



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2026014505

Datum 17 juli 2026
Betreft Advies sluisgeneesmiddel darolutamide (Nubeqa®) voor
gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC)

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

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

T +31 (0)20-7978227

Contactpersoon
A. van der Waal
vrAGEN@zinl.nl

Onze referentie
2026014505

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van darolutamide (Nubeqa®) in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) voor de behandeling van gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC). Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van darolutamide in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert u om darolutamide voor deze indicatie niet op te nemen in het basispakket.

Aandoening

Prostaatkanker ontstaat wanneer cellen in de klierbuisjes van de prostaat zich ongecontroleerd gaan delen. De prostaat wordt groter en gaat harder aanvoelen. Ongeveer 98.000 mannen, vooral oudere mannen, hebben prostaatkanker. Het is daarmee de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen. Hormoongevoelig prostaatkanker heeft het hormoon testosteron nodig om te groeien. Bij gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (mHSCP) zijn er uitzaaiingen naar de lymfeklieren en/of andere delen van het lichaam. In dit stadium is de ziekte niet meer te genezen.

De behandeling bestaat meestal uit androgeendeprivatietherapie (ADT), die de productie of werking van testosteron remt. Dit wordt gecombineerd met een geneesmiddel dat de androgeenreceptor activatie remt (androgeen receptor pathway inhibitor; ARPI), al dan niet in combinatie met chemotherapie (docetaxel). Samen remmen ze de groei van prostaatkankercellen. Voor behandeling met ADT zonder chemotherapie zijn op dit moment al verschillende ARPI's beschikbaar: abirateron, enzalutamide en apalutamide. Darolutamide is een vierde middel met een vergelijkbare werking. Omdat ze aangrijpen op dezelfde biologische route behoren deze geneesmiddelen tot dezelfde klasse.

Geregistreeerde indicatie

Darolutamide (Nubeqa®) is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen mannen voor de behandeling van gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC) in combinatie met ADT.

Dit geneesmiddel is ook geregistreerd voor gemetastaseerde mHSPC in combinatie met docetaxel en androgeendeprivatietherapie. Deze indicatie is door

het Zorginstituut eerder positief beoordeeld¹ maar wordt niet vergoed vanwege mislukte prijsonderhandelingen. Daarnaast is het geregistreerd, maar niet door het Zorginstituut beoordeeld, voor hoog risico patiënten met niet-gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (nmCRPC). Deze twee indicaties worden in deze beoordeling buiten beschouwing gelaten.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
17 juli 2026

Onze referentie
2026014505

Claim registratiehouder

Darolutamide (Nubeqa®) in combinatie met ADT heeft bij mHSPC een gelijke waarde ten opzichte van apalutamide in combinatie met ADT en enzalutamide in combinatie met ADT.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om darolutamide voor de genoemde indicatie niet op te nemen in het basispakket. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat darolutamide bij genoemde indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria²: effectiviteit³, kosteneffectiviteit⁴, noodzakelijkheid⁵ en uitvoerbaarheid⁶. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

Aangezien darolutamide bij de genoemde indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is een integrale weging van de vier pakketcriteria en advisering door de Adviescommissie Pakket (ACP) niet aan de orde.

Inhoudelijke beoordeling

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

Het Zorginstituut ziet naast enzalutamide en apalutamide ook abirateron als vergelijkende behandeling. Patiënten met bovengenoemde indicatie worden in het

¹ [Pakketadvies sluisgeneesmiddel darolutamide \(Nubeqa®\) voor de behandeling van uitgezaaide prostaatkanker | Zorginstituut Nederland](#)

² Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ Rapport kosteneffectiviteit van zorg (2024) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁵ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁶ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

geval van doublet therapie behandeld met abirateron, enzalutamide of apalutamide (allen in combinatie met ADT). De beroepsgroep van de urologen (NVU) geeft op basis van kosten de voorkeur aan abirateron, maar kiest soms vanwege individuele patiëntkarakteristieken voor één van de andere ARPI's. Alle ARPI's zitten dus in dezelfde behandellijn en daardoor zijn alle 3 de ARPI's aangewezen als comparator. Omdat de drie ARPI's als gelijkwaardig worden gezien volstaat een vergelijking met één van de ARPI's.

Abirateron, enzalutamide en apalutamide in combinatie met ADT hebben in klinische studies een klinisch relevant effect op overleving laten zien ten opzichte van placebo. De registratiehouder heeft, tegen het advies van de EMA in, geen vergelijkende studie met één van deze ARPI's en met overleving als primair eindpunt uitgevoerd.

Uit een gepubliceerde netwerk-meta-analyse (NMA) blijkt dat darolutamide in combinatie met ADT mogelijk slechter werkt dan de andere APRI's in combinatie met ADT, waaronder apalutamide. Dit blijkt vervolgens ook uit de onderliggende registratiestudies van darolutamide en apalutamide waarin beide middelen zijn vergeleken met placebo. Uit de ARANOTE studie bleek dat darolutamide in combinatie met ADT geen significant of klinisch relevant effect laat zien op overleving ten opzichte van placebo, terwijl dat voor apalutamide in combinatie met ADT in de TITAN studie wel werd aangetoond. Het gebrek aan een Overall Survival (OS)-effect voor darolutamide kan niet worden verklaard door de kortere duur van de studie. Ook op basis van aanvullende analyses met de progressie vrije overleving als surrogaat uitkomstmaat komt het Zorginstituut tot dezelfde conclusie. Darolutamide in combinatie met ADT gaat mogelijk gepaard met minder ernstige bijwerkingen en minder stakers dan apalutamide, maar door de naïeve indirecte vergelijking blijft het daadwerkelijke relatieve effect tussen beide middelen onzeker. Het leidt echter niet tot een klinisch relevant voordeel in de kwaliteit van leven ten opzichte van placebo of indirect ten opzichte van apalutamide.

Zoals hierboven beschreven behoren de ARPI's tot dezelfde klasse van geneesmiddelen op basis van het werkingsmechanisme. In de literatuur wordt gesproken over een mogelijk klasse-effect, waarmee gesuggereerd wordt dat alle middelen ook een vergelijkbaar klinisch effect zouden hebben. Echter er kunnen binnen een geneesmiddelklasse klinisch relevante verschillen bestaan in effectiviteit en/of veiligheid. Er kan dus niet zonder meer worden aangenomen dat darolutamide eenzelfde overlevingsvoordeel heeft als de andere ARPI's. Het Zorginstituut heeft darolutamide daarom op basis van de beschikbare data beoordeeld en niet op basis van een verondersteld klasse-effect.

Tot slot is het goed te vermelden dat de beroepsverenigingen en patiëntenverenigingen verschillende meningen hebben over darolutamide. De NVU heeft aangegeven behoefte te hebben aan een extra behandeloptie gezien de verschillen in toepasbaarheid tussen de beschikbare ARPI's in verband met geneesmiddeleninteracties en de heterogene mHSPC-populatie. Tegelijkertijd geeft de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), evenals de patiëntenverenigingen Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) en Prostaatkankerstichting, aan dat de huidige behandelopties in de praktijk over het algemeen toereikend zijn.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
17 juli 2026

Onze referentie
2026014505

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat darolutamide in combinatie met ADT niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Bij genoemde indicatie heeft het geen gelijke waarde ten opzichte van de standaardbehandeling met apalutamide, enzalutamide en abirateron in combinatie met ADT.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- Farmacotherapeutisch rapport

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
17 juli 2026

Onze referentie
2026014505



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport darolutamide (Nubeqa®) in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) bij de behandeling van gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | juni 2026

Colofon

Zaaknummer	2025014575
Contactpersoon	A. van der Waal Manager Geneesmiddelen
Contactgegevens	vrAGEN@zinl.nl 020-7978227
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	8
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	10
1.2.1	Aandoening	10
1.2.2	Symptomen en ernst	10
1.2.3	Prevalentie en incidentie	11
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	11
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	16
2.1	Vraagstelling	16
2.1.1	PICO	16
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	16
2.1.3	Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen	17
2.2	Zoekstrategie	18
2.3	Selectiecriteria	18
3	Resultaten	19
3.1	Resultaten literatuursearch	19
3.2	Kenmerken geïnccludeerde studies	20
3.3	Gunstige effecten interventie	23
3.3.1	Overige overwegingen	27
3.4	Ongunstige effecten	31
3.4.1	Overige overwegingen	33
3.5	Ervaring	33
3.6	Toepasbaarheid	34
3.7	Gebruiksgemak	35
4	Eindbeoordeling	36
4.1	Bespreking relevante aspecten	36
4.1.1	Werkingsmechanisme	36
4.1.2	Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder	36
4.1.3	Passend onderzoek argumenten	36
4.1.4	Effectiviteitsargumenten	37
4.1.5	Medische argumenten	39
4.1.6	Afweging relevante aspecten	39
4.2	Eindconclusie	40
5	Farmacotherapeutisch Kompas	41
	Bijlage 1: Zoekstrategie	42
	Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies	43
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	46

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	47
Bijlage 5: Baseline tabel	48
Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	50
Bijlage 7: GRADE evidence profiel	51
Literatuur	55

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ADT	Androgeendeprivatietherapie
ALP	Alkalische fosfatase
AR	Androgeenreceptor
ARPI	<i>Androgen receptor pathway inhibitor</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CieBOM	Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EPAR	<i>European public assessment reports</i>
FACT-P	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>
FU	Follow up
GnRH	<i>Gonadotropine-Releasing Hormone</i>
HR	Hazard ratio
IPCW	<i>Inverse probability of censoring weighting</i>
LHRH	<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
MDO	Multidisciplinair overleg
mHSPC	Gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker
NMA	Netwerk meta-analyse
nmCRPC	niet-gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker
NTVO	Nederlands Tijdschrift voor Oncologie
NVU	Nederlandse Vereniging voor Urologie
OS	Algehele overleving (<i>overall survival</i>)
PSA	Prostaat-specifiek antigeen
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van darolutamide (Nubeqa®) in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) bij de behandeling van gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC). Darolutamide in combinatie met ADT is daarbij vergeleken met apalutamide, enzalutamide en abirateron, allen in combinatie met ADT, op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Darolutamide, abirateron, enzalutamide en apalutamide behoren tot dezelfde geneesmiddelklasse: *androgen receptor pathway inhibitors* (ARPI's). Een ARPI gecombineerd met ADT wordt ook wel 'doublettherapie' genoemd. Abirateron, enzalutamide en apalutamide zijn alle drie beschikbaar en vergoed als doublettherapie voor mHSPC, en zijn de relevante vergelijkende behandelingen. Darolutamide is de vierde ARPI. In de literatuur wordt gesproken over een mogelijk 'klasse-effect' voor ARPI's, aangezien de middelen aangrijpen op dezelfde biologische route. Apalutamide, enzalutamide en abirateron hebben tevens zeer vergelijkbare overlevingsuitkomsten laten zien. Echter kunnen er binnen een geneesmiddelklasse, ook als er sprake is van een klasse-effect, klinisch relevante verschillen bestaan in effectiviteit en/of veiligheid. Er kan dus niet zonder meer worden aangenomen dat darolutamide eenzelfde overlevingsvoordeel heeft als de andere ARPI's.

Er is geen direct vergelijkende studie beschikbaar met één van bovenstaande ARPI-doublettherapieën. In de registratiestudie van darolutamide in combinatie met ADT (ARANOTE) werd namelijk vergeleken met placebo in combinatie met ADT. Echter was ADT monotherapie tijdens het opzetten van de studie al niet meer *standard of care*, en adviezen van de EMA om de controlebehandeling aan te passen werden niet opgevolgd. Beter bewijs (i.e. een directe vergelijking met een ARPI-doublet) was hier dus mogelijk en haalbaar. Het Zorginstituut concludeert dat er geen sprake is van passend onderzoek en weegt dit mee in de beoordeling.

Omdat er geen direct vergelijkende studie beschikbaar is, is een indirecte vergelijking uitgevoerd. Waar mogelijk is dit gebaseerd op een gepubliceerde netwerk meta-analyse (NMA). Indien deze voor een specifieke uitkomstmaat niet beschikbaar was, is een naïeve indirecte vergelijking uitgevoerd. Omdat alle vier de ARPI's in de onderliggende registratiestudies zijn vergeleken met placebo in combinatie met ADT, is er sprake van een gemeenschappelijke comparator. Vanuit pragmatisch oogpunt is darolutamide primair met apalutamide vergeleken, op basis van overeenkomsten tussen de studiepopulaties van ARANOTE en de registratiestudie van apalutamide + ADT (TITAN). De resultaten worden doorgetrokken naar de andere ARPI's.

In ARANOTE liet darolutamide + ADT geen klinisch relevant of statistisch significant effect op OS zien ten opzichte van placebo + ADT, terwijl apalutamide + ADT dat in de TITAN-studie wél deed. Op basis van de NMA kan niet worden uitgesloten dat darolutamide + ADT klinisch relevant *slechter* is op OS dan apalutamide + ADT. De ARANOTE-studie was niet gepowered op OS, de follow-up was korter dan wenselijk (31 maanden) én korter dan in vergelijkbare studies (apalutamide follow-up: 44 maanden). Dit maakt de resultaten op OS, en de daarop gebaseerde indirecte vergelijking op deze uitkomstmaat, zeer onzeker. Wanneer gekeken wordt naar een eerdere *data cut-off* van apalutamide (follow-up 23 maanden), blijkt dat ook toen al het effect op OS gunstiger was dan die van darolutamide bij 25 en 31 maanden. Het gebrek aan een OS-effect voor darolutamide kan dus niet worden verklaard door de kortere follow-up. Ook wanneer PFS als surrogaatuitkomstmaat wordt meegenomen, komt het Zorginstituut tot eenzelfde conclusie, namelijk dat het relatieve effect zeer onzeker is.

De indirecte vergelijking suggereert dat darolutamide waarschijnlijk geen effect heeft op het aantal ernstige bijwerkingen en mogelijk resulteert in minder stakers ten opzichte van placebo (althoewel er wel meer dosisaanpassingen en reducties waren). Dit vertaalt zich echter niet in

een klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven ten opzichte van placebo. Ook apalutamide + ADT had geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven. Het *relatieve* effect tussen darolutamide + ADT en apalutamide + ADT is voor deze uitkomstmaten zeer onzeker.

Er zijn gemixte signalen over de behoefte aan een extra behandeloptie voor mHSPC. ARPI's verschillen onderling in interacties, waarschuwingen en toepasbaarheid bij specifieke patiëntgroepen. Er lijkt echter geen sprake te zijn van een *unmet medical need*.

Darolutamide in combinatie met ADT voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij mHSPC. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel geen gelijke waarde heeft ten opzichte van apalutamide, enzalutamide, en abirateron, allen in combinatie met ADT.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 8 juni 2026.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van darolutamide in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) bij de behandeling van gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Darolutamide (Nubeqa®)

Type toedieningsvorm:

Darolutamide (Nubeqa®) filmomhulde tablet.

Geregistreerde indicatie:

Darolutamide is geregistreerd voor gebruik bij volwassen mannen voor de behandeling van gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC) in combinatie met ADT (2025).

Claim van de registratiehouder:

Darolutamide in combinatie met ADT heeft bij mHSPC een gelijke waarde ten opzichte van apalutamide + ADT en enzalutamide + ADT.

Doseringsadvies:

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. Darolutamide dient te worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Bij patiënten die niet chirurgisch zijn gecastreerd, moet de chemische castratie tijdens de behandeling worden voortgezet met een *luteinising hormone-releasing hormone* (LHRH)-agonist of antagonist (Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) analoog).^[1]

Samenstelling:

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg darolutamide.

Werkingsmechanisme:

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 metaboliet, ketodarolutamide, vertoont vergelijkbare in-vitro activiteit als darolutamide. Behandeling met darolutamide doet de proliferatie van prostaattumorcellen afnemen, wat leidt tot een krachtige antitumoractiviteit.^[1] Darolutamide passeert de bloed-hersenbarrière in mindere mate dan andere androgeenreceptorremmers (enzalutamide en apalutamide).

ADT kan worden bereikt door chirurgische castratie (bilaterale orchidectomie) of chemische castratie met LHRH-agonisten of -antagonisten. Deze behandeling leidt tot reductie van de circulerende testosteronspiegels, waardoor de groei van de hormoongevoelige prostaatcarcinoomcellen wordt geremd.

