd prostaatcarcinoom bestaat volgens de Nederlandse richtlijnen uit chirurgie (orchidectomie), of medicamenteuze behandeling [2]. In de BIA worden alleen geneesmiddelenkosten meegenomen, de kosten van chirurgie (orchidectomie) blijven daarom buiten beschouwing. Op basis van de ARASENS studie zijn 98% van de mHSPC patiënten behandeld met chemische castratie.

Beschikbare medicamenteuze hormonale therapieën die gecombineerd worden met docetaxel, zijn luteïniserend hormoon releasing hormonen (LHRH): busereline, gosereline, leuproreline en triptoreline. Daarnaast is degarelix beschikbaar voor prostaatcarcinoom.

LHRH-agonisten zijn beschikbaar in verschillende doseringen onder verschillende merken. In de GIP databank worden de verhoudingen in gebruik tussen deze doseringen en merken inzichtelijk. In deze BIA is de dosering en merk die het meest gebruikt wordt in Nederland als uitgangspunt genomen voor de berekening van de kosten (zie behandelingschema tabel 3). De verdeling van het gebruik van de ADT is berekend aan de hand van het aantal verstrekte defined daily doses (DDD) per middel op basis van de GIP databank. Zie **Tabel 5** voor een overzicht.

Zoals eerder opgemerkt, verschilt de behandelduur van patiënten die behandeld worden met darolutamide + docetaxel + ADT ten opzichte van patiënten die behandeld worden met de behandeling docetaxel + ADT. In de ARASENS-studie hadden patiënten in de darolutamide + docetaxel + ADT arm een gemiddelde behandelduur van 31,9 maanden en patiënten in de placebo + docetaxel + ADT arm 22,2 maanden (mediaan respectievelijk 41 en 16,7 maanden). In deze BIA houdt het Zorginstituut de behandelduur uit deze studie aan. De behandelduur van ADT voor darolutamide + docetaxel + ADT is met de halfjaarlijkse correctie langer dan 3 jaar. Voor patiënten die worden behandeld met docetaxel + ADT is de behandelduur van ADT korter dan 3 jaar: 6 maanden in jaar 1, 12 maanden in jaar 2 en 4,2 maanden in jaar 3.

**Tabel 5: Behandelingschema, apotheek inkoopprijs en verdeling van het gebruik van verschillende hormonale therapieën**

ADT	Behandelingschema	AIP per dosis	Doses per jaar <sup>A</sup>	Kosten per jaar	Verdeling ADT
Busereline	9,45 mg elke 3 mnd	€ 552,21	4	€ 2.209	1%
Leuproreline	11,25 mg elke 3 mnd	€ 270,17	4	€ 1.081	47%
Gosereline	10,8 mg per 12 weken	€ 283,30	4,3	€ 1.228	35%
Triptoreline	22,5 mg per 24 weken	€ 494,48	2,2	€ 1.071	15%
Degarelix	Begindosis 240 mg, daarna 80 mg per maand	€ 138,23	8	€ 1.106	2%
			14	€ 1.935	
			12	€ 1.659	
<b>Gewogen gemiddelde half jaar</b>					<b>€580<sup>B</sup></b>
<b>Gewogen gemiddelde jaar 1</b>					<b>€1.156</b>
<b>Gewogen gemiddelde jaar 2 (voor darolutamide + docetaxel + ADT ook jaar 3)</b>					<b>€1.152</b>
<b>Gewogen gemiddelde jaar 3 (4,2 maanden) (docetaxel + ADT)</b>					<b>€403<sup>C</sup></b>

A: Degarelix is afwijkend door startdosering: In jaar 1: begindosis van 240 mg (= 3 doses van 80mg) + 80mg/maand (= 11 doses van 80mg) = totaal 14 doses van 80mg, dit komt neer op 8 doses van 80mg voor een half jaar: begindosis 240mg (=3 doses van 80mg) + 80mg/maand (=5 doses van 80mg). Voor jaar 2 e.v. 80mg/maand (=12 doses van 80mg) = totaal 12 doses van 80mg per jaar.

B: Voorbeeldberekening:  $(1\% \times \text{€}2.209 + 47\% \times \text{€}1.081 + 35\% \times \text{€}1.228 + 15\% \times \text{€}1.071) / 2 + 2\% \times \text{€}1.106 = \text{€}582$

C: Voorbeeldberekening: 22,2 maanden - 18 maanden = 4,2 maanden resterend jaar 3 \*  $\text{€}1.152 / 12 (= \text{€}96 / \text{maand}) = 403$

### Abirateron

Abirateron wordt eenmaal daags oraal ingenomen in een dosering van 1000mg (twee tabletten van 500mg of vier tabletten van 250mg). Prednison of prednisolon wordt aanbevolen in combinatie met abirateron ter preventie van misselijkheid en braken. Prednisolon wordt eenmaal daags ingenomen in een dosering van 5mg. Abirateron is beschikbaar in verschillende verpakkingen en sterktes. De 500mg tabletten zijn €32,66 per stuk. Per dag zijn twee tabletten nodig van 500mg wat neerkomt op €104,18. De variant van 250mg zijn €12,59 per stuk, per dag zijn er vier tabletten nodig wat neerkomt op €50,35 (Z-index april 2023). Op basis van de 250mg tabletten bedragen de kosten voor een jaar €18.377 ( $\text{€}50,35 \times 365$  dagen) en voor een half jaar €9.188. De behandelduur van abirateron in combinatie met prednisolon wordt in de richtlijn NVU prostaatcarcinoom gesteld op 2 jaar. <sup>[19]</sup>

Belangrijk om hierbij te benoemen is dat abirateron per september 2022 uit patent is gegaan. Op dit moment zijn er generieke middelen op de markt. De lijstprijs die hier wordt genoemd is reeds de prijs van abirateron sinds het middel uit patent is gegaan. In de budgetimpactanalyse wordt geen rekening gehouden met de onderhandelde prijs van abirateron. Het is waarschijnlijk dat de prijs nog meer zal dalen in de toekomst maar het is onzeker hoeveel deze daling precies zal zijn.

De kosten van een tablet (5mg) prednisolon bedraagt €0,10 en de kosten per jaar bedragen €36,50. Omdat de kosten in vergelijking tot de andere geneesmiddelenkosten zo laag zijn worden de kosten van prednisolon alleen beschrijvend genoemd.

Voor wat betreft de bijbehorende ADT behandeling wordt de behandelduur van abirateron als uitgangspunt genomen. Dit is maximaal 2 jaar. De gewogen kosten in jaar 1 bedragen €582 (halfjaar correctie), jaar 2 €1.152 en voor de resterende 6 maanden (=24 maanden - 18 maanden) in jaar 3 €582.

### Samenvatting behandelkosten

Tabel 6 geeft een samenvatting van de bovengenoemde kosten voor darolutamide + docetaxel + ADT, docetaxel + ADT en abirateron + ADT.

**Tabel 6: Samenvatting behandelkosten voor darolutamide + docetaxel + ADT per patiënt per jaar**

Behandeling		jaar 1	jaar 2	jaar 3
darolutamide		€ 19.961	€ 39.922	€ 39.922
docetaxel		€ 3.381	€ -	€ -
ADT		€ 580	€ 1.152	€ 1.152
<b>Darolutamide + docetaxel + ADT</b>		<b>€ 23.922</b>	<b>€ 41.074</b>	<b>€ 41.074</b>
behandeling		jaar 1	jaar 2	jaar 3

docetaxel		€ 3.381	€ -	€ -
ADT		€ 580	€ 1.152	€ 403
<b>Docetaxel + ADT</b>		<b>€ 3.961</b>	<b>€ 1.152</b>	<b>€ 403</b>
Behandeling		Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Abirateron		€9.188	€18.377	€9.188
ADT		€580	€1.152	€580
<b>Abirateron + ADT</b>		<b>€9.769</b>	<b>€19.529</b>	<b>€9.769</b>

\*De gemiddelde behandelkosten in het eerste half jaar worden ook gepresenteerd omdat het Zorginstituut er vanuit gaat dat nieuwe patiënten gemiddeld halverwege het jaar instromen en dus in hun eerste jaar een half jaar behandeld worden.

## 2.4

### Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- 27% van de novo patiënten heeft gemetastaseerd (stadium 4) hormoongevoelig prostaatcarcinoom (mHSPC).
- De verhouding patiënten met de novo en recurrent mHSPC die docetaxel + ADT gebruiken is 85% versus 15%.
- 40% van de patiënten met mHSPC zijn fit genoeg voor behandeling met docetaxel + ADT en komen dus in aanmerking voor de combinatie darolutamide + docetaxel + ADT.
- De marktpenetratie voor docetaxel + ADT bedraagt 40%, 60% en 90% in respectievelijk jaar 1 tot en met 3.
- De marktpenetratie voor abirateron + ADT bedraagt 40%, 45% en 50% in respectievelijk jaar 1 tot en met 3.
- De behandeling met darolutamide en ADT duurt gemiddeld met de halfjaarlijkse correctie langer dan 3 jaar.
- Het percentage stakers wordt grofweg ingeschat op 10% per jaar.
- Van de patiënten die starten met darolutamide zal na een jaar (jaar 2 van de BIA) nog 90% onder behandeling zijn, en het jaar daarna (jaar 3 van de BIA) nog 90%.
- Radiotherapie + ADT wordt niet meegenomen als vergelijkende behandeling omdat dit alleen wordt ingezet bij patiënten die geen behandelintensivering nodig hebben. Dat is niet de plek van darolutamide en wordt daarom niet gesubstitueerd door darolutamide.
- Nieuwe patiënten stromen gemiddeld halverwege het jaar in.
- Er wordt 100% therapietrouw aangenomen.



### 3 Budgetimpactanalyse

In tabel 7 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer darolutamide (in combinatie met docetaxel + ADT) aan de bestaande behandelingen van volwassen mannen met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker wordt toegevoegd. In de tabellen zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 7: Raming van de totale kosten van de toevoeging van darolutamide aan het behandelarsenaal voor volwassen mannen met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker**

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten			Kosten per patiënt			Totale kosten per jaar				Meenemen van substitutie
		Doce taxel	Abira teron	totaal	Darolutamide + docetaxel +ADT	Docetaxel + ADT	Abirateron +ADT	Darolutamide + docetaxel + ADT	Docetaxel + ADT	Abirateron + ADT	Totaal docetaxel + abirateron	Totale kosten per jaar inclusief substitutie
1	40%	635	146	781	€ 23.922	€3.961	€ 9.769	€ 18.683.250	€ 2.515.494	€ 1.426.218	€ 3.941.712	€ 14.741.538
2	60%	952	165	1.117	€ 23.922	€3.961	€ 9.769	€ 26.721.115	€ 3.771.261	€ 1.611.822	€ 5.383.082	
		572	131	703	€ 41.074	€1.152	€ 19.529	€ 28.870.746	€ 658.451	€ 2.566.084	€ 3.224.535	€ 46.984.243
								<b>€ 55.591.860</b>			<b>€ 8.607.618</b>	
3	90%	1.429	183	1.612	€ 23.922	€3.961	€ 9.769	€ 38.562.611	€ 5.660.852	€ 1.787.657	€ 7.448.509	
		857	149	1.005	€ 41.074	€1.152	€ 19.529	€ 41.291.451	€ 987.158	€ 2.900.027	€ 3.887.185	
		514	118	633	€ 41.074	€403	€ 9.769	€ 25.983.671	€ 207.412	€ 1.155.237	€ 1.362.649	€ 93.139.390
								<b>€ 105.837.733</b>			<b>€ 12.698.343</b>	

## 4 Conclusie

Deze budgetimpactanalyse maakt een inschatting van de potentiële meerkosten van vergoeding van darolutamide (Nubeqa®) bij de behandeling volwassen mannen met gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker. Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie 3.250 patiënten behandeld zullen worden met darolutamide. Behandeling met de combinatietherapie darolutamide + docetaxel + ADT kost per patiënt per half jaar €23.922 en voor jaar 2 en verder €41.074. De totale kosten voor darolutamide komen daarmee afgerond op €93,1 miljoen wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van docetaxel-ADT en abirateron-ADT.

Daarnaast is abirateron in september 2022 uit patent gegaan. Op dit moment zijn er generieke middelen op de markt. Clinici geven aan dat het verwacht wordt dat abirateron daardoor meer zal worden voorgeschreven. Het is echter onzeker hoe hard het aantal gebruikers precies zal gaan stijgen. De lijstprijs die hier wordt genoemd is reeds de prijs van abirateron sinds het middel uit patent is gegaan. In de budgetimpactanalyse wordt geen rekening gehouden met de onderhandelde prijs van abirateron. Het is waarschijnlijk dat de prijs nog meer zal dalen in de toekomst maar het is onzeker hoeveel deze daling precies zal zijn. Er zijn aanwijzingen dat deze daling ligt tussen de 70% en 90%. De budgetimpact zal in dat geval stijgen, de geschatte budgetimpact is dus zeer waarschijnlijk een ondergrens. Het is belangrijk om te benadrukken dat de budgetimpactanalyse een momentopname is, op basis van de nu bekende lijstprijs van abirateron.

Er bestaat verder met name onzekerheid over het aantal patiënten dat jaarlijks wordt gediagnostiseerd met *recurrent* gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatkanker en over de marktpenetratie.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 17 april 2023.*



## 5 Referenties

1. (IKNL) IKN (2022). Prostaatkanker. Retrieved 23-08-2022, from <https://iknl.nl/kankersoorten/prostaatkanker>.
2. Specialisten FM (2016). Richtlijn Prostaatacarcinoom - Behandling gemetastaseerd prostaatacarcinoom. from [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prostaatacarcinoom/gemetastaseerd\\_prostaatacarcinoom.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prostaatacarcinoom/gemetastaseerd_prostaatacarcinoom.html).
3. Westgeest H, Kuppen M, van den Eertwegh A, et al. The effects of new life-prolonging drugs for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients in a real-world population. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2021; 24: 871-9.
4. NVv U. Richtlijn prostaatacarcinoom 2018. 2018: pagina's. Geraadpleegd op via [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prostaatacarcinoom/prostaatacarcinoom\\_-\\_korte\\_beschrijving.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prostaatacarcinoom/prostaatacarcinoom_-_korte_beschrijving.html).
5. NVMO - commissie BOM (2023). Adviezen cieBOM prostaatacarcinoom 2010-2022. from <https://www.nvmo.org/bom-type/bom/?order=disease>.
6. Bayer. Verslag adviesraad: Darolutamide (NUBEQA®) bij patiënten met gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatacarcinoom (mHSPC). 2022: pagina's. Geraadpleegd op via.
7. (IKNL) IKN (2022). Incidentie prostaatkanker. Retrieved 23-08-2022, from <https://iknl.nl/kankersoorten/prostaatkanker/registratie/incidentie>.
8. (IKNL) IKN (2022). NKR cijfers - sterfte. Retrieved 23-08-2022, 2022, from [https://iknl.nl/nkr-cijfers?fs%7Cepidemiologie\\_id=526&fs%7Ctumor\\_id=1&fs%7Cregio\\_id=550&fs%7Cperiode\\_id=564%2C565%2C566%2C567%2C568%2C569%2C570%2C571%2C572%2C573%2C574%2C575%2C576%2C577%2C578%2C579%2C580%2C581%2C582%2C583%2C584%2C585%2C586%2C587%2C588%2C589%2C590%2C591%2C592%2C593%2C594%2C563%2C562&fs%7Cgeslacht\\_id=645&fs%7Cleeftijdsgroep\\_id=678&fs%7Cjaren\\_na\\_diagnose\\_id=688&fs%7Ceenheid\\_id=704&cs%7Ctype=line&cs%7CxAxis=periode\\_id&cs%7Cseries=epidemiologie\\_id&ts%7CrownDimensions=periode\\_id&ts%7CcolumnDimensions=&lang%7Clanguage=nl](https://iknl.nl/nkr-cijfers?fs%7Cepidemiologie_id=526&fs%7Ctumor_id=1&fs%7Cregio_id=550&fs%7Cperiode_id=564%2C565%2C566%2C567%2C568%2C569%2C570%2C571%2C572%2C573%2C574%2C575%2C576%2C577%2C578%2C579%2C580%2C581%2C582%2C583%2C584%2C585%2C586%2C587%2C588%2C589%2C590%2C591%2C592%2C593%2C594%2C563%2C562&fs%7Cgeslacht_id=645&fs%7Cleeftijdsgroep_id=678&fs%7Cjaren_na_diagnose_id=688&fs%7Ceenheid_id=704&cs%7Ctype=line&cs%7CxAxis=periode_id&cs%7Cseries=epidemiologie_id&ts%7CrownDimensions=periode_id&ts%7CcolumnDimensions=&lang%7Clanguage=nl).
9. IKNL. Cijfers opgevraagd bij IKNL/NKR 2022.
10. van Deukeren D, Heesterman BL, Roelofs L, et al. Impact of the COVID-19 outbreak on prostate cancer care in the Netherlands. *Cancer treatment and research communications* 2022; 31: 100553.
11. Heesterman BL, van der Poel HG, Schoots IG, et al. Prognostic importance of concomitant non-regional lymph node and bone metastases in men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *BJU international* 2022; 130: 217-25.
12. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2022; 386: 1132-42.
13. Bayer. Adviesraad: Darolutamide (NUBEQA®) bij patiënten met gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatacarcinoom (mHSPC). 2022: pagina's. Geraadpleegd op via.
14. Bayer. clinical study report PH-42024. 2022: pagina's. Geraadpleegd op via.
15. Smith MR, Hussain MHA, Saad F, et al. Overall survival with darolutamide versus placebo in combination with androgen-deprivation therapy and

- docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the phase 3 ARASENS trial. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40: 13-.
16. NIH (2022). Retrieved 23-08-2022, from <https://clinicaltrials.gov/>.
  17. Nederland Z (2022). Farmacotherapeutisch Kompas - docetaxel. from <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/docetaxel>.
  18. (CBS) CBvS (2022). Lengte en gewicht van personen, ondergewicht en overgewicht; vanaf 1981. from <https://opendata.cbs.nl/#/CBS/nl/dataset/81565NED/table?dl=2AA3B>.
  19. NVU (2022). Prostaatcarcinoom. from [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prostaatcarcinoom/gemetastaseerd\\_prostaatcarcinoom/abirateron\\_adt\\_versus\\_docetaxel\\_adt.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prostaatcarcinoom/gemetastaseerd_prostaatcarcinoom/abirateron_adt_versus_docetaxel_adt.html).