



WAR CG notulen darolutamide i.c.m. androgeendeprivatietherapie (ADT) (Nubeqa®)

darolutamide i.c.m. androgeendeprivatietherapie (ADT) (Nubeqa®) in combinatie met ADT voor mHSPC, eerste bespreking

15 december 2025

FT:

Specifieke vragen dossier

1. **Binnen de EMA was er een divergent position over de markttoelating van darolutamide + ADT, met name vanwege de keuze voor placebo + ADT als vergelijkende behandeling en het feit dat er geen statistisch significant effect op OS werd gezien. ADT monotherapie was ten tijde van de start van de studie geen standard of care meer. De CHMP had dan ook geadviseerd om te vergelijken met een actieve comparator. Het Zorginstituut vindt ook dat een vergelijkend onderzoek met een comparator wenselijk en haalbaar was geweest. Gezien:**
 - a) **de behoefte aan een extra behandeloptie met een milder bijwerkingenprofiel;**
 - b) **het begrip voor een PFS-gepowerede studie (en daarmee minder robuuste OS-data) voor een 4 e middel;**
 - c) **het veronderstelde klasse-effect van ARPI's;**
 - d) **en de mogelijke bijdrage aan prijsconcurrentie, hebben wij toch op basis van de bestaande studie een indirecte vergelijking gedaan. Bent u het eens met deze argumentatie?**
 - a) De WAR is hier kritisch op. Het bewijs voor een milder bijwerkingenprofiel is zwak; de WAR geeft aan dat darolutamide mogelijk wel iets minder interacties heeft, maar beschouwt het NTVO artikel niet als een valide bron voor dit bewijs. Patiënten met cardiovasculair risico waren uitgesloten van de ARANOTE studie. Ook een waarschuwing van de EMA over levertoxiciteit komt niet terug in het artikel. Het Zorginstituut merkt daarbij op dat de beroepsgroep heeft aangegeven het artikel te onderschrijven en te willen gebruiken voor de aankomende update van de richtlijn Prostaatacarcinoom. Aangezien de huidige richtlijn verouderd is (2018), is het NTVO artikel daarom wel als belangrijke bron meegenomen in de beoordeling.
 - b) Wat betreft de studie stelt de WAR dat in deze patiëntenpopulatie makkelijk een grotere studie opgezet had kunnen worden, waarin non-inferioriteit t.o.v. een andere ARPI kon worden aangetoond. De EMA heeft dan ook geadviseerd om de studie anders op te zetten, maar dit advies is niet opgevolgd door de registratiehouder. Er is dus weinig begrip voor de PFS-gepowerede studie.
 - c) De WAR gelooft dat er sprake kan zijn van een klasse-effect, maar acht het bewijs daarvoor niet geleverd.
 - d) Tot slot wordt ook betwijfeld of het middel zal bijdragen aan prijsconcurrentie: er zijn al drie ARPI's beschikbaar en abirateron is inmiddels uit patent, wat al voor substantiële concurrentie heeft gezorgd.

- 2. De GRADE beoordeling van de naïeve indirecte vergelijking tussen darolutamide en apalutamide op de uitkomstmaat OS komt uit op “zeer lage kwaliteit van bewijs”. Het Zorginstituut heeft daarom ook gekeken naar PFS als surrogaatuitkomstmaat voor overleving. Voor deze uitkomstmaat komt het Zorginstituut tot een “lage kwaliteit van bewijs”, mede vanwege een acceptabele correlatie tussen PFS en OS in deze setting, waardoor er niet is afgewaardeerd voor indirect bewijs. Hiermee is de kwaliteit van bewijs voor PFS hoge dan OS, waardoor de gradeconclusie voor overleving is gebaseerd op PFS. Kunt u daarin meegaan?**

De WAR gaat hier niet in mee. De WAR benadrukt dat er drie andere ARPI's beschikbaar zijn waar wél een OS-voordeel voor is aangetoond. Voor darolutamide had eveneens relatief makkelijk robuustere OS-data verzameld kunnen worden, maar de registratiehouder heeft ervoor gekozen om dit niet te doen. De WAR is daar kritisch op en laat dit zwaar meewegen.

Daarnaast stelt de WAR dat er hier geen sprake is van *unmet medical need*, gezien de beschikbaarheid van de andere ARPI's. De beroepsgroep heeft wel aangegeven behoefte te hebben aan een extra behandeloptie.

Algemene vragen

- 1. Bent u het eens met de weging van de evidence to conclusion (p. 36 (regel 49-56) en p. 37 (regel 1-39) van het Zorginstituut?**

Afgaande op de geldende SWP criteria en de beschikbare evidence, vindt de WAR dat er geen sprake is van SWP.

Er volgt een discussie over de context argumenten. Het risico voor het pakket is waarschijnlijk klein, omdat er al andere middelen beschikbaar zijn. De verwachting is dat dit middel vooral gebruikt zal worden bij patiënten die de andere ARPI's niet (goed) kunnen gebruiken. Passend onderzoeksargumenten zijn wellicht relevant. Het gaat om een 4^e middel in een klasse, dus je zou daarbij genoeg kunnen nemen met magerder bewijs dan bij een 1^e middel. Maar ook dan is het de vraag of het bewijs in dit geval voldoende is. Bovendien had de fabrikant relatief makkelijk een betere studie kunnen uitvoeren. De WAR geeft overigens aan dat dit middel (op basis van de beschikbare evidence) het niet had gered als het een 1^e middel was.

- 2. Wat is uw eindconclusie over SWP?**

De WAR concludeert dat het middel niet voldoet aan de SWP.

- 3. Heeft u nog andere meegevers over dit dossier?**

a. Evidence gaps die benoemd/opgelost moeten worden

b. Waarborgen voor gepast gebruik

Niet besproken.

FT:

Specifieke vragen dossier

1. Vergelijkende behandeling:

De registratiehouder ziet enzalutamide + ADT en apalutamide + ADT wel als vergelijkende behandeling, maar abirateron + ADT niet. Artsen zouden namelijk bij gelijkwaardige geschiktheid vanwege ervaring en prijs kiezen voor abirateron. De registratiehouder ziet daarom vooral een plaats voor darolutamide bij patiënten die niet in aanmerking komen voor abirateron. Hierdoor zou darolutamide alleen enzalutamide en apalutamide vervangen. Bent u het eens met de keuze voor enzalutamide, apalutamide én abirateron als vergelijkende behandeling?

De WAR kan zich vinden in de keuze voor alle drie de ARPI's als vergelijkende behandeling. Abirateron heeft wel een iets ander werkingsmechanisme dan enzalutamide, apalutamide en darolutamide (androgeensyntheseremmer vs. androgeenreceptorremmer). Maar als tegelijkertijd ook gepleit wordt voor een klasse-effect, dan is het onlogisch om abirateron uit de vergelijking te halen. In de praktijk zal abirateron waarschijnlijk wel het middel van eerste keus zijn vanwege de prijs. Wanneer prijs geen argument is voor het selecteren van de vergelijkende behandeling, dan is abirateron een logische vergelijkende behandeling.

2. Kracht van het aanvullend bewijs:

a. Vindt u de data van de base case analyse van de NMA van Shore et al. (2025) en de klasse-effect NMA en/of de surrogaat analyse uit de NMA overtuigend ondersteunend bewijs voor de effectiviteit van darolutamide + ADT op overleving?

De WAR is kritisch op de NMA en de bijbehorende sensitiviteitsanalyses en vinden deze niet doorslaggevend. Er is een gerandomiseerde fase III-studie beschikbaar, die (nota bene ten opzichte van placebo) geen significante winst op OS laat zien en niet voldoet aan de PASKWIL-criteria. Er is gekozen voor een placebogecontroleerde studie, in plaats van een door de EMA geadviseerde vergelijking met een andere ARPI.

De NMA bevestigt daarnaast volgens de WAR de conclusies uit het rapport: Darolutamide heeft geen klinisch effect op OS waar de andere ARPI's dat wel hebben. In de vergelijkende base-case analyse doet darolutamide het dan ook duidelijk slechter dan de andere ARPI's. Ps na correctie voor klasse effect wordt het effect voor darolutamide gunstiger met een HR 0,68 (BI 0.58-0,90).

b. Hoe kijkt u aan tegen de aanvullende ARASEC-studie, waarin darolutamide + ADT is vergeleken met een extern controlecohort van ADT monotherapie in de VS? Acht u de resultaten hiervan overtuigend bewijs om het ontbrekende OS effect in ARANOTE te overrulen?

De WAR vindt ARASEC geen valide bewijs. Als het advies van de EMA was opgevolgd, was een dergelijke studie überhaupt niet nodig. ARASEC is een

prospectieve, open-label, multicenter fase II studie uit de Verenigde Staten met een externe historische controlegroep. Het is een studie met een gering aantal patiënten en het is een niet-gerandomiseerde studie. Hierdoor is het zeer onwaarschijnlijk dat de resultaten de eerdere resultaten uit ARANOTE zullen overrulen, met name doordat de kwaliteit van dit bewijs veel lager is. Mocht dit al zo zijn, moet er nog een RCT gedaan worden om dit te bevestigen.

- c. Bent u het met het Zorginstituut eens dat het aanvullende bewijs de conclusie over geen gelijke waarde t.o.v. andere ARPI's niet verandert.**

De WAR is het hiermee eens, er is geen sprake van een gelijke waarde.

3. Wel/geen klasse effect:

- a. Op basis van de genoemde voor- en tegen argumenten, bent u van mening dat er sprake is van een klasse-effect voor ARPI's, inclusief darolutamide? Wat is daarbij doorslaggevend?**

De WAR geeft aan dat er mogelijk wel sprake kan zijn van een klasse-effect, maar dat er ook bij een klasse-effect onderlinge verschillen kunnen zijn in effectiviteit of bijwerkingenprofielen. Dit kan veroorzaakt worden door verschillen in de stoffeïenschappen van de individuele middelen. Dit kan dus ook het geval zijn bij ARPI's, waardoor darolutamide niet resulteert in een klinisch relevant effect, terwijl de anderen dit wel doen.

Er zijn ook andere geneesmiddelklassen waarbij niet alle middelen worden vergoed/even effectief zijn (bijv. VEGFR remmers/TKIs). In de praktijk is het echter niet zo dat elk middel in een klasse even effectief is en/of wordt gezien als gelijke waarde.

- b. Zo ja, heeft u argumenten waarmee u het minder gunstige effect op OS van darolutamide in ARANOTE kunt verklaren? Denkt u dat een andere studieopzet een gunstiger effect op OS had kunnen laten zien? (denk aan studieopzet, patiëntinclusie, tijdsaspect, etc)**

De WAR heeft hier geen verklaring voor en is van mening dat het niet aan het Zorginstituut is om dit te verklaren. Er wordt wel nog opgemerkt dat mogelijk de dosering hoger had moeten zijn, maar dat het aan de fabrikant is om tot een juiste dosering te komen.

- c. Zo ja, zouden we op basis van het klasse-effect moeten concluderen dat darolutamide + ADT een gelijke waarde heeft met de andere ARPIdoublets?**

De WAR is het hier niet mee eens en benadrukt nogmaals dat er ook binnen een klasse vaak verschillen in effectiviteit bestaan.

4. GRADE beoordeling:

- a. Bent u het ermee eens dat er bij darolutamide wel afgewaardeerd wordt voor indirect bewijs bij de GRADE beoordeling van PFS, terwijl dit voor apalutamide niet wordt gedaan?**

De WAR is het hiermee eens.

- b. Bent u het eens met de overall GRADE beoordeling?**

De WAR is het hiermee eens.

Algemeen vragen

5. Bent u het eens met de weging van de evidence to conclusion (p. 37-41) van het Zorginstituut? Heeft u nog meer argumenten of moeten de argumenten anders gewogen worden?

De WAR is het hiermee eens. Er wordt nog benoemd in beide studies geen verschil in kwaliteit van leven werd gevonden tussen behandelarm en comparator. De verschillen in bijwerkingenprofiel lijken zich daarnaast niet te vertalen naar een gunstigere kwaliteit van leven voor darolutamide.

Daarnaast heeft de WAR kritiek op het figuur over verschillen in bijwerkingen tussen ARPI's (afkomstig uit NTvO artikel Van de Luitgaarden, 2025). Cardiovasculair belaste patiënten zaten niet in de studie van darolutamide en er was een waarschuwing over kans op leverschade: dit komt allebei niet terug in het figuur. Ook gaat het om een gesponsord artikel. De WAR adviseert daarom om het artikel uit het rapport te halen. Ook na uitleg dat de beroepsgroep heeft aangegeven zich achter het artikel te scharen blijft de WAR kritisch.

6. Wat is uw eindconclusie over SWP?

De WAR is van mening dat er geen sprake is van SWP.

7. Heeft u nog andere meegevers over dit dossier?

Nee.

a. Evidence gaps die benoemd/opgelost moeten worden

N.v.t.

b. Waarborgen voor gepast gebruik

N.v.t.

Tijdens de vergadering komt verder nog ter sprake dat naast de NVMO de patiëntenverenigingen (NFK en Prostaatkankerstichting) het eens zijn met de conclusie van geen SWP, gezien de beschikbaarheid van andere behandelopties. De WAR vindt dit veelzeggend.