Bijzonderheden:

Het huidige behandelspectrum van mHSPC in Nederland omvat systemische 'doublet'- en 'triple'-therapieën, bestaande uit ADT gecombineerd met een nieuwe klasse anti-androgenen: de *androgen receptor pathway inhibitors* (ARPI's), eventueel in combinatie met docetaxel bij chemotherapiegeschikte patiënten.^[2] Tot de ARPI's behoren de androgeensyntheseremmer abirateron en de androgeenreceptorremmers enzalutamide, apalutamide en darolutamide. Hoewel al deze middelen de androgeenreceptorroute beïnvloeden, verschilt hun werkingsmechanisme: abirateron remt de aanmaak van androgenen, terwijl de andere drie middelen de werking van de androgeenreceptor direct

blokkeren. In de Richtlijn Prostaatacarcinoom van de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) wordt gesproken van een waarschijnlijk klasse-effect voor de ARPI's abirateron, enzalutamide en apalutamide, waarmee wordt bedoeld dat de middelen binnen deze klasse naar verwachting een vergelijkbaar klinisch effect hebben.^[3] Darolutamide is de vierde ARPI en derde androgeenreceptorremmer voor mHSPC, met een vergelijkbaar werkingsmechanisme als enzalutamide en apalutamide. De Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) heeft aangegeven behoefte te hebben aan een extra behandeloptie, gezien de verschillen in toepasbaarheid tussen de beschikbare ARPI's en de heterogene mHSPC-populatie. Tegelijkertijd geeft de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), evenals de patiëntenverenigingen Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) en Prostaatkankerstichting, aan dat de huidige behandelopties in de praktijk over het algemeen toereikend zijn. Let wel, abirateron, enzalutamide en apalutamide zijn destijds niet in de sluis geplaatst voor de onderhavige indicatie, en zijn zonder beoordeling van het Zorginstituut tot het pakket toegelaten. Er is inmiddels ruime ervaring opgedaan met abirateron, en in toenemende mate ook met enzalutamide en apalutamide.

Er was een *divergent position* binnen de CHMP over de hier beoordeelde indicatie-uitbreiding van darolutamide in combinatie met ADT voor mHSPC.^[4] Normaliter streeft de CHMP naar consensus bij het vaststellen van haar opinies. In dit geval werd echter geen consensus bereikt en stelden dertien leden dat een positieve benefit/risk ratio niet was aangetoond. Uiteindelijk werd er wel een positief advies aangenomen met een meerderheid van stemmen (19 van de 31). De *divergent position* werd opgenomen in de EPAR en ondertekend door de leden die tegen stemden. Een van hun bezwaren was dat de registratiestudie (ARANOTE) ADT als comparator gebruikte, terwijl dit bij de start van de studie in 2020 in de EU al niet (meer) als *standard of care* gold voor de brede en heterogene mHSPC-populatie. Hoewel de registratiehouder stelde dat ADT-monotherapie in de praktijk nog steeds werd gebruikt, vond de CHMP dit onvoldoende rechtvaardiging voor het gebruik van ADT als comparator, omdat ADT alleen niet langer werd gezien als standaardbehandeling.^[4] Combinaties met o.a. docetaxel, abirateron met prednison, en enzalutamide of apalutamide met ADT waren immers vóór de start van de studie al beschikbaar en door richtlijnen aanbevolen. Tijdens de wetenschappelijk adviesprocedure had de CHMP dan ook geadviseerd om een actieve comparator te gebruiken, bijvoorbeeld *investigator's choice* met ADT of een alternatieve comparator zoals apalutamide of abirateron met ADT. Deze aanbeveling werd echter niet opgevolgd. Daarnaast benadrukt de *divergent position* dat de finale analyse van ARANOTE geen statistisch significant voordeel in algehele overleving (OS) ten opzichte van placebo liet zien, ondanks winst in progressievrije overleving (PFS). De ARANOTE-studie was opgezet met PFS als primair en OS als secundair eindpunt, waardoor de follow-upduur korter en het aantal geïncludeerde patiënten kleiner was (n=669 versus circa 1.100) dan in de registratiestudies van de andere ARPI's.

Een vergelijkbare discussie vond plaats tussen Mittal et al. (2025) middels een *letter to the editor*,^[5] gevolgd door een reactie van de auteurs van ARANOTE.^[6] Mittal et al. benadrukten dat het ondergebruik van behandelintensivering in de praktijk eerder wijst op een implementatie- of toegangsprobleem dan op een aanvaardbare standaardbehandeling voor een klinische studie. ARANOTE werd voornamelijk uitgevoerd in landen waar behandelintensivering bovenop ADT niet beschikbaar was.^[6]

Naast de hier beoordeelde indicatie is darolutamide ook geregistreerd voor:^[1, 4]

- niet-gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (nmCRPC) met een hoog risico op het ontwikkelen van gemetastaseerde ziekte (2020);
- gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker (mHSPC) in combinatie met docetaxel en ADT (2023);

Op 24 maart 2023 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport darolutamide in de 'sluis' geplaatst voor de indicatie gemetastaseerd, hormoongevoelig prostaatacarcinoom in combinatie met docetaxel en ADT, en voor alle toekomstige indicaties.^[7]

Darolutamide is in 2023 door het Zorginstituut beoordeeld als onderdeel van triplettherapie (in combinatie met docetaxel en ADT) bij mHSPC.^[8] De conclusie van deze beoordeling was dat darolutamide bij deze indicatie voldeed aan de stand van de wetenschap en praktijk (SWP), en dat het na prijsonderhandelingen kon worden opgenomen in het basispakket. Darolutamide is echter uiteindelijk niet toegelaten tot het pakket, omdat er geen akkoord werd bereikt over een prijsverlaging. Daarnaast is darolutamide geregistreerd voor de behandeling van volwassen mannen met nmCRPC met een hoog risico op het ontwikkelen van gemetastaseerde ziekte. Deze indicatie is niet in de sluis 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).^[9] Darolutamide wordt in Nederland momenteel dus voor geen enkele indicatie vergoed.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Ontstaanswijze

Prostaatkanker ontstaat wanneer cellen in de klierbuisjes van de prostaat zich ongeremd gaan delen. Door de deling van kwaadaardige cellen verandert de structuur van de klierbuisjes. De prostaat kan vergroot zijn en harder aanvoelen.^[10]

Bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom is er sprake van uitzaaiingen in de lymfeklieren en/of andere lichaamsdelen. Bij patiënten met uitzaaiingen is de prostaatkanker niet meer te genezen. Een hormoongevoelig prostaatcarcinoom heeft testosteron nodig om te groeien. In dit stadium van de ziekte wordt met behulp van hormoontherapie de testosteronspiegel gereduceerd, waardoor de tumorgroei afneemt. Als de tumor niet meer reageert op hormoonbehandeling en de prostaat-specifiek antigeen (PSA)-waarde stijgt of radiologische ziekteprogressie optreedt, is niet langer sprake van mHSPC maar van een castratie-resistent prostaatcarcinoom (CRPC).^[3]

Onderverdeling aandoening

De mHSPC-patiëntpopulatie is erg heterogeen. Er kan onderscheid gemaakt worden tussen *de novo* (nieuw gediagnosticeerd; synchroon) of *recurrent* (metachroon) prostaatkanker. Patiënten met *de novo* prostaatkanker zijn patiënten waarbij de kanker reeds gemetastaseerd is op het moment van diagnose. *Recurrent* patiënten zijn eerder gediagnosticeerd met gelokaliseerde of lokaalgevoerde prostaatkanker en hebben na eerdere lokale behandeling, zoals chirurgie en/of radiotherapie, door ziekteprogressie metastasen ontwikkeld.^[3, 11] Daarnaast kan mHSPC geclassificeerd worden op basis van ziektevolume, een maat voor de ernst en uitgebreidheid van de gemetastaseerde ziekte. Hoog ziektevolume wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van viscerale metastasen en/of 4 of meer botmetastasen waarvan minstens 1 buiten de wervels of bekken op een CT of botscan.^[3] Indien niet wordt voldaan aan deze criteria is sprake van laag ziektevolume.

Daarnaast wordt vaak gesproken over 'hoog risico' mHSPC. Dit verwijst doorgaans naar de LATITUDE-criteria,^[12] waarbij ≥ 2 van de volgende 3 risicofactoren aanwezig zijn: Gleason-score ≥ 8 , ≥ 3 botlaesies, of viscerale metastasen. Hoog risico is niet hetzelfde als hoog volume mHSPC: er is wel overlap, maar de indelingen vallen niet samen. Zo kan een patiënt hoog volume hebben zonder aan hoog risico te voldoen, en omgekeerd kan iemand hoog risico zijn met laag-volume ziekte.

1.2.2 Symptomen en ernst

Prostaatkanker groeit langzaam en geeft in het begin geen duidelijke symptomen en klachten. Bij sommige mannen wordt prostaatkanker per toeval ontdekt. Soms wordt prostaatkanker pas ontdekt doordat uitzaaiingen in het lichaam klachten geven. 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 het plassen niet leeg is, troebele of bloederige urine en bloed in het sperma.^[13]

mHSPC is ongeneeslijk. De 10-jaarsoverleving van Nederlandse patiënten met gemetastaseerd prostaatkarcinoom is ongeveer 30%.^[14] 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.^[15] 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. 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.^[15]

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Prostaatkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen.^[10] Ongeveer 1 op de 10 mannen krijgt ooit in zijn leven prostaatkanker.^[16] Op 1 januari 2024 waren er ongeveer 98.000 mannen in Nederland met prostaatkanker.^[17] Dit betreft de 10-jaarsprevalentie, ofwel het aantal nog levende mannen die in de afgelopen tien jaar de diagnose prostaatkanker kregen. In 2024 kregen ruim 15.000 mannen in Nederland de diagnose.^[17-19] Prostaatkanker komt vooral (>90%) voor bij mannen ouder dan 60 jaar. In 29% van de gevallen is er sprake van gemetastaseerde ziekte bij initiële diagnose (*de novo*).^[19] Van de overige gevallen ontwikkelt een deel nog metastasen later in het leven (*recurrent* mHSPC). Hoeveel patiënten dit precies zijn, is onbekend.

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Richtlijn Prostaatkarcinoom^[3] en artikel Van de Luijngaarden et al. (2025)^[2]

Bij de diagnose mHSPC adviseert de Richtlijn Prostaatkarcinoom van de NVU om de behandelmogelijkheden te bespreken in een multidisciplinair overleg (MDO).^[3] De keuze voor een behandeling wordt afgestemd op ziektevolume (hoog of laag), het tijdstip van optreden, comorbiditeit en conditie van de patiënt, mogelijke bijwerkingen en interacties met andere medicatie, de voorkeur van de patiënt, en, indien relevant, de kosten. Op dit moment zijn de volgende systemische behandelingen beschikbaar voor mHSPC-patiënten in Nederland:

- ADT-monotherapie
- Doublettherapie waarbij ADT wordt gecombineerd met chemotherapie: docetaxel + ADT
- Doublettherapie waarbij ADT wordt gecombineerd met een ARPI: abirateron met prednison/prednisolon + ADT, apalutamide + ADT en enzalutamide + ADT
- Triplettherapie waarbij ADT wordt gecombineerd met chemotherapie én een ARPI: abirateron met prednison/prednisolon + docetaxel + ADT (NB andere ARPI's worden niet vergoed als triplettherapie)
- ADT in combinatie met radiotherapie

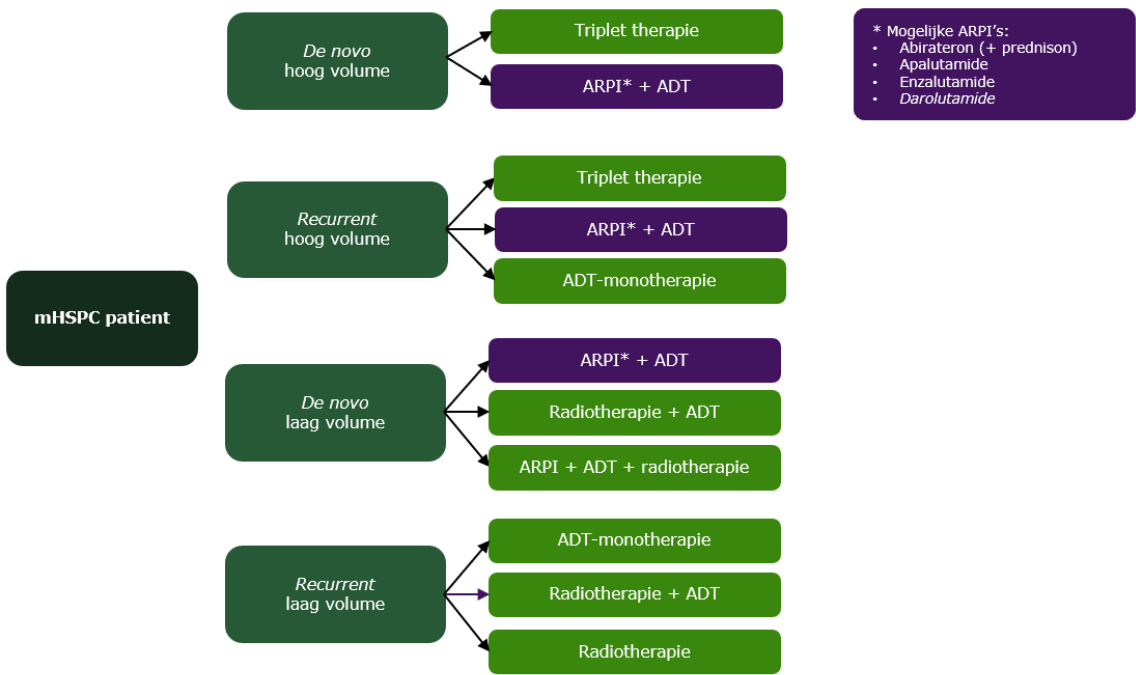
In een recent artikel van Van de Luijngaarden et al. (2025)¹ in het Nederlands Tijdschrift voor Oncologie (NTVO) wordt beargumenteerd dat de huidige Nederlandse richtlijn achterloopt op internationale standaarden.^[2] Internationale en Europese richtlijnen adviseren tegenwoordig om ADT in de eerste lijn te combineren met een ARPI (abirateron, enzalutamide, apalutamide of darolutamide). Deze doublettherapie biedt een aantoonbaar betere overleving dan de traditionele doublettherapie met docetaxel en ADT, wat wordt bestempeld als achterhaald. Bij patiënten die fit genoeg zijn voor chemotherapie wordt een triplettherapie van een ARPI, ADT en docetaxel aanbevolen (uitsluitend voor patiënten met hoogvolumeziekte). De beroepsgroep heeft bij het Zorginstituut aangegeven deze publicatie te onderschrijven en ziet de inzichten als

¹ Bij de interpretatie van dit artikel is relevant te benoemen dat de auteurs honoraria hebben ontvangen van meerdere farmaceutische bedrijven die actief zijn binnen dit indicatiegebied, en dat de coördinatie financieel werd ondersteund door Bayer B.V. (zonder inhoudelijke inbreng).

belangrijke onderbouwing voor het actualiseren van de richtlijn. Het is dus de verwachting dat docetaxel in combinatie met ADT bij een toekomstige richtlijnupdate niet langer een aanbevolen behandeloptie is.

Figuur 1 toont een overzicht van de aanbevolen behandelopties bij mHSPC patiënten, welke verder worden toegelicht in Tabel 1. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de Richtlijn Prostaatkarcinoom van de NVU,^[3] het artikel van Van de Luijngaarden et al. (2025),^[2] en op overleg van het Zorginstituut met de beroepsgroepen ten tijde van de beoordeling van darolutamide als triplettherapie (2023)^[8] en bij de voorliggende beoordeling.

Figuur 1. Aanbevolen behandelopties bij mHSPC.^[2, 3, 8] Afkortingen: ADT = androgeendeprivatietherapie; ARPI = androgen receptor pathway inhibitor; mHSPC = gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker.



Tabel 1. Toelichting bij de aanbevolen behandelopties bij de zeer heterogene mHSPC-populatie.^[2, 3, 8]

Type mHSPC	Aanbeveling	Opmerking
<i>De novo</i> hoog volume	- abirateron + ADT + docetaxel (triplet) - ARPI^a + ADT	<i>De novo</i> hoog volume patiënten hebben een hoog risico op falen op ADT alleen, waardoor behandelintensivering ^b wordt aanbevolen. ^[8] Bij patiënten die fit genoeg zijn voor chemotherapie wordt een triplettherapie aanbevolen (abirateron + ADT + docetaxel; andere ARPI's zijn niet vergoed als triplet). ^[2] Voor patiënten die niet fit of niet geschikt zijn voor chemotherapie wordt doublettherapie (ARPI + ADT) aanbevolen. ^[2] Toevoeging van radiotherapie wordt afgeraden bij hoogvolumeziekte. ^[3] Ook ADT-monotherapie en ADT + docetaxel wordt niet meer aangeraden.
<i>Recurrent</i> hoog volume	- abirateron + ADT + docetaxel (triplet) - ARPI^a + ADT - ADT-monotherapie	Bij <i>recurrent</i> hoog volume patiënten is het risico op falen op ADT zeer variabel. ^[8] Per patiënt wordt bepaald of er behandelintensivering wordt toegepast. ^b Deze afweging wordt besproken in een MDO. Bij patiënten die fit genoeg zijn voor chemotherapie wordt een triplettherapie aanbevolen. ^[2] Voor patiënten die niet fit of niet geschikt zijn voor chemotherapie

		wordt doublettherapie aanbevolen. ^[2] Toevoeging van radiotherapie wordt afgeraden bij hoogvolumeziekte. ^[3] Ook ADT-monotherapie wordt niet meer aangeraden.
<i>De novo</i> laag volume	– ARPI^a + ADT – ADT + RT – ARPI + ADT + RT	Bij <i>de novo</i> laag volume patiënten is het risico op falen op ADT zeer variabel. ^[8] Per patiënt wordt bepaald of er behandelintensivering ^c wordt toegepast. Deze afweging wordt besproken in een MDO. Bij patiënten met een risico op comorbiditeit, geneesmiddelinteracties of een verminderde tolerantie voor systemische therapie wordt eerder gekozen voor ADT + radiotherapie. ^[2] Tevens wordt in een MDO ook wel eens gekozen voor de toevoeging van radiotherapie aan een ARPI met ADT. ^c Docetaxel wordt afgeraden bij laagvolumeziekte. ^[3]
<i>Recurrent</i> laag volume	– ADT-monotherapie – ADT + RT – RT	<i>Recurrent</i> laag volume patiënten komen doorgaans niet in aanmerking voor behandelintensivering. ^[8] De FMS richtlijn doet geen uitspraak over doublet therapie bij deze patienten. Er wordt in het algemeen ADT voorgeschreven, al dan niet in combinatie met radiotherapie. ^[8] Met name in het geval van oligometastasering is radiotherapie een optie, eventueel gecombineerd met ADT. ^c Docetaxel wordt afgeraden bij laagvolumeziekte. ^[3]

Afkortingen: ADT = androgeendeprivatietherapie; ARPI = *androgen receptor pathway inhibitor*; MDO = multidisciplinair overleg; mHSPC = gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker; RT = radiotherapie.

- De keuze tussen de verschillende ARPI's (abirateron, enzalutamide, apalutamide) wordt volgens de richtlijn individueel gemaakt, rekening houdend met o.a. comorbiditeiten en comedatie. De richtlijn adviseert om deze keuze te maken in overleg met de patiënt. Abirateron is sinds het patent is verlopen aanzienlijk goedkoper geworden, waardoor het vanuit kostenperspectief de voorkeur heeft. Abirateron is formeel alleen geregistreerd voor *de novo* hoog risico mHSPC, echter wordt het in de Nederlandse praktijk ook off-label ingezet bij andere patiënten, alhoewel hier volgens de beroepsgroep geen consensus over is.
- Behandelintensivering = het toevoegen van een ARPI en/of docetaxel aan ADT.
- Aangegeven door de beroepsgroep in een overleg met het Zorginstituut.

Plaats in de behandeling

Voor het bepalen van de vergelijkende behandeling is uitgegaan van de standaardbehandeling voor patiënten die in aanmerking komen voor darolutamide + ADT. Dit betreft dezelfde patiëntengroep die ook in aanmerking komt voor andere ARPI-doublettherapieën. In de praktijk gaat het met name om patiënten met *de novo* laag volume mHSPC en *de novo/recurrent* hoog volume mHSPC (zie Figuur 1). Bij patiënten met hoog volume ziekte die fit genoeg zijn voor chemotherapie heeft een triplettherapie met docetaxel doorgaans de voorkeur. Voor patiënten bij wie geen docetaxel wordt gegeven, bijvoorbeeld vanwege fitheid of voorkeur van de patiënt, wordt een ARPI-doublet (ARPI + ADT) als standaardoptie beschouwd. In die setting zou darolutamide + ADT in de plaats komen van een andere ARPI + ADT. De beschikbare ARPI's zijn abirateron (in combinatie met prednison/prednisolon), enzalutamide en apalutamide. Deze drie middelen, allen gecombineerd met ADT, zijn daarom geselecteerd als vergelijkende behandelingen in deze beoordeling:

- Abirateron + prednison/prednisolon + ADT
- Enzalutamide + ADT
- Apalutamide + ADT

Inzet ARPI's in de praktijk

Abirateron is formeel alleen geregistreerd voor *de novo* hoog-risico mHSPC. Hoog risico verwijst doorgaans naar de LATITUDE-criteria,^[12] waarbij ≥ 2 van de volgende 3 risicofactoren aanwezig zijn: Gleason-score ≥ 8 , ≥ 3 botlaesies of viscerale metastasen. In de Nederlandse praktijk wordt, zoals uit declaratiedata blijkt, abirateron daarnaast ook off-label ingezet bij patiënten met andere typen mHSPC, hoewel de beroepsgroep heeft aangegeven dat hierover geen landelijke consensus bestaat.

De ARPI's enzalutamide en apalutamide hebben voor mHSPC dezelfde geregistreerde indicatie als darolutamide, namelijk voor gebruik bij volwassen mannen voor de behandeling van mHSPC

in combinatie met ADT. In het EMA-label wordt geen onderscheid gemaakt tussen hoog/laag volume of *de novo/recurrent* mHSPC. In de praktijk zijn er echter signalen dat de inzet en declaratie per subgroep kunnen verschillen. Zo heeft ZN/CieBAG aangegeven enzalutamide en apalutamide alleen voor laag volume mHSPC te vergoeden, en *niet* voor hoog volume, omdat ze daar niet voldoende bewijs voor zagen. Ook de NVMO geeft aan dat de inzet van enzalutamide en apalutamide beperkt is tot laag volume mHSPC. Bij hoog volume mHSPC geeft de NVMO aan alleen abirateron als ARPI in te kunnen zetten, terwijl enzalutamide en apalutamide hier niet zouden worden toegepast. Dit is echter door het Zorginstituut niet te achterhalen uit de input van de NVU en beschikbare data (o.a. de FMS-richtlijn, het artikel van Van Luijngaarden, declaratiegegevens), waar geen onderscheid wordt gemaakt tussen hoog/laag volume bij de inzet van de respectievelijke ARPI's. Derhalve is in deze beoordeling de gehele mHSPC populatie onderzocht en is er géén onderscheid gemaakt op basis van subgroepen.

Volgens van de Luijngaarden en bevestigd door de NVU wordt de keuze tussen de verschillende ARPI's in de behandelpraktijk per individuele patiënt gemaakt, waarbij comorbiditeiten en comedatie een belangrijke rol spelen vanwege verschillen in bijwerkingenprofiel en interacties.^[3] Bij gelijkwaardige geschiktheid wordt geadviseerd de goedkoopste ARPI te kiezen, i.e. abirateron. De registratiehouder ziet vooral een plaats voor darolutamide in combinatie met ADT bij patiënten die niet in aanmerking komen voor behandeling met (het goedkopere) abirateron, bijvoorbeeld vanwege contra-indicaties of intolerantie voor prednison/prednisolon. Deze kostenoverwegingen zijn echter géén reden om de voorliggende beoordeling te beperken tot patiënten die niet in aanmerking komen voor abirateron. De ARPI's apalutamide, enzalutamide en abirateron, in combinatie met ADT, worden namelijk allen in de eerste lijn toegepast en hebben medisch gezien eenzelfde plaats in het behandelalgoritme. Er is dus géén sprake van een volgorde waarbij standaard met abirateron wordt gestart en pas bij falen wordt overgestapt naar een andere ARPI. De beroepsgroep heeft aangegeven dat er bij intolerantie voor een medicament geswitcht kan worden naar een andere ARPI, maar dat er bij falen van de therapie geen ARPI-ARPI switch wordt gedaan vanwege een kleine kans op respons. Daarom zijn alle drie middelen meegenomen als vergelijkende behandeling.

Vergelijkbaarheid van ARPI-doublettherapieën

Van de ARPI's enzalutamide, apalutamide en abirateron wordt in de Richtlijn Prostaatkanker gesproken over een waarschijnlijk klasse-effect, waarbij de middelen op populatieniveau grotendeels vergelijkbare effecten laten zien op de overleving, ondanks dat er onderling verschillen bestaan in toepasbaarheid (zoals bijwerkingen en contra-indicaties).^[3] De registratiestudies van deze ARPI's in combinatie met ADT (met placebo + ADT als gemeenschappelijke comparator) tonen vergelijkbare HR's voor OS en PFS, wat tevens blijkt uit de netwerkmeta-analyses (NMA's) van Matsukawa et al. (2025) en Hoeh et al. (2024).^[20, 21] Hoeh et al. (2024) includeerden 11 studies (n=10.372) voor analyses op zowel OS als PFS,^[21] terwijl Matsukawa et al. (2025) 10 studies (n=8.951) analyseerden voor OS en 9 studies (n=7.646) voor PFS.^[20] Figuur 2 toont de *forest plot* van Shore et al. (2025), waarin de effecten op OS van de diverse triplet- en doublettherapieën ten opzichte van ADT worden weergegeven.^[22] Het figuur laat zien dat de betrouwbaarheidsintervallen van apalutamide + ADT, enzalutamide + ADT en abirateron + ADT grotendeels overeenkomen, wat wijst op vergelijkbare effectiviteit op OS. Ook Yanagisawa et al. (2025) toonden in een *real-world* retrospectieve studie bij 668 patiënten met *de novo*/hoog-risico² mHSPC aan dat enzalutamide, apalutamide en abirateron, allen gecombineerd met ADT, vergelijkbare uitkomsten lieten zien voor OS, kanker-specifieke overleving (*cancer specific survival*, CSS) en tijd tot castratieresistentie (CRPC).^[23]

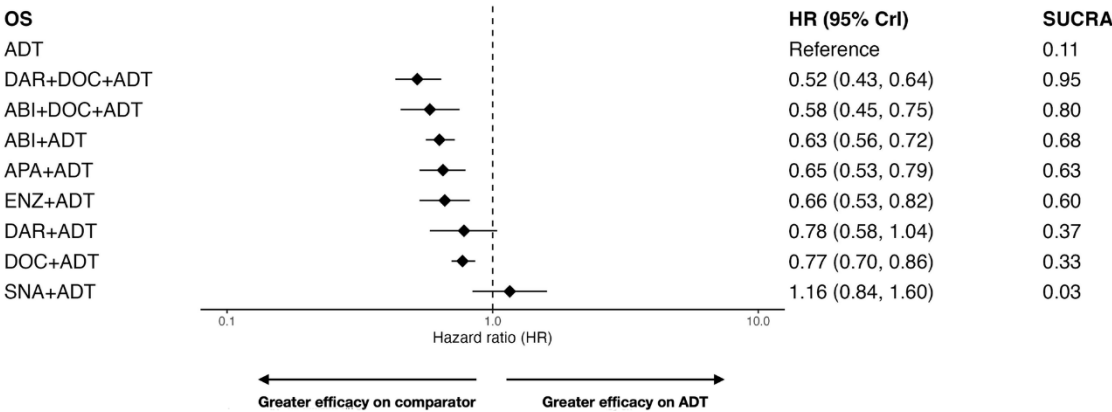
Op basis van de vergelijkbare uitkomsten tussen de ARPI's enzalutamide, apalutamide, en abirateron, wordt darolutamide vanuit pragmatisch oogpunt in deze beoordeling primair vergeleken met de ARPI die de meest robuuste vergelijking mogelijk maakt. De resultaten

² Hoog risico werd gedefinieerd als aanwezigheid van minimaal 2 van de 3 criteria: Gleason score ≥ 8 , ≥ 3 botmetastasen, aanwezigheid viscerale metastasen.

hiervan worden, in lijn met het veronderstelde klasse-effect, doorgetrokken naar de andere ARPI's.

Figuur 2. Forest-plot van Shore et al. (2025),^[22] waarin de associatie tussen systemische therapie en OS bij patiënten met mHSPC (n=10.608) wordt weergegeven, met ADT of docetaxel + ADT als referentie.

Afkortingen: ABI = abirateron; APA = apalutamide; ADT = androgeendeprivatietherapie; CrI = *credible interval*; DAR = darolutamide; DOC = docetaxel; ENZ = enzalutamide; HR = hazard ratio; SNA = *Standard Nonsteroidal Antiandrogen*; SUCRA = *surface under the cumulative ranking*.



CieBOM advies

De commissie BOM van de NVMO heeft (nog) geen advies uitgebracht over darolutamide + ADT bij deze indicatie.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet darolutamide (Nubeqa®) in combinatie met ADT bij mHSPC aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 2. PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen mannen met mHSPC
Interventie	Darolutamide + ADT
Controle-interventie	– Enzalutamide + ADT^a – Apalutamide + ADT^a – Abirateron + ADT+ prednison/prednisolon^a
Cruciale uitkomsten	<u>Gunstige effecten</u> - Overlevingsduur - Kwaliteit van leven <u>Ongunstige effecten</u> - Ernstige ongunstige effecten - Stakers wegens ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Minstens 3 jaar ^b

- a. Enzalutamide, apalutamide en abirateron + prednison, allen in combinatie met ADT, zijn alle drie aangewezen als vergelijkende behandeling en derhalve opgenomen in de PICO. Ondanks enkele verschillen in toepasbaarheid hebben deze ARPI's een vergelijkbare effectiviteit. Vanuit pragmatisch oogpunt wordt darolutamide in deze beoordeling primair vergeleken met de ARPI die de meest robuuste vergelijking mogelijk maakt. De resultaten hiervan worden daarna doorgetrokken naar de andere ARPI's (zie ook hoofdstuk 1.2.4).
- b. De mediane overleving van ruim 14.000 Nederlandse patiënten met mHSPC bedroeg 35,5 maanden (~3 jaar).^[15]

2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, gecontroleerde en geblindeerde studie (RCT) wenselijk en haalbaar is.

Het Zorginstituut is van mening dat een RCT versus een andere ARPI + ADT mogelijk en wenselijk was geweest voor deze beoordeling. De registratiehouder heeft echter een dossier ingediend op basis van een RCT versus placebo + ADT. Ondanks deze beperking weegt het Zorginstituut mee dat het om een vierde ARPI binnen een klasse met verondersteld klasse-effect gaat, waardoor een studieopzet die vergelijkbaar is met die van andere ARPI-doublers tot op zekere hoogte verdedigbaar is, al blijft de controlebehandeling suboptimaal. Daarnaast ziet de NVU nog behoefte aan een extra behandeloptie vanwege verschillen in toepasbaarheid. Tot slot kan een vierde ARPI de concurrentie vergroten en mogelijk een gunstig effect op de prijs hebben, al is er al (deels) prijsdruk door het uit patent gaan van abirateron. Om deze redenen heeft het Zorginstituut toch een indirecte vergelijking uitgevoerd, waarbij de genoemde gebreken wel nadrukkelijk zijn meegewogen in de beoordeling.

2.1.3 *Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen*

Overlevingsduur

Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van algehele overleving (OS). Indien er onvoldoende vertrouwen is in het effect op OS (bijvoorbeeld vanwege immaturiteit van data), kan aanvullend gekeken worden naar de progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd tot hetzij radiologische ziekteprogressie hetzij dood ongeacht de oorzaak, als mogelijke surrogaatuitkomstmaat voor overleving. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST v1.1 criteria of de PCWG3 criteria. In de beoordeling van de kwaliteit van het bewijs wordt rekening gehouden met in hoeverre de samenhang (correlatie) tussen de surrogaatuitkomstmaat en de cruciale uitkomstmaat is aangetoond.^[24]

Klinische relevantiegrens: de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling worden gehanteerd.^[25] De gehanteerde klinische relevantiegrens hangt af van de mediane OS in de controlegroep:

- Mediane OS ≤ 12 maanden: voor de winst op OS geldt een absoluut effect van meer dan 12 weken en een relatief effect van een hazard ratio (HR) lager dan 0,7.
- Mediane OS > 12 maanden: voor de winst op OS of PFS geldt een absoluut effect van meer dan 16 weken en een HR lager dan 0,7.

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). 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 prostaatcarcinoom de NCCN-FACT-FPSI-17 en *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P) vragenlijst. De NCCN-FACT-FPSI-17 bestaat uit 17 items met welk een antwoordschaal van 0 tot 4, waardoor de totale score varieert tussen de 0 en 68.^[26] De FACT-P bestaat uit 39 items waarbij ook een antwoordschaal van 0 tot 4 wordt gebruikt, waardoor de totale score varieert tussen de 0 en 156.^[27]

Klinische relevantiegrens: 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.^[28] Voor de FACT-P wordt een verschil van 6-10 punten op de totaalscore gezien als klinisch relevant.^[28, 29]

Ernstige ongunstige effecten

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

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 geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in mei 2026 een literatuursearch gedaan naar publicaties over darolutamide in combinatie met ADT, en enzalutamide, apalutamide, of abirateron, ook in combinatie met ADT, bij mHSPC. 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.

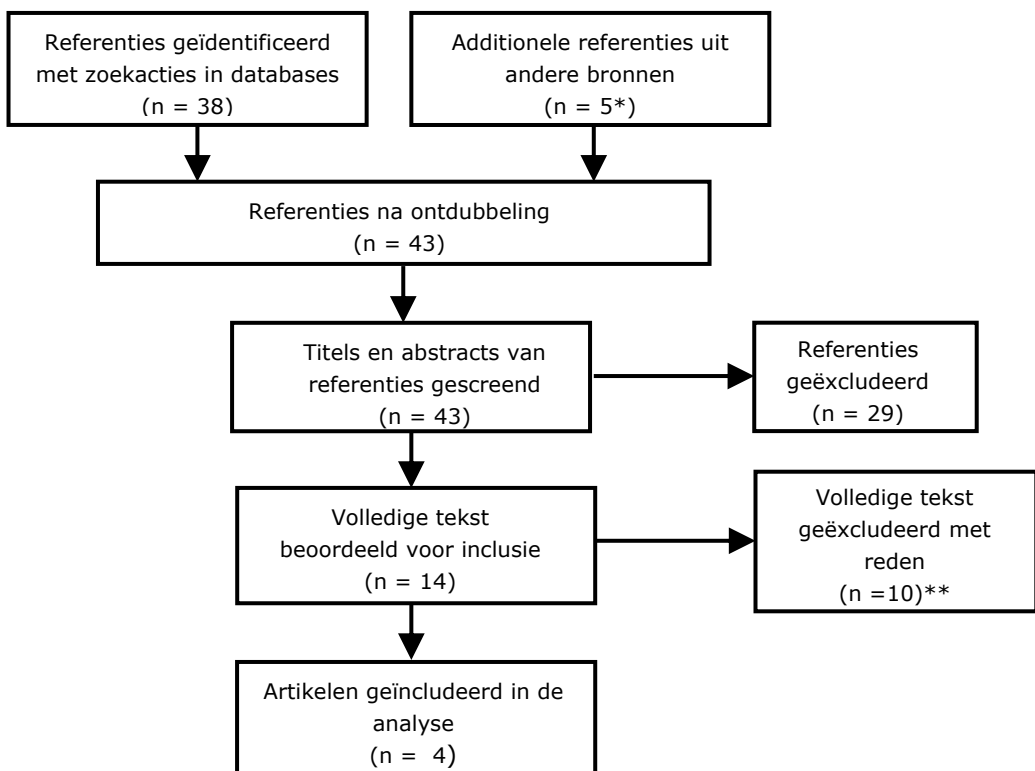
Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
Clinical trial; network meta-analysis; observational study; randomized controlled trial; systematic review.

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 42 referenties, waarvan 4 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



* De EPAR en SmPC van darolutamide (Nubeqa®);^[1, 4] de registratiestudie van darolutamide + ADT (ARANOTE);^[30] twee netwerk-meta analyses (NMA's) van Shore et al. (2025, 2026)^[22, 31] (niet geïdentificeerd via de literatuursearch vanwege onvolledige PubMed-indexering ten tijde van de zoekactie).

** Zie bijlage 4 voor toelichting; enkele studies zijn wel opgenomen in de overige overwegingen.

Daroluidamide + ADT is niet direct vergeleken met een andere ARPI-doublettherapie. De zoekstrategie identificeerde enkele NMA's waarin indirect het behandelingseffect tussen darolutamide + ADT is vergeleken met andere ARPI-gebaseerde therapieën (zie bijlage 4). De NMA's zijn grotendeels gebaseerd op dezelfde RCT's. De NMA van Shore et al. (2025) is de enige studie die de finale OS-data van ARANOTE bevat, en tevens ook de cruciale uitkomstmaten SAE's en stakers analyseert.^[22] Daarom is hoofdzakelijk deze NMA gebruikt voor de beoordeling.

Al met al zijn de volgende referenties geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

- EPAR en SmPC van darolutamide (Nubeqa®);^[1, 4]
- Registratiestudie van darolutamide + ADT versus placebo + ADT (ARANOTE; Saad et al, 2024)^[30]
- NMA waarin de effectiviteit en veiligheid van meerdere behandelopties voor mHSPC met elkaar worden vergeleken, waaronder darolutamide + ADT en andere ARPI-doublet therapieën (Shore et al, 2025)^[22]

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

3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

Er zijn geen direct vergelijkende studies beschikbaar tussen darolutamide in combinatie met ADT en een van de vergelijkende behandelingen beschreven in de PICO. Wel is er een NMA beschikbaar waarin meerdere ARPI-doublet therapieën, waaronder darolutamide + ADT en de geselecteerde relevante controle-interventies (enzalutamide, apalutamide en abirateron + prednison, allen in combinatie met ADT) zijn opgenomen. Voor de beoordeling baseren we ons, waar mogelijk, op deze NMA. Voor uitkomstmaten die niet in de NMA zijn meegenomen, voeren we een (naïeve) indirecte vergelijking uit. In de registratiestudies van de respectievelijke middelen is het effect van de ARPI in combinatie met ADT vergeleken met placebo in combinatie ADT. Daarmee is dus sprake van een gemeenschappelijke comparator, waardoor een (naïeve) indirecte vergelijking mogelijk is.

Vanuit pragmatisch oogpunt wordt darolutamide in deze beoordeling primair vergeleken met de ARPI waarvoor de meest robuuste vergelijking mogelijk is. Deze keuze is gebaseerd op de vergelijkbaarheid van de baselinekarakteristieken van de patiëntpopulaties in de onderliggende studies, met name prognostisch relevante factoren. Dit vergroot de betrouwbaarheid van de indirecte vergelijking. Belangrijke prognostische factoren bij mHSPC zijn onder andere leeftijd, Gleason score, performance status, ziektevolume, aanwezigheid van viscerale metastasen, *de novo* versus *recurrent* ziekte, PSA/ALP-waardes en voorafgaande therapieën.^[3, 32, 33]

De kenmerken van de relevante registratiestudies (ARANOTE, TITAN, ARCHES, LATITUDE en STAMPEDE) staan vermeld in Bijlage 1. Deze studies zijn tevens allemaal geïnccludeerd in de NMA van Shore et al. (2025).^[22] Een samenvattende vergelijking tussen de studiekenmerken is weergegeven in Tabel 3. Op basis van de gegevens uit Tabel 3 blijkt dat ARANOTE (darolutamide + ADT) en TITAN (apalutamide + ADT) het meest vergelijkbaar zijn wat betreft leeftijd, ECOG performance status, ziektevolume, viscerale metastasen en de verhouding *de novo* versus *recurrent*. Daarom is de vergelijking uitgevoerd tussen darolutamide + ADT versus apalutamide + ADT. De volledige baselinekarakteristieken van ARANOTE en TITAN staan vermeld in Bijlage 2. Hoewel de TITAN-studie is geselecteerd op basis van vergelijkbaarheid, blijven er enkele belangrijke verschillen tussen patiëntkarakteristieken bestaan. Deze zijn weergegeven in Tabel 4.

De andere vergelijkingen maken de beoordeling om verschillende redenen onbetrouwbaarder en zijn niet geselecteerd.

- STAMPEDE (abirateron + ADT) includeerde zowel gemetastaseerde (52%) als niet-gemetastaseerde (48%) patiënten, waarbij baselinekarakteristieken alleen voor de gehele populatie werden gerapporteerd. Omdat de kenmerken van de gemetastaseerde subgroep daardoor lastiger beoordeeld kunnen worden, is deze studie uitgesloten van verdere vergelijking en niet weergegeven in Tabel 3.
- LATITUDE (abirateron + ADT) includeerde uitsluitend patiënten met *de novo* gemetastaseerde ziekte, waarvan 98% bij baseline een Gleason-score ≥ 8 had.
- ARCHES (enzalutamide + ADT) was qua leeftijd en ziektekarakteristieken grotendeels vergelijkbaar, maar kende een groter aandeel patiënten met voorafgaande docetaxeltherapie (18% versus 0% in ARANOTE) en een groter verschil in ECOG status, waardoor de populaties minder goed overeenkomen dan ARANOTE en TITAN.

Tabel 3. Vergelijking van de belangrijkste kenmerken en prognostische factoren van de registratiestudies van de respectievelijke ARPI's darolutamide, apalutamide, enzalutamide, en abirateron in combinatie met ADT, versus placebo + ADT.

Kenmerk	ARANOTE ^[4, 30] Saad et al, 2024	ARCHES ^[34, 35] Armstrong et al, 2019	TITAN ^[36, 37] Chi et al, 2019	LATITUDE ^[8, 12] Fizazi et al, 2019
Interventie	Darolutamide + ADT	Enzalutamide + ADT	Apalutamide + ADT	Abirateron + ADT
Studietype	Fase III, dubbelblind	Fase III, dubbelblind	Fase III, dubbelblind	Fase III, dubbelblind
Aantal patiënten	669	1.150	1.052	1.199
Mediane leeftijd (bereik)	70 (43–93)	70 (42–92)	68 (43–94)	67/68 (33–92) ^a
ECOG PS 0/1/2 (%)	50/47/3	78/22/NR	64/36/0	NR
Hoog/laag ziektevolume (%)	71/29	63/37	63/37	82/18
Viscerale metastasen (%)	12	12	12	19
Gleason score ≥8 (%)	68	66	67	98
De novo/recurrent^b(%)	73/22	67/15	81/14	100/0
Voorgaande docetaxel therapie (%)	0	18 (≤ 6 kuren toegestaan)	11 (≤ 6 kuren toegestaan)	NR

Afkortingen: ADT = androgeendeprivatietherapie; ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; NR = niet gerapporteerd.

a. Mediane leeftijd was 68 jaar in de behandelarm en 67 jaar in de controlearm.

b. In TITAN werd *de novo* gedefinieerd als M1 bij de initiële diagnose en *recurrent* als M0. Voor ARCHES is de verdeling *de novo/recurrent* niet expliciet vermeld; daarom is aangenomen dat M0 als *recurrent* en M1 als *de novo* moest worden geïnterpreteerd. In ARANOTE is deze verdeling wel expliciet gerapporteerd.

Tabel 4. Belangrijke verschillen in prognostische factoren tussen ARANOTE (darolutamide + ADT) en TITAN (apalutamide + ADT).

Kenmerk	ARANOTE (darolutamide + ADT)	TITAN (apalutamide + ADT)	Verskil	Verwachting relatief groter effect in
ECOG PS (%)	ECOG 0: 50% ECOG 1: 47% ECOG 2: 3%	ECOG 0: 64% ECOG 1: 36% ECOG 2: 0%	In TITAN zaten relatief gezien fittere patiënten.	TITAN
Ziektevolume (%)	Hoog: 71% Laag: 29%	Hoog: 63% Laag: 37%	In ARANOTE zaten relatief gezien meer patiënten met hoog ziektevolume. Hoger ziektevolume heeft vaak een slechtere prognose. ^[32]	TITAN
<i>De novo/recurrent</i> (%)	<i>De novo</i> : 73% <i>Recurrent</i> : 22%	<i>De novo</i> : 81% <i>Recurrent</i> : 14%	In TITAN zaten relatief gezien meer patiënten met <i>de novo</i> mHSPC. <i>De novo</i> mHSPC heeft vaak een slechtere prognose. ^[32]	ARANOTE
Viscerale metastasen (als stratificatiefactor) ^a (%)	Aanwezig: 12% Afwezig: 88%	Aanwezig: 12% Afwezig: 88%	Gelijk	-

Patiënten met viscerale metastases bij screening ^a (%)	19% in beide armen (<i>"Visceral metastases with or without lymph node metastases or with or without bone metastases"</i>)	11% in apalutamide-arm vs. 14% in placebo-arm (<i>"Visceral and bone"</i>)	In ARANOTE zaten relatief gezien meer patiënten die bij screening viscerale metastases hadden. Viscerale metastases wijzen vaak op een slechtere prognose. ^[32]	TITAN
Voorgaande docetaxel therapie (%)	0%	11% (≤ 6 kuren toegestaan)	In TITAN zaten meer patiënten die voorbehandeld waren met docetaxel.	Richting effect onduidelijk.
PSA-waarde bij baseline (ng/mL), mediaan (range)	21,4 (0,02-15.915) in darolutamide-arm vs. 21,2 (0,02-8.533) in placebo-arm	5,97 (0-2.682) in apalutamide-arm vs. 4,02 (0-2.229) in placebo-arm	Mediane PSA-waardes bij baseline waren relatief gezien hoger in ARANOTE, wat kan samenhangen met een slechtere prognose. ^[38]	TITAN
ALP-waarde bij baseline (U/L), mediaan (range)	132,7 (34-4.286) in darolutamide-arm vs. 147,0 (36-3.764) in placebo-arm	98 (26-5.193) in apalutamide-arm vs. 94 (32-3.892) in placebo-arm	Mediane ALP-waardes bij baseline waren relatief gezien hoger in ARANOTE, wat kan samenhangen met een slechtere prognose. ^[32]	TITAN

Afkortingen: ADT = androgeendeprivatietherapie; ALP = alkalische fosfatase; ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; PSA = prostaat-specifiek antigeen.

- a. Het percentage viscerale metastases als stratificatiefactor is gebaseerd op een binaire indeling (aanwezig/afwezig) bij randomisatie. Het percentage bij "patiënten met viscerale metastases bij screening (*"extent of visceral metastases at screening"*)" is gebaseerd op de latere TNM-classificatie met een andere definitie. Hierdoor kunnen de gerapporteerde percentages viscerale metastases binnen één studie van elkaar afwijken.

ARANOTE (darolutamide + ADT)^[30] en TITAN (apalutamide + ADT)^[36]

ARANOTE en TITAN waren beide internationale, dubbelblinde fase III studies die toevoeging van respectievelijk darolutamide en apalutamide aan ADT onderzochten bij mannen met mHSPC. ARANOTE includeerde 669 patiënten met een 2:1-randomisatie ten gunste van darolutamide. Eerdere of gelijktijdige docetaxelbehandeling was niet toegestaan. Stratificatie vond plaats op basis van de aanwezigheid van viscerale metastases (ja/nee) en eerdere lokale therapie (ja/nee). De CHMP adviseerde om ook te stratificeren op basis van 'niet in aanmerking komen' versus 'niet bereid zijn' tot chemotherapie, echter werd dit advies niet opgevolgd.^[4] TITAN includeerde 1.052 patiënten met een 1:1-randomisatie; eerder gebruik van docetaxel was toegestaan (maximaal zes cycli, afgerond en zonder progressie vóór randomisatie), maar docetaxel maakte geen deel uit van de studiebehandeling. De randomisatie werd gestratificeerd naar ziektevolume (hoog versus laag volgens de CHARTED-criteria), eerder docetaxelgebruik (ja/nee) en geografische regio. Beide studies gebruikten radiografische progressievrije overleving (rPFS) als primair eindpunt; in TITAN was algehele overleving (OS) bovendien coprimair, terwijl OS in ARANOTE als secundair eindpunt werd geëvalueerd.

NMA Shore et al. (2025)^[22]

De NMA van Shore et al. (2025) onderzocht de effectiviteit en veiligheid van systemische behandelcombinaties bij patiënten met mHSPC en includeerden hierin ook de finale OS-data uit ARANOTE.^[22] De analyse was gebaseerd op een systematische literatuurreview van RCT's en includeerde 13 studies met in totaal 10.608 patiënten, waaronder ook ARANOTE en TITAN. De meeste behandelingen waren via ADT of docetaxel + ADT verbonden in het netwerk. Voor de effectiviteit werden OS en PFS geanalyseerd met een Bayesiaans NMA-model, waarbij HR's met 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI's) werden geschat. Voor OS werd een fixed-effect model gebruikt. Daarnaast werden veiligheidsuitkomsten onderzocht, waaronder graad 3-5 AEs, serious AEs en stakers door ongunstige effecten, waarvoor risk ratio's (RR's) werden berekend. De auteurs voerden ook sensitiviteitsanalyses, subgroepanalyses en een klasse-effect NMA uit. De NMA rapporteert voor OS en PFS relatieve effecten tussen de behandelingen, terwijl voor de overige uitkomstmaten vooral effecten ten opzichte van ADT/placebo worden gepresenteerd.

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.

Aangezien de voorliggende beoordeling berust op een indirecte vergelijking, zijn per uitkomstmaat eerst de afzonderlijke studieresultaten van darolutamide en apalutamide (respectievelijk ARANOTE en TITAN) beoordeeld met GRADE. Vervolgens is het relatieve effect tussen darolutamide en apalutamide (ARANOTE vs. TITAN) beoordeeld met GRADE. Waar mogelijk is het relatieve effect gebaseerd op de NMA. Indien deze voor een specifieke uitkomstmaat niet beschikbaar was, is een naïeve indirecte vergelijking uitgevoerd.

Een overzicht van de resultaten voor de relevante uitkomstmaten van de gunstige effecten staat in Tabel 5.

Overleving

Voor de cruciale uitkomst overleving wordt bij voorkeur gekeken naar klinische studies die voldoen aan de gewenste follow-up duur van minimaal 3 jaar zoals beschreven in de PICO. Primair kijkt het Zorginstituut naar de overleving gemeten met de uitkomstmaat OS. Indien er onvoldoende vertrouwen is in de OS-data (bijvoorbeeld wegens immature data) kan aanvullend gekeken worden naar overleving gemeten met een surrogaat uitkomstmaat, mits dit resulteert in een hoger vertrouwen in het bewijs van het effect van het geneesmiddel op de overleving. Hierbij wordt rekening gehouden in hoeverre het effect op de surrogaatuitkomstmaat voorspellend is voor een effect op de overleving. Het voorspellend vermogen van een surrogaatuitkomstmaat voor overleving wordt in principe per geneesmiddelklasse en indicatie vastgesteld aan de hand van een studie die de correlatie tussen beiden heeft geanalyseerd.^[24]

Gemeten door algehele overleving (OS)

ARANOTE (darolutamide + ADT vs. placebo + ADT)

In ARANOTE was OS een secundair eindpunt zonder dat de studie daarvoor gepowered is. In de finale OS-analyse van ARANOTE (darolutamide + ADT) bedroeg de mediane follow-up 31,4 maanden in de darolutamide-arm vs. 30,5 maanden in placebo-arm. De mediane OS was in beide armen nog niet bereikt. De HR bedroeg 0,78 (95% BI 0,58 tot 1,05; $p = 0,0473$).^[4] Voor deze finale analyse gold een vooraf gespecificeerde grens van $p \leq 0,0202$. Er is sprake van onzekerheid over de effectschatting door de relatief korte follow-upduur (korter dan in de PICO als relevant vastgesteld) en doordat het 95% BI de klinische relevantiegrens van 0,7 doorkruist.

Gradeconclusie:

Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat darolutamide + ADT resulteert in een klinisch relevant effect op de kans op sterfte ten opzichte van placebo + ADT.

TITAN (apalutamide + ADT vs. placebo + ADT)

In TITAN waren PFS en OS co-primaire eindpunten en was de studie hiervoor gepowered. In de finale OS-analyse van TITAN (apalutamide + ADT) bedroeg de mediane follow-up 44 maanden. De mediane OS was nog niet bereikt in de apalutamide-arm en bedroeg 52,2 maanden in de placebo-arm. De HR bedroeg 0,65 (95% BI 0,53 tot 0,79; $p < 0,0001$).^[36] Er is sprake van

onzekerheid over de effectschatting doordat het 95% BI de klinische relevantiegrens van 0,7 doorkruist.

Gradeconclusie:

Apalutamide + ADT heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) een klinisch relevant effect op de kans op sterfte ten opzichte van placebo + ADT.

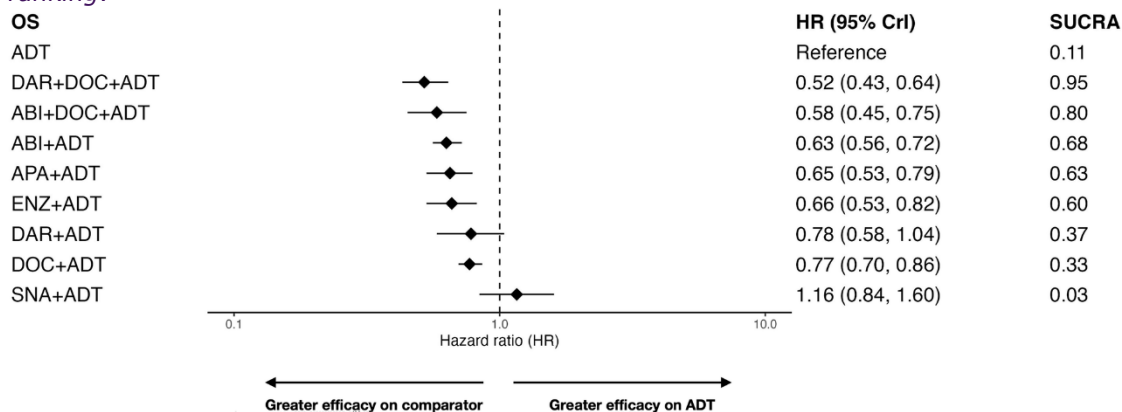
ARANOTE (darolutamide + ADT) vs. TITAN (apalutamide + ADT)

De betrouwbaarheidsintervallen van de respectievelijke therapieën ten opzichte van placebo + ADT overlappen deels, maar de HR van darolutamide ligt hoger, het interval is ongeveer 2x zo breed en doorkruist de waarde 1, wat bij apalutamide niet het geval is. Figuur 3 toont de forest-plot van de HR's voor OS uit de NMA van Shore et al. (2025).^[22] De auteurs rapporteren een relatief effect tussen darolutamide + ADT en apalutamide + ADT van HR 1,19 (95% BI 0,84-1,71).^[22] Er is sprake van onzekerheid over de effectschatting doordat het 95% BI de klinische relevantiegrens (HR>1,43) doorkruist.

De follow-up in de finale analyse was substantieel korter in ARANOTE dan in TITAN (± 31 maanden versus 44 maanden). De studiepopulaties van ARANOTE en TITAN verschillen op bepaalde aspecten, waaronder ECOG status, verdeling hoog/laag volume, en voorbehandeling met docetaxel. Dit kan wijzen op mogelijke intransitiviteit in de indirecte vergelijking. Door bovengenoemde redenen is er sprake van zeer lage kwaliteit van bewijs voor de indirecte vergelijking op OS. Vanwege de zeer lage kwaliteit van bewijs is ook gekeken naar PFS als surrogaat voor OS. De uiteindelijke GRADE conclusie voor overleving is gebaseerd op de uitkomstmaat waarvoor de hoogste kwaliteit van bewijs wordt verkregen.

Figuur 3. Forest-plot van de HR's voor OS uit de NMA van Shore et al. (2025)^[22]

Afkortingen: ABI = abirateron; APA = apalutamide; ADT = androgeendeprivatietherapie; CrI = *credible interval*; DAR = darolutamide; DOC = docetaxel; ENZ = enzalutamide; HR = hazard ratio; SNA = *Standard Nonsteroidal Antiandrogen*; SUCRA = *surface under the cumulative ranking*.



Overleving gemeten door progressievrije overleving (PFS)

Aangezien er sprake is van zeer lage kwaliteit voor de uitkomstmaat OS, is ook gekeken naar PFS als surrogaatuitkomstmaat voor OS. Er is geen algehele consensus over de definitie van een valide surrogaatuitkomstmaat binnen de oncologie. Grigore et al. (2020) beschrijven dat mogelijke grenswaarden voor een *acceptabele* correlatie tussen PFS en OS een correlatiecoëfficiënt (R , r , ρ) is met een ondergrens van het 95% BI van $> 0,7$, of een determinatiecoëfficiënt (R^2) met een ondergrens van het 95% BI van $> 0,49$.^[39]

Voor de beoordeling van darolutamide heeft het Zorginstituut in de literatuur gezocht naar bewijs voor een correlatie tussen PFS en OS bij mHSPC. Daarbij gaat de voorkeur uit naar studies die zo goed mogelijk overeenkomen met de indicatie en geneesmiddelklasse in deze beoordeling. Een meta-analyse van Shore et al. (2025; *NB dit betreft een andere studie van dezelfde auteurs als de eerder besproken NMA*) onderzocht de correlatie tussen PFS en OS in de

mHSPC-setting op basis van 35 *treatment comparisons* uit 31 RCTs, waarvan er 24 een ARPI als onderdeel van de experimentele arm hadden.^[40] Ook ARANOTE en TITAN waren in deze studie geïncludeerd. De gevonden correlatie tussen PFS en OS was $p = 0,95$; 95% BI 0,75 tot 1,00), wat overeenkomt met een R^2 van 89,4% (95% BI 55,8% tot 99,2%). Dit wijst dus op een acceptabele correlatie.

ARANOTE (darolutamide + ADT vs. placebo + ADT)

In ARANOTE was de mediane follow-up bij de primaire PFS analyse 25,3 maanden in de darolutamide-arm en 25,0 maanden in de placebo-arm. In de darolutamide-arm hadden 128/446 patiënten (28,7%) progressie gekregen, ten opzichte van 94/223 (42,2%) in de placebo-arm. De mediane PFS was niet bereikt in de darolutamide-arm, en bedroeg 25,0 maanden in de controle-arm. De HR was 0,54 (95% BI 0,41 tot 0,71; $p < 0,0001$).^[30] Er is sprake van enige onzekerheid omdat het 95% BI (net) de klinische relevantiegrens van 0,7 doorkruist. Daarnaast is er onzekerheid door indirect bewijs: PFS wordt gebruikt als surrogaatuitkomstmaat voor overleving, en doordat robuuste OS-data ontbreken, blijft het onzeker in hoeverre het PFS-effect zich vertaalt naar een overlevingsvoordeel. Ondanks de acceptabele correlatie tussen PFS en OS binnen deze geneesmiddelklasse, weegt het Zorginstituut zwaar mee dat robuuster OS-bewijs haalbaar was geweest.

TITAN (apalutamide + ADT vs. placebo + ADT)

In TITAN was de mediane follow-up bij de primaire PFS analyse 22,7 maanden in beide armen. In de apalutamide-arm hadden 134/525 patiënten (25,5%) progressie gekregen, ten opzichte van 231/527 (43,8%) in de placebo-arm. De mediane PFS was niet bereikt in de apalutamide-arm, en bedroeg 22,1 maanden in de controle-arm. De HR was 0,48 (95% BI 0,39 tot 0,60; $p < 0,001$).^[41] Uit de TITAN studie blijkt dat apalutamide waarschijnlijk wél een klinisch relevant effect op OS heeft ten opzichte van placebo (zoals hierboven is beschreven), en dat het effect op PFS zich dus waarschijnlijk vertaalt in een overlevingsvoordeel. Daarom acht het Zorginstituut dat hier geen sprake is van onzekerheid door indirect bewijs.

ARANOTE (darolutamide + ADT) vs. TITAN (apalutamide + ADT)

De betrouwbaarheidsintervallen van ARANOTE en TITAN voor PFS overlappen grotendeels, waarbij het interval voor darolutamide iets breder is en net boven de klinische relevantiegrens van 0,7 uitkomt. Shore et al. (2025) rapporteert een relatief effect tussen darolutamide + ADT en apalutamide + ADT van HR 1,13 (95% BI 0,66-1,92).^[22] Er is sprake van onzekerheid over de effectschatting doordat het 95% BI de klinische relevantiegrens ($HR > 1,43$) doorkruist.

Het effect van darolutamide + ADT op de kans op progressie ten opzichte van apalutamide + ADT is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat PFS is hiermee niet hoger dan de kwaliteit van bewijs voor OS (beide "zeer laag"). De uiteindelijke gradeconclusie voor de overleving is gebaseerd op de OS-data, omdat dit geen surrogaatuitkomstmaat betreft (al zou op basis van PFS dezelfde gradeconclusie worden getrokken).

Gradeconclusie (op basis van OS-data): Het effect van darolutamide + ADT ten opzichte van apalutamide + ADT op de kans op sterfte is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Kwaliteit van leven

ARANOTE (darolutamide + ADT vs. placebo + ADT)

In ARANOTE werd de FACT-P gebruikt om de algehele kwaliteit van leven te beoordelen. Gegevens over kwaliteit van leven werden alleen descriptief weergegeven. De *compliance* was hoog en vergelijkbaar tussen de behandelarmen: $\geq 95\%$ van de patiënten aan wie een vragenlijst werd aangeboden, vulde deze in. FACT-P totaalscore en subschalen bleven stabiel, zonder klinisch relevante verschillen tussen darolutamide + ADT en placebo + ADT tot en met bezoek 12.^[4] Verdere numerieke resultaten werden niet expliciet gerapporteerd. Er is sprake van onzekerheid over de effectschatting door het ontbreken van numerieke resultaten.

Gradeconclusie:

Darolutamide + ADT heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect (d.w.z. geen verbetering noch verslechtering) op de kwaliteit van leven ten opzichte van placebo + ADT.

TITAN (apalutamide + ADT vs. placebo + ADT)

Ook in TITAN werd de FACT-P gebruikt om kwaliteit van leven te beoordelen, en werden de resultaten alleen descriptief weergegeven. In TITAN lag de *compliance* voor de FACT-P rond 75-85% tot cyclus 13 en daarna rond 80% bij de meeste bezoeken. In de follow-upfase nam de respons af (<35% na 12 maanden). FACT-P scores bleven gedurende de behandeling stabiel; er werden geen significante of klinisch relevante verschillen gevonden tussen apalutamide + ADT en ADT alleen.^[42] Verdere numerieke resultaten werden niet expliciet gerapporteerd. Dit leidt tot onzekerheid over de effectschatting.

Gradeconclusie:

Apalutamide + ADT heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven ten opzichte van placebo + ADT.

ARANOTE (darolutamide + ADT) vs. TITAN (apalutamide + ADT)

Het relatieve effect tussen darolutamide + ADT en apalutamide + ADT is niet bekend. Kwaliteit van leven was niet geïncordeerd in de NMA van Shore et al. (2025).^[22] Omdat in zowel ARANOTE als TITAN geen numerieke resultaten werden gerapporteerd, is het ook niet mogelijk om de betrouwbaarheidsintervallen van de respectievelijke studies te vergelijken. Er is tevens sprake van onzekerheid door verschillen in patiëntkarakteristieken tussen beide studies, wat kan wijzen op mogelijke intransitiviteit in de naïeve indirecte vergelijking.

Gradeconclusie:

Het effect van darolutamide + ADT ten opzichte van apalutamide + ADT op de kwaliteit van leven is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Tabel 5. Resultaten voor de relevante uitkomstmaten van de gunstige effecten uit ARANOTE en TITAN.

	ARANOTE [4, 30]		TITAN [36, 37, 41]	
	darolutamide + ADT (n=446)	Placebo + ADT (n=223)	Apalutamide + ADT (n=525)	Placebo + ADT (n=527)
Overleving				
Algehele overleving (OS) ^a	103/446 (23,1%) Mediane OS NB	60/223 (26,9%) Mediane OS NB	170/525 (32,4%) Mediane OS NB	235/527 (44,6%) Mediane OS 52,2 maanden
Directe vergelijking met placebo + ADT	HR 0,78 (95% BI 0,58 tot 1,05)		HR 0,65 (95% BI 0,53 tot 0,79)	
darolutamide + ADT vs. apalutamide + ADT ^b	HR 1,19 (95% BI 0,84-1,71)			
Progressievrije overleving (PFS) ^c	28/446 (28,7%) Mediane PFS NB	94/223 (42,2%) Mediane PFS 25 maanden	134/525 (25,5%) Mediane PFS NB	231/527 (43,8%) Mediane PFS 22,1 maanden
Directe vergelijking met placebo + ADT	HR 0,54 (95% BI: 0,41 tot 0,71)		HR 0,48 (95%-BI: 0,39 tot 0,60)	
darolutamide + ADT vs. apalutamide + ADT ^b	HR 1,13 (95% BI 0,66-1,92)			
Kwaliteit van Leven				

Verandering in FACT-P totaalscore t.o.v. baseline ^d	NR	NR	NR	NR
Directe vergelijking met placebo + ADT	NR	NR	NR	NR

Afkortingen: ADT = androgeendeprivatietherapie; BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = hazard ratio; NB = niet bereikt; NR = niet gerapporteerd; OS = algehele overleving; PFS = progressievrije overleving.

- Voor zowel ARANOTE als TITAN betrof dit de finale OS-analyse. Mediane follow-up: 31,4 maanden in darolutamide-arm vs. 30,5 maanden in placebo-arm; 44 maanden in TITAN.
- Afkomstig uit NMA van Shore et al. (2025).^[22]
- Mediane follow up: 25,3 maanden in darolutamide-arm vs. 25 maanden in placebo-arm in ARANOTE; 22,7 maanden in TITAN.
- Volgens de EPAR's waren in zowel ARANOTE als TITAN verschillen in kwaliteit van leven tussen de behandelarmen niet significant of klinisch relevant; voor beide studies zijn echter geen exacte numerieke FACT-P resultaten gerapporteerd.

3.3.1 Overige overwegingen

Follow-up ARANOTE

Bij de finale OS-analyse in ARANOTE was de mediane follow-up ongeveer 30 maanden, wat korter is dan de vastgestelde relevante follow-up duur van 3 jaar. In de finale OS-analyse van TITAN was de follow-up 44 maanden. Het gunstigere OS-effect in TITAN kan mogelijk te maken hebben met de langere follow-up duur ten opzichte van ARANOTE. Hierdoor is het relevant om ook te kijken naar de OS-data van eerdere interim analyses van TITAN en ARANOTE. Een overzicht hiervan is weergegeven in Tabel 6. In ARANOTE en TITAN werden interim OS-analyses uitgevoerd bij een mediane follow-up van respectievelijk ongeveer 25 maanden en 22,7 maanden, wat dus meer vergelijkbaar is dan de follow-up van de finale analyses. In TITAN werd bij deze analyse een HR van 0,67 (95% BI 0,51 tot 0,89) gevonden. De puntschatter en de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval lagen bij deze analyse dus iets hoger dan bij de finale OS-analyse, maar het verschil is klein en de puntschatter lag al onder de klinische relevantiegrens van 0,7. In ARANOTE werd bij de interim OS-analyse een HR van 0,81 (0,59 tot 1,12) gevonden. Ook hierbij geldt dat de puntschatter en de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval hoger liggen dan bij de finale OS-analyse, maar het effect is redelijk vergelijkbaar met de finale OS data. Vergeleken met de interim OS-data van TITAN ligt de puntschatter van ARANOTE duidelijk hoger en het betrouwbaarheidsinterval is breder en komt ruim boven de 1,0 uit. Bij een eerdere analyse met vergelijkbare follow-up was het OS-effect in TITAN dus al gunstiger dan in ARANOTE. Het is hierdoor niet aannemelijk dat het verschil in OS-effect wordt verklaard door een kortere follow-up in ARANOTE.

Tabel 6. Overzicht van interim en finale OS-data van ARANOTE en TITAN.

	ARANOTE ^[4, 30]	TITAN ^[41, 36]
Interim OS		
FU (mediaan)	25,3 (daro-ADT) vs. 25,0 maanden (ADT)	22,7 maanden
Mediane OS	in beide armen NB	In beide armen NB
HR	0,81 (0,59 tot 1,12)	HR 0,67 (95% BI 0,51 tot 0,89); p=0,005
Finale OS		
FU (mediaan)	31,4 (daro-ADT) vs. 30,5 maanden (ADT)	44 maanden
Mediane OS	In beide armen NB	NB (apa-ADT) vs. 52,2 maanden (ADT)
HR	HR 0,78 (95% BI 0,58 tot 1,05)	0,65 (95% BI 0,53 tot 0,79; p < 0,0001)

Afkortingen: ADT = androgeendeprivatietherapie; apa = apalutamide; daro = darolutamide; FU = follow-up; HR = hazard ratio; NB = niet bereikt; OS = algehele overleving.

Cross-over en vervolgbehandelingen in ARANOTE en TITAN

Cross-over en vervolgbehandelingen kunnen de interpretatie van OS beïnvloeden. Cross-over betreft een protocolmatige overstap van patiënten, doorgaans vanuit de controlearm naar de

experimentele behandeling. Vervolgbehandelingen omvatten alle behandelingen die patiënten ontvangen na beëindiging van de studiebehandeling en vormen daarmee een bredere categorie.

Cross-over

In zowel ARANOTE als TITAN vond cross-over plaats. In ARANOTE stapten na de primaire PFS-analyse 60 patiënten uit de placebo-arm (26,9%) over naar open-label darolutamide.^[4] In TITAN stapten 208 patiënten (39,5%) uit de placebo-arm over naar open-label apalutamide.^[36] Cross-over kan leiden tot een vertekening van het OS-effect. In ARANOTE werd hiervoor geen correctie toegepast; in TITAN wel. Daar werd met een *inverse probability of censoring weighting* (IPCW)-analyse gecorrigeerd voor cross-over, resulterend in een geschatte HR van 0,52 (95% BI 0,42 tot 0,64; $p < 0,0001$); de ongecorrigeerde HR bedroeg 0,65. Het is aannemelijk dat een correctie voor cross-over in ARANOTE mogelijk ook tot een lagere OS-puntschatter zou leiden. Het blijft echter onzeker of deze dan onder de klinische relevantiegrens van 0,7 zou uitkomen.

Vervolgbehandelingen

Ten tijde van de eerste *data cut-off* van ARANOTE ontvingen 66 van de 203 patiënten (32,5%) die progressie hadden of waren gestaakt met de behandeling met darolutamide + ADT één of meerdere vervolgbehandelingen. De meest gegeven vervolgbehandelingen waren docetaxel (22,7%), abirateron (12,8%) en enzalutamide (3,0%). In de placebo-arm kregen 68 van de 160 patiënten (42,5%) één of meerdere vervolgbehandelingen, met name docetaxel (28,8%), abirateron (13,1%) en enzalutamide (7,5%).^[30]

Ook in TITAN is gekeken naar vervolgbehandelingen na het staken van de studiemedicatie. Van de 247 patiënten in de apalutamide + ADT-arm die de behandeling staakten en in leven bleven, ontving 89 patiënten (36,0%) een eerste *life-prolonging subsequent therapy*. In de placebo-arm betrof dit 173 van de 345 patiënten (50,1%). Het meest gebruikte middel in beide groepen was docetaxel (26,8% vs. 27,2%), gevolgd door abirateron (14,5% vs. 21,5%) en enzalutamide (6,5% vs. 7,7%).^[36] In zowel ARANOTE als TITAN kregen dus relatief meer patiënten uit de controlearm een vervolgbehandeling. Daarbij geldt dat het aandeel patiënten dat na ADT-monotherapie werd behandeld met een ARPI relatief laag was, met name in ARANOTE, wat verklaard kan worden omdat deze studie werd uitgevoerd in landen waar ARPI's niet beschikbaar waren. Het is aannemelijk dat het aandeel ARPI vervolgbehandelingen na ADT-monotherapie hoger zou zijn als de studie uitgevoerd was in landen waar ARPI's wel beschikbaar waren, zoals Nederland. Het aantal patiënten dat een vervolgbehandeling kreeg met een ARPI na een eerste ARPI was relatief laag, wat overeenkomt met de praktijk (bij falen van de therapie wordt doorgaans geen ARPI-ARPI switch wordt gedaan).

Aanvullende analyses in NMA Shore et al. (2025)^[22]

Klasse-effect NMA

In de base-case NMA van Shore et al. (2025) werden behandel-effecten als onafhankelijk beschouwd.^[22] De auteurs stellen dat ARPI's aangrijpen op dezelfde biologische mechanismen en voerden daarom ook een klasse-effect NMA uit. In deze analyse wordt aangenomen dat behandelingen binnen dezelfde klasse waarschijnlijk een vergelijkbaar effect hebben, maar niet exact hetzelfde zijn. Uit de analyse kwam een OS-effect van HR 0,68 (95% BI 0,58-0,90) voor darolutamide.^[22] De puntschatter is dus lager dan de base-case analyse en het betrouwbaarheidsinterval is minder breed. Dat het effect van darolutamide in deze aanvullende analyse gunstiger uitvalt, ligt in de lijn der verwachting. Binnen een klasse-effect NMA bewegen individuele schattingen richting het gemiddelde klasse-effect; omdat darolutamide in de registratiestudie het minst gunstige OS-effect liet zien, resulteert dit in een gunstigere schatting in de klasse-effect NMA.

De validiteit van bovenstaande analyse hangt af van de aannemelijkheid dat de middelen binnen een klasse daadwerkelijk voldoende vergelijkbaar zijn voor de betreffende uitkomstmaten. Voor ARPI's ligt een klasse-effect farmacologisch voor de hand, aangezien de middelen aangrijpen op dezelfde biologische route. Een klasse-effect kan echter niet zonder meer worden aangenomen op basis van een vergelijkbaar werkingsmechanisme alleen.^[43] In de literatuur wordt benadrukt

dat de aannemelijkheid van een klasse-effect vooral moet worden beoordeeld op basis van empirische klinische data, in combinatie met farmacologische plausibiliteit.^[43] Daarnaast is beschreven dat het begrip klasse-effect geen eenduidig gedefinieerd concept is en dat bewijs voor één middel niet automatisch kan worden geëxtrapoleerd naar andere middelen binnen dezelfde klasse.^[44] Ook wanneer sprake is van een klasse-effect kunnen binnen een klasse relevante verschillen bestaan in effectiviteit en/of veiligheid.^[43, 44] Deze verschillen kunnen samenhangen met onderliggende stoffeigenschappen, zoals farmacodynamiek en farmacokinetiek, die van invloed kunnen zijn op de blootstelling, optimale dosering en uiteindelijk de klinische effectgrootte. Een concreet voorbeeld is dat darolutamide de bloed-hersenbarrière in mindere mate passeert dan enzalutamide en apalutamide, wat mogelijk kan bijdragen aan verschillen in effectiviteit en/of veiligheid. Dat er voor abirateron, enzalutamide en apalutamide vergelijkbare effecten op PFS en OS zijn gevonden, betekent niet zonder meer dat dit ook geldt voor darolutamide. De beschikbare gegevens voor darolutamide laten zien dat het middel wat betreft OS niet volledig binnen het patroon van de andere ARPI's past. Op basis van bovenstaande argumenten acht het Zorginstituut de klasse-effect analyse niet overtuigend en hecht zij meer waarde aan het bewijs uit ARANOTE zelf.

Surrogaatanalyse

Omdat ARANOTE een relatief korte OS-follow-up had en niet gepowered was voor OS, voerden de Shore et al. (2025) nog een aanvullende analyse uit, namelijk een surrogaatanalyse.^[22] Hiervoor werd op basis van eerdere mHSPC-studies, waarin zowel PFS- als OS-resultaten beschikbaar waren, de relatie tussen beide uitkomstmaten gemodelleerd. Er werden uiteindelijk 20 studies geïnccludeerd voor de analyse, waarvan 13 studies open-label waren. De actieve behandelingen in deze studies waren divers: ARPI's, docetaxel, pembrolizumab-immuuntherapie en bisfosfonaten (zoledronzuur, clodronaat), in de meeste studies toegevoegd aan ADT. De analyse berekende over alle trials de correlatie tussen PFS en OS, en gebruikte deze om per trial de OS uit de PFS te voorspellen. Voor ARANOTE kwam uit deze analyse een OS-effect van HR 0,64 (95% BI 0,35-1,17). De puntschatter is dus een stuk lager dan de base-case analyse, maar het interval is zeer breed en komt hoger uit.

Het OS-effect van ARANOTE in deze surrogaatanalyse wordt dus niet alleen gebaseerd op de daadwerkelijk geobserveerde OS-data, maar ook op de veronderstelde relatie tussen PFS en OS vanuit andere studies. Als andere studies hebben laten zien dat PFS-winst samengaat met OS-winst, kan dit het geschatte OS-effect gunstiger maken dan de directe OS-data alleen. Daarnaast werd de correlatie tussen PFS en OS berekend over een heterogene mix van geneesmiddelklassen, terwijl de geldigheid van een surrogaat vaak mechanisme-afhankelijk is. Bovendien was een aanzienlijk deel van de studies open-label, wat ook bijdraagt aan de onzekerheid van de analyse.

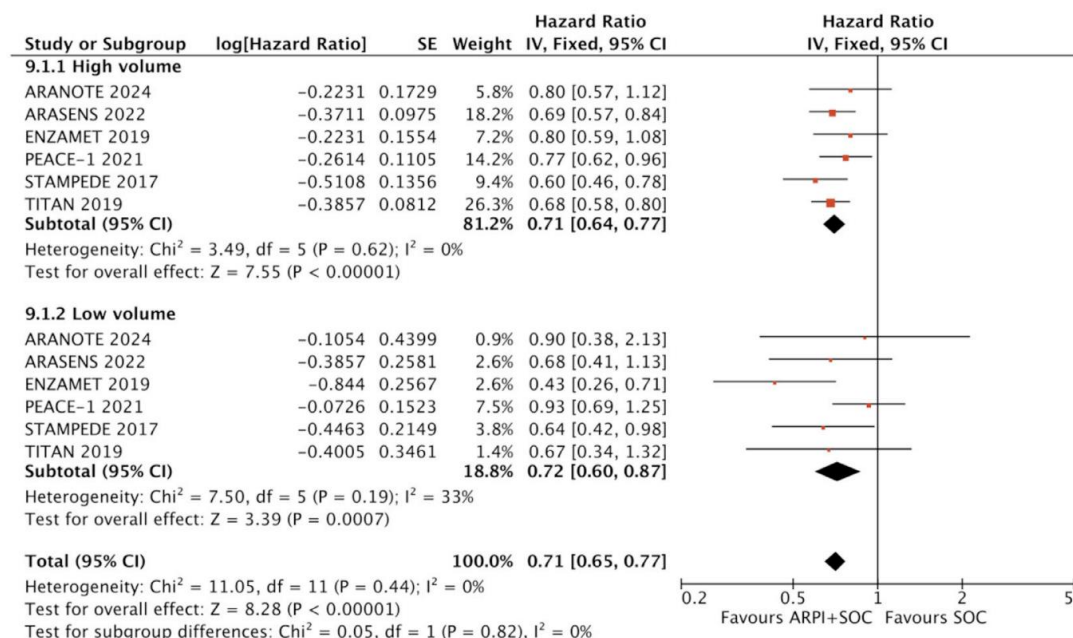
Aan de surrogaatanalyse ligt in feite dezelfde redenering als in de klasse-effect NMA ten grondslag: het zwakkere of onzekerdere effect van darolutamide wordt ondersteund met sterker bewijs voor andere middelen (waaronder ARPI's). Daarmee wordt het darolutamide-effect als het ware "omhooggetrokken" door de resultaten van middelen die niet volledig uitwisselbaar zijn met darolutamide. Vanwege de genoemde kanttekeningen blijven de direct geobserveerde OS-data uit ARANOTE het sterkste bewijs.

Subgroepanalyses van ARPI-doublers

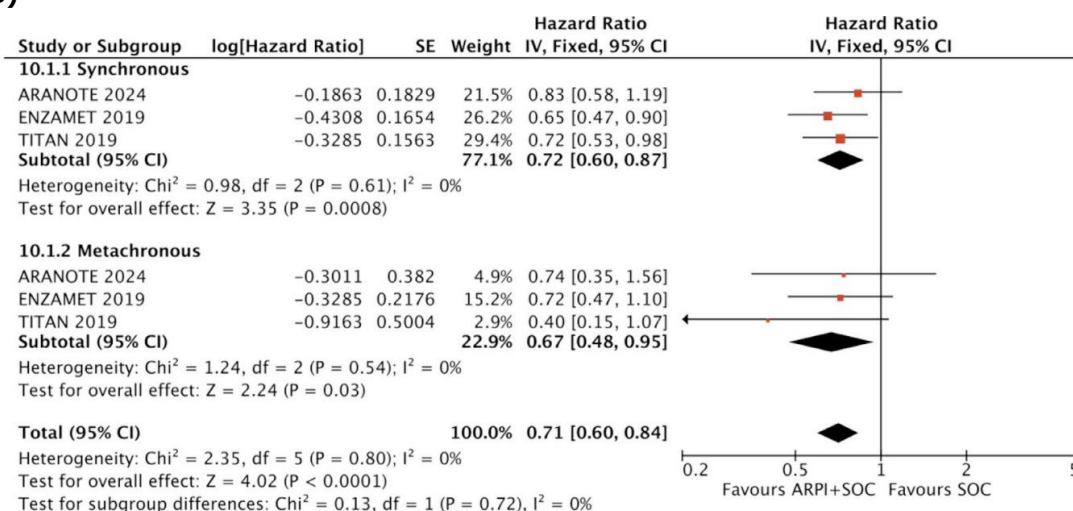
De NMA van Shore et al. (2025) bevat geen subgroepanalyses op OS.^[22] In de meta-analyse van Maiorano et al. (2025) werden wel subgroepanalyses op OS uitgevoerd, zie Figuur 4. De resultaten laten zien dat het OS-effect bij patiënten met laag volume ziekte onzekerder is dan bij hoog volume, met zeer brede BI's waarvan veel de waarde 1 doorkruisen, met name voor darolutamide. Dit hangt vooral samen met de lagere patiëntenaantallen. Ook voor *recurrent/metachroon* mHSPC zijn de aantallen kleiner en is het OS-effect onzekerder dan bij *de novo/synchroon* mHSPC (Figuur 4B). De richting van het effect is echter in alle getoonde subgroepen ten gunste van ARPI + ADT (HR < 1), hoewel sommige betrouwbaarheidsintervallen de waarde 1 doorkruisen.

Figuur 4. A) Forest-plot van subgroepanalyse op OS voor hoog en laag volume mHSPC; **B)** subgroepanalyse op OS voor *de novo*/synchroon en *recurrent*/metachroon mHSPC.^[45] Geïnccludeerde studies: ARANOTE 2024 (darolutamide doublet; interim OS-data); ARASENS 2022 (darolutamide triplet); ARCHES 2019 (enzalutamide doublet); ENZAMET 2019 (enzalutamide doublet); LATITUDE 2017 (abirateron doublet); PEACE-1 2021 (abirateron triplet); STAMPEDE 2017 (abirateron doublet); TITAN 2019 (apalutamide doublet).

A)



B)



ARASEC

Tenslotte is de ARASEC-studie uitgevoerd, een prospectieve, open-label, multicenter fase II-studie uit de Verenigde Staten met een externe controlegroep.^[46] De studie werd parallel aan ARANOTE opgezet, omdat ARANOTE was ontworpen voor patiënten buiten de Verenigde Staten en er behoefte was aan aanvullend bewijs voor darolutamide plus ADT in een Amerikaanse mHSPC-populatie. In ARASEC kregen 223 patiënten darolutamide in combinatie met ADT. Omdat een prospectieve gerandomiseerde studie met ADT-monotherapie als controlegroep in de Verenigde Staten niet langer haalbaar werd geacht, werden deze patiënten via *propensity score matching* 1-op-1 vergeleken met historische patiënten uit de ADT-monotherapiearm van de fase III CHAARTED-studie ($n=393$). De resultaten van de studie zijn gepresenteerd tijdens de *American Urological Association (AUA) Annual Meeting* in mei 2026, maar zijn nog niet

gepubliceerd. Het Zorginstituut baseert zich op gepubliceerde data en gaat daarom niet in op de resultaten. Wel concludeert het Zorginstituut op basis van de publicatie van het protocol dat de bewijskracht van ARASEC beperkter is dan die van ARANOTE, omdat geen sprake is van randomisatie binnen één studie. De behandelgroep en controlegroep zijn afkomstig uit verschillende studies, tijdsperioden en klinische contexten. Ondanks *propensity score matching* blijft er risico op residuele confounding en verschillen tussen de behandelgroep en de historische controlegroep. Vanwege bovenstaande redenen zal ARASEC in dit rapport verder buiten beschouwing worden gelaten.

3.4 Ongunstige effecten

De bijwerkingenprofielen van darolutamide en apalutamide zijn niet vergelijkbaar. Darolutamide heeft een gunstiger bijwerkingenprofiel dan apalutamide. De voornaamste bijwerkingen van darolutamide zijn vermoeidheid/asthenie-aandoeningen (13,7%).^[1] De voornaamste bijwerkingen van apalutamide zijn vermoeidheid (26%), huiduitslag (26% alle graden samen en 6% graad 3 of 4), hypertensie (22%), opvlieger (18%), artralgie (17%), diarree (16%), val (13%) en gewicht verlaagd (13%). Andere belangrijke bijwerkingen zijn onder meer fracturen (11%), verminderde eetlust (11%) en hypothyroïdie (8%).^[47] Een overzicht van de resultaten voor de relevante uitkomstmaten van de ongunstige effecten staat in Tabel 7.

Incidentie van ernstige ongunstige effecten

ARANOTE (darolutamide + ADT vs. placebo + ADT)

Er waren 666 patiënten geïnccludeerd in de *safety analysis set* van ARANOTE. De incidentie van ernstige ongunstige effecten was 105/445 (23,6%) in de darolutamide-arm versus 52/221 (23,5%) in de placebo-arm.^[30] In de NMA van Shore et al. (2025) werd voor darolutamide + ADT vs. placebo + ADT een RR van 0,93 berekend (95% BI 0,71-1,22).^[22] Er is sprake van onzekerheid over de effectschatting omdat het 95% BI de klinische relevantiegrens van 0,75 doorkruist.

Gradeconclusie:

Darolutamide + ADT heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de incidentie van ernstige ongunstige effecten ten opzichte van placebo + ADT.

TITAN (apalutamide + ADT vs. placebo + ADT)

In TITAN was de incidentie ernstige ongunstige effecten in de apalutamide-arm 153/524 (29,2%) versus 115/527 (21,8%) in de placebo-arm.^[36] In de NMA van Shore et al. (2025) werd voor apalutamide + ADT vs. placebo + ADT een RR van 1,34 berekend (95% BI 1,05-1,71).^[22] Er is sprake van onzekerheid over de effectschatting omdat het 95% BI de klinische relevantiegrens van 1,25 doorkruist.

Gradeconclusie:

Apalutamide + ADT resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de incidentie ernstige ongunstige effecten ten opzichte van placebo + ADT.

ARANOTE (darolutamide + ADT) vs. TITAN (apalutamide + ADT)

Het relatieve effect tussen darolutamide + ADT en apalutamide + ADT is niet bekend. Dit werd niet berekend in de NMA van Shore et al. (2025).^[22] Op basis van de RR's ten opzichte van placebo + ADT is alleen een indirecte vergelijking mogelijk. De betrouwbaarheidsintervallen van beide therapieën overlappen gedeeltelijk. De puntschatter van darolutamide is 0,93, terwijl de puntschatter van apalutamide boven de klinische relevantiegrens van 1,25 ligt. Het betrouwbaarheidsinterval van darolutamide ligt zowel onder als boven 1,0 en kruist de klinische relevantiegrens van 0,75. Het betrouwbaarheidsinterval van apalutamide ligt geheel boven de 1,0 en overschrijdt de grens van 1,25. Er is sprake van onzekerheid door verschillen in patiëntkarakteristieken tussen beide studies, wat kan wijzen op mogelijke intransitiviteit in de naïeve indirecte vergelijking.

Gradeconclusie:
Het effect van darolutamide + ADT op de incidentie van ernstige ongunstige effecten ten opzichte van apalutamide + ADT is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

ARANOTE (darolutamide + ADT vs. placebo + ADT)
In ARANOTE was het aantal stakers in de darolutamide-arm 27/445 (6,1%) ten opzichte van 20/221 (9,0%) in de placebo-arm.^[30] In de NMA van Shore et al. (2025) werd voor darolutamide + ADT vs. placebo + ADT een RR van 0,67 berekend (95% BI 0,38-1,22).^[22] Er is sprake van onzekerheid door het relatief lage aantal events en doordat het 95% BI de klinische relevantiegrens van 0,75 doorkruist.

Gradeconclusie:
Darolutamide + ADT resulteert mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) in een klinisch relevante verlaging van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van placebo + ADT.

TITAN (apalutamide + ADT vs. placebo + ADT)
In TITAN was het aantal stakers in de apalutamide-arm 62/524 (11,8%) ten opzichte van 30/527 (5,7%) in de placebo-arm.^[36] In de NMA van Shore et al. (2025) werd voor apalutamide + ADT vs. placebo + ADT een RR van 2,09 berekend (95% BI 1,36-3,29).^[22]

Gradeconclusie:
Apalutamide + ADT resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van placebo + ADT.

ARANOTE (darolutamide + ADT) vs. TITAN (apalutamide + ADT)
Het relatieve effect tussen darolutamide + ADT en apalutamide + ADT is niet bekend. Op basis van de RRs ten opzichte van placebo + ADT is alleen een indirecte vergelijking mogelijk. De betrouwbaarheidsintervallen overlappen niet. Het betrouwbaarheidsinterval van darolutamide loopt van ruim onder tot boven 1,0, waarbij de puntschatter (0,67) onder de klinische relevantiegrens van 0,70 ligt. Het betrouwbaarheidsinterval van apalutamide ligt volledig boven 1,0 en geheel boven de klinische relevantiegrens van 1,25. Er is tevens sprake van onzekerheid door verschillen in patiëntkarakteristieken tussen beide studies, wat kan wijzen op mogelijke intransitiviteit in de naïeve indirecte vergelijking.

Gradeconclusie:
Het effect van darolutamide + ADT op de kans op staken ten gevolge van ongunstige effecten ten opzichte van apalutamide + ADT is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Tabel 7. Resultaten voor de relevante uitkomstmaten van de ongunstige effecten op basis van de *safety populations* uit ARANOTE (n=666) en TITAN (n=1.051).

	ARANOTE [4, 30]		TITAN [36, 37]	
	darolutamide + ADT (n=445)	Placebo + ADT (n=221)	Apalutamide + ADT (n=524)	Placebo + ADT (n=527)
Ernstige ongunstige effecten	105/445 (23,6%)	52/221 (23,5%)	153/524 (29,2%)	115/527 (21,8%)
Directe vergelijking met placebo + ADT	RR 0,93 (95% BI 0,71 tot 1,22)*		RR 1,34 (95% BI 1,05 tot 1,71)*	
Stakers wegens ongunstige effecten	27/445 (6,1%)	20/221 (9,0%)	62/524 (11,8%)	30/527 (5,7%)
Directe vergelijking met placebo + ADT	RR 0,67		RR 2,09 (95% BI 1,36 tot 3,29)*	

	(95% BI 0,38 tot 1,22)*		
--	-------------------------	--	--

Afkortingen: ADT = androgeendeprivatietherapie; BI = betrouwbaarheidsinterval; RR = risk ratio.
 *Afkomstig uit NMA van Shore et al. (2025).^[22]

3.4.1 Overige overwegingen
 Dosisaanpassingen

In ARANOTE stakten in de darolutamide-arm minder patiënten dan in de placebo-arm (6,1% vs. 9,0%). Dosisinterrupties en dosisreducties kwamen wel vaker voor in de darolutamide-arm dan in de placebo-arm (respectievelijk 13,7% vs. 8,6% en 3,6% vs. 1,4%).^[4] Dit wijst erop dat bijwerkingen vaker met dosisaanpassingen werden gemanaged in plaats van dat het tot definitief staken leidde. Hierbij moet opgemerkt worden dat ook in TITAN dosisinterrupties en dosisreducties vaker voorkwamen in de apalutamide-arm dan de placebo-arm (20% vs. 12% respectievelijk 7,1% vs. 2,1%).^[37]

Vergelijking met andere ARPI's

Van de Luijngaarden et al. (2025) beschrijven de verschillen tussen de ARPI's darolutamide, apalutamide, enzalutamide en abirateron wat betreft bijwerkingen, interacties en het effect van leeftijd op de overlevingswinst bij toepassing als doublettherapie bij mHSPC.^[2] Het artikel beschrijft dat apalutamide en enzalutamide vaker leiden tot geneesmiddelinteracties dan darolutamide en abirateron (zie ook hoofdstuk 3.6). De auteurs suggereren verder dat darolutamide in mindere mate in verband wordt gebracht met cardiovasculaire-, centraal zenuwstelsel-, huid- en leveraandoeningen vergeleken met de andere ARPI's. Deze resultaten moeten echter met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. 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 uitgesloten van klinische studies naar darolutamide, waaronder ARANOTE. Volgens de SmPC is de veiligheid van darolutamide bij deze patiënten dan ook niet vastgesteld.^[4, 48] Voor enzalutamide, apalutamide en abirateron geldt eveneens dat patiënten met recente cardiovasculaire ziekte waren uitgesloten van de studies.

Daarnaast blijkt uit de SmPC van darolutamide en uit de notulen van een PRAC-vergadering van de EMA (maart 2024) dat darolutamide wel degelijk in verband wordt gebracht met levertoxiciteit.^[49] De PRAC concludeerde dat de productinformatie moest worden geactualiseerd met een aangescherpte waarschuwing voor hepatotoxiciteit en een aangepaste beschrijving van leverfunctietesten. Op dit punt lijkt de door de auteurs gesuggereerde gunstige positionering van darolutamide ten opzichte van de andere ARPI's dus te stellig.

3.5 Ervaring

De ervaring met darolutamide is weergegeven in Tabel 8. Darolutamide is sinds 2020 op de markt, maar in Nederland niet vergoed; apalutamide sinds 2019.^[4, 37] De ervaring met zowel darolutamide als apalutamide is beperkt.

Tabel 8. Ervaring met darolutamide vergeleken met apalutamide.

	darolutamide	apalutamide
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	x
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid van darolutamide en apalutamide is te vinden in de SmPC's.^[1, 47] Er zijn geen relevante verschillen in contra-indicaties en het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties (bijv. ouderen en pediatrische patiënten). Er zijn wel relevante verschillen in interacties en waarschuwingen/voorzorgen.

Interacties

Bij darolutamide is een substraat van CYP3A4, P-gp en BCRP en daarnaast van UGT1A9. Sterke of matige CYP3A4/P-gp-inductoren kunnen de blootstelling aan darolutamide verlagen en worden daarom bij voorkeur vermeden (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, sint-janskruid). Voor remmers van CYP3A4/P-gp/BCRP wordt doorgaans geen klinisch relevante interactie verwacht, maar bij combinatie van een sterke CYP3A4-remmer met een P-gp-remmer kan de blootstelling aan darolutamide toenemen, waardoor extra controle op bijwerkingen en zo nodig dosisaanpassing aangewezen kan zijn. Darolutamide is daarnaast een remmer van BCRP en OATP1B1/1B3, waardoor de plasmaconcentraties van bepaalde gelijktijdig toegediende middelen kunnen stijgen (bijv. rosuvastatine; en ook methotrexaat, sulfasalazine, fluvastatine, atorvastatine, pitavastatine); controle op bijwerkingen en zo nodig een alternatief middel kan dan aangewezen zijn.^[1]

Apalutamide wordt gemetaboliseerd via CYP2C8 en CYP3A4. Er worden doorgaans geen klinisch relevante veranderingen in de totale blootstelling aan apalutamide verwacht bij gelijktijdig gebruik van remmers of inductoren van CYP2C8 of CYP3A4. De belangrijkste interacties hangen samen met het feit dat apalutamide een (sterke) inductor van enzymen en transporteiwitten is: het kan de eliminatie van veel geneesmiddelen verhogen, waardoor plasmaconcentraties kunnen dalen en verlies of vermindering van klinisch effect kan optreden (bijv. CYP3A4-substraten zoals simvastatine/midazolam, CYP2C19-substraten zoals omeprazol/diazepam, en CYP2C9-substraten zoals warfarine/fenytoïne). Waar mogelijk wordt substitutie aanbevolen; bij voortgezet gebruik dient verlies aan werkzaamheid te worden geëvalueerd en kan dosisaanpassing nodig zijn. Ook kan apalutamide de blootstelling verlagen van UGT-substraten (bijv. levothyroxine, valproïnezuur) en van geneesmiddelen die substraat zijn van transporters zoals P-gp, BCRP en OATP1B1 (bijv. digoxine/dabigatranetexilaat, rosuvastatine, methotrexaat, repaglinide), waardoor eveneens monitoring en zo nodig aanpassing aangewezen kan zijn.^[47]

Al met al vragen beide middelen alertheid op interacties bij polyfarmacie. Bij darolutamide zijn interacties vooral relevant door veranderingen in de darolutamide-blootstelling bij sterke CYP3A4/P-gp-inductoren of -remmers, en door remming van BCRP/OATP, waardoor spiegels van specifieke transporter-substraten kunnen stijgen. Bij apalutamide hangen interacties vooral samen met enzym- en transporterinductie, waardoor plasmaconcentraties van veel comedatie kunnen dalen met risico op verlies of vermindering van klinisch effect.

Waarschuwingen

De aard van de belangrijkste waarschuwingen verschilt eveneens. Bij darolutamide ligt de nadruk op voorzichtigheid bij nier- en leverinsufficiëntie. Daarnaast bevat de SmPC een waarschuwing dat bij afwijkende leverfunctietesten die kunnen wijzen op zeldzame, door darolutamide veroorzaakte leverschade, de behandeling definitief moet worden gestaakt. Bij zowel darolutamide als apalutamide ontbreken veiligheidsgegevens bij patiënten met recente cardiovasculaire aandoeningen, aangezien deze van de klinische studies waren uitgesloten. Bij apalutamide zijn er waarschuwingen over het risico op epileptische insulten, vallen en botbreuken, en ischemische cardiovasculaire en cerebrovasculaire events. Daarnaast zijn er meldingen van zeldzame maar ernstige bijwerkingen, zoals ernstige cutane reacties (DRESS, Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse) en interstitiële longziekte.^[1, 47]

Vanwege bovenstaande verschillen in interacties en waarschuwingen, is darolutamide mogelijk breder toepasbaar dan apalutamide.

Vergelijking met andere ARPI's

Hieronder wordt kort ingegaan op de toepasbaarheid van alle vier de ARPI's:^[1, 47, 50, 51]

- **Interacties:** Apalutamide en enzalutamide zijn sterke enzyminductoren en verlagen daardoor de spiegels van veel comedicaatie (apalutamide: vooral CYP3A4 en CYP2C19, licht CYP2C9; enzalutamide: vooral CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/3A5/3A7, daarnaast CYP2B6 en UGT's). Abirateron is substraat van CYP3A4 en remt zelf CYP2D6 en CYP2C8 (voorzichtig met substraten). Darolutamide heeft de minste interacties, maar is substraat van CYP3A4/P-gp en kan via remming van BCRP/OATP1B1 o.a. rosuvastatine verhogen.
- **Contra-indicaties:** alleen abirateron heeft harde contra-indicaties buiten overgevoeligheid: ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) en combinatie met Ra-223.
- **Waarschuwingen:** abirateron veroorzaakt een overmaat aan mineralocorticoïden met als mogelijk gevolg hypertensie, hypokaliëmie, natrium- en vochtretentie en hartfalen, en vereist daarnaast monitoring van leverwaarden vanwege hepatotoxiciteit. Enzalutamide en apalutamide brengen CNS-risico mee (convulsies, vallen/fracturen; enzalutamide ook PRES). Darolutamide heeft een gunstiger CNS-profiel, maar kent wel een waarschuwing over hepatotoxiciteit (staken bij tekenen van idiosyncratische leverschade). Bij alle vier geldt voorzichtigheid bij een cardiovasculaire voorgeschiedenis.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van darolutamide is weergegeven in Tabel 9. Darolutamide wordt tweemaal daags oraal ingenomen; apalutamide eenmaal daags.^[1, 47] Er zijn geen relevante verschillen in gebruiksgemak.

Tabel 10. Gebruiksgemak van darolutamide vergeleken met apalutamide.

	darolutamide	apalutamide
Toedieningswijze	Oraal	Oraal
Toedieningsfrequentie	Tweemaal daags	Eenmaal daags

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 *Werkingsmechanisme*

Darolutamide is een ARPI die de binding van androgenen aan de androgeenreceptor blokkeert en daarmee de signaaltransductie remt. In combinatie met ADT wordt het toegepast bij de behandeling van patiënten met mHSPC, met als doel om progressie van de ziekte te vertragen en de overleving te verbeteren. Doublettherapie met een ARPI en ADT kan worden toegepast met verschillende ARPI's, waaronder darolutamide, enzalutamide, apalutamide en abirateron (in combinatie met prednison/prednisolon). Darolutamide heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme als enzalutamide en apalutamide. Darolutamide passeert de bloed-hersenbarrière in mindere mate dan enzalutamide en apalutamide. Abirateron is ook een ARPI, maar heeft een iets ander werkingsmechanisme.

4.1.2 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

Darolutamide is in combinatie met ADT geregistreerd voor gebruik bij volwassen mannen voor de behandeling van mHSPC. De registratiehouder claimt een gelijke waarde ten opzichte van apalutamide + ADT en enzalutamide + ADT. Darolutamide + ADT heeft dezelfde plaats in het behandelalgoritme als de andere beschikbare ARPI's in combinatie met ADT. Deze ARPI's (apalutamide, enzalutamide en abirateron) worden allen in combinatie met ADT in de eerste lijn toegepast als een combinatie met chemotherapie als triplet behandeling niet mogelijk is. Er zijn weliswaar verschillen in inzetbaarheid bij specifieke patiënten, maar die bestaan ook al tussen abirateron, enzalutamide en apalutamide. In de richtlijn Prostaatacarcinoom^[3] wordt gesproken over een waarschijnlijk klasse-effect van bovengenoemde ARPI's.³ Daarom zijn alle drie de ARPI's in combinatie met ADT meegenomen als vergelijkende behandeling in de PICO.

4.1.3 *Passend onderzoek argumenten*

Darolutamide + ADT is in de registratiestudie (ARANOTE) vergeleken met placebo + ADT; er is geen direct vergelijkende studie met een ARPI-doublettherapie. Binnen de EMA bestond, zoals beschreven in hoofdstuk 1.1, een *divergent position* over de markttoelating van darolutamide + ADT.^[4] Dit hing vooral samen met de keuze voor placebo + ADT als comparator in de registratiestudie ARANOTE, terwijl ADT-monotherapie in 2020 al niet langer als standaardbehandeling voor de mHSPC-populatie gold (met name bij *de novo* hoog volume/hoog risico mHSPC). De CHMP had daarom een directe vergelijking met een actieve behandeling aangeraden (andere ARPI), maar dit advies is niet opgevolgd. Er ontbreekt dus een passende, direct vergelijkende studie (bijv. een non-inferioriteitsstudie ten opzichte van een andere ARPI-doublettherapie) die overtuigender vergelijkend bewijs had kunnen leveren over de (relatieve) effectiviteit ten opzichte van de actuele standaardzorg; de andere ARPI's + ADT. Daarnaast includeerde ARANOTE ook patiënten die in principe in aanmerking kwamen voor triplettherapie, waarbij ook chemotherapie wordt toegevoegd. ADT-monotherapie is in de huidige behandelpraktijk voor mHSPC in het algemeen al geen voorkeursoptie, en dit geldt des te meer voor patiënten die geschikt zijn voor een intensievere behandeling (zoals triplettherapie). In het wetenschappelijk advies adviseerde de CHMP bovendien om de primaire analyse te richten op patiënten die niet in aanmerking kwamen voor chemotherapie (in plaats van ook patiënten die chemotherapie niet wilden), of om hierop te stratificeren. Beide is niet opgevolgd. Hierdoor is het effect van darolutamide in de groep patiënten die niet geschikt zijn voor chemotherapie niet goed te isoleren.^[4] De invloed hiervan op de gevonden resultaten is niet duidelijk.

Daarnaast is de ARANOTE-studie opgezet met PFS als primair eindpunt en OS als secundair eindpunt, met een kortere follow-up en lager aantal patiënten (n=669 versus circa 1.100) dan in de registratiestudies van de andere ARPI's. Mogelijk is bij het ontwerp van ARANOTE meegewogen dat het klinisch effect van darolutamide triplet en/of ARPI's als klasse al was

³ NB de HR's (OS & PFS) van darolutamide + ADT lijken echter niet in dit patroon te passen, zie ook hoofdstuk 4.1.5.

aangetoond, waardoor een eenvoudigere studieopzet als voldoende werd geacht. Hoewel dit voor een vierde middel binnen een geneesmiddelklasse vanuit het perspectief van de registratiehouder begrijpelijk kan zijn, levert het vanuit registratie- en vergoedingsperspectief een beperktere en minder robuuste basis op voor het beoordelen van de waarde van darolutamide + ADT ten opzichte van een andere ARPI-doublet. Daarbij komt dat het hier gaat om een eerstelijns mHSPC-populatie waarin, gezien de omvang van de indicatie en eerdere grote fase III-studies in deze setting, een grotere en beter vergelijkende studie in principe uitvoerbaar lijkt.

Al met al concludeert het Zorginstituut op basis van bovenstaande argumenten dat er geen sprake is van passend onderzoek en dat beter bewijs naar verwachting wél haalbaar was. Tegelijkertijd weegt het Zorginstituut mee dat het hier gaat om een vierde middel binnen een geneesmiddelklasse, waardoor een studieopzet die vergelijkbaar is met die van andere ARPI-doublets tot op zekere hoogte verdedigbaar is. Hoewel de mening van de beroepsgroepen niet eenduidig is geeft de NVU en een Nederlandse oncoloog, tevens betrokken bij de ARANOTE-studie, aan dat, ondanks de beschikbaarheid van enkele ARPI-doublet- en triplettherapieën, er nog steeds behoefte is aan een extra optie in het behandelarsenaal, gezien de verschillen in toepasbaarheid tussen de beschikbare behandelingen. Ten slotte zou de beschikbaarheid van een vierde ARPI kunnen bijdragen aan meer onderlinge concurrentie tussen de middelen, met mogelijk een gunstig effect op de prijs, alhoewel er al concurrentie is door het uit patent gaan van abirateron.

4.1.4 Effectiviteitsargumenten

Geïncludeerde studies en patiëntkenmerken

Voor de beoordeling is waar mogelijk gebruik gemaakt van een NMA waarin de effectiviteit en veiligheid van enkele ARPI-doublet- en triplettherapieën is geanalyseerd. Hierbij is gefocust op de vergelijkende behandeling waarvan de onderliggende studie het best aansluit bij ARANOTE. Op basis van belangrijke prognostische factoren is uiteindelijk gekozen om ARANOTE indirect te vergelijken met de TITAN-studie. De beoordeling is dus uitgevoerd met apalutamide + ADT als vergelijkende behandeling (zie hoofdstuk 3.2).

Ondanks deze selectie blijven er relevante verschillen in patiëntkenmerken bestaan, die de interpretatie van de resultaten kunnen beïnvloeden. Zo hadden patiënten in ARANOTE vaker een slechtere performance status (ECOG 1/2: 50% vs. 36%), een hoger ziektevolume (71% vs. 63%), hoger aandeel viscerale metastasen bij screening (19% vs. ~11-14%), en hogere PSA- (~20 ng/mL vs. ~4-6 ng/mL) en ALP (133-147 U/L vs. 94-98 U/L) waardes bij baseline. Deze verschillen wijzen op slechtere prognostische factoren in de ARANOTE-studie. Daar staat tegenover dat patiënten in TITAN juist vaker *de novo* gemetastaseerde ziekte hadden (81% vs. 73%) en dat er meer cross-over was van placebo naar de actieve behandeling (40% vs. 27%), wat juist weer in het nadeel werkt voor de TITAN-studie. Ook was de mediane PFS in de placebogroep van de TITAN studie korter dan in de placebogroep van de ARANOTE studie (22 vs. 25 maanden). Al met al lijkt er dus geen sprake van eenduidig slechtere patiëntkenmerken in één van beide studies, en nemen we aan dat de effectiviteit niet positief of negatief beïnvloed wordt.

Gunstige effecten

Bij de finale OS-analyse in ARANOTE bedroeg de mediane follow-up 31,4 maanden in de darolutamide-arm versus 30,5 maanden in de placebo-arm; dit is korter dan de vastgestelde relevante follow-up duur van 3 jaar. De mediane OS was in beide armen nog niet bereikt. In deze studie werd geen statistisch significant effect gevonden. De HR bedroeg 0,78 en ligt boven de gehanteerde klinische relevantiegrens van 0,7. Er zijn geen aanwijzingen dat darolutamide + ADT resulteert in een klinisch relevant effect op de overleving ten opzichte van placebo + ADT. In de finale OS-analyse van TITAN was de follow-up 44 maanden; apalutamide + ADT liet een significant effect zien met een HR van 0,65, wat wel voldoet aan de klinische relevantiegrens. Apalutamide + ADT heeft waarschijnlijk wél een klinisch relevant effect op de overleving ten opzichte van placebo + ADT. Uit de NMA van Shore et al. (2025) volgt een HR van 1,13 (95% BI

0,66-1,92).^[22] Omdat het betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens van $HR > 1,43$ doorkruist, is er een kans dat darolutamide + ADT klinisch relevant slechter is op OS dan apalutamide + ADT.

Een kanttekening hierbij is dat ARANOTE niet was gepowered op OS en dat de finale OS-analyse een substantieel kortere follow-up had dan TITAN (ongeveer 31 versus 44 maanden), en ook korter dan als relevant werd aangemerkt in de PICO. Echter was het OS-effect van apalutamide + ADT bij een kortere follow-up van 22,7 maanden al een stuk gunstiger dan darolutamide + ADT bij de finale en/of interim OS-analyses. Vanwege de zeer lage bewijskwaliteit van de indirecte vergelijking blijft het effect van darolutamide ten opzichte van apalutamide op de kans op sterfte zeer onzeker.

Vanwege deze onzekerheid is ook gekeken naar het effect op PFS als surrogaatuitkomstmaat voor overleving. Het Zorginstituut laat de eerder besproken passend onderzoeksargumenten hier echter zwaar meewegen, omdat robuustere OS-data haalbaar waren geweest. Zowel darolutamide + ADT (ARANOTE) als apalutamide + ADT (TITAN) wijzen op een klinisch relevant voordeel ten opzichte van placebo + ADT, met hazardratio's in dezelfde orde van grootte (HR 0,54 in ARANOTE vs. HR 0,48 in TITAN) al doorkruist het betrouwbaarheidsinterval van darolutamide de gehanteerde klinische relevantiegrens van 0,7. In TITAN lijkt het PFS-voordeel zich inderdaad wél door te vertalen naar een aantoonbaar effect op OS, terwijl dat in ARANOTE (vooralsnog) niet het geval is. Shore et al. (2025) rapporteert een relatief effect van HR 1,13 (95% BI 0,66-1,92).^[22] Ook hierbij doorkruist het betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens ($HR > 1,43$), waardoor er een kans is dat darolutamide + ADT klinisch relevant slechter is op PFS dan apalutamide + ADT. Al met al concludeert het Zorginstituut óók op basis van PFS als surrogaatuitkomstmaat voor OS dat het effect van darolutamide + ADT ten opzichte van apalutamide + ADT op de kans op sterfte zeer onzeker is.

Voor kwaliteit van leven geldt dat er voor beide middelen geen exacte numerieke resultaten of effectschattingen zijn gerapporteerd ten opzichte van placebo + ADT. Volgens de EPAR's van darolutamide en apalutamide bleven FACT-P scores in beide studies stabiel gedurende de behandelperiode, zonder significante of klinisch relevante verschillen tussen interventie- en controlearm. Waarschijnlijk hebben beide middelen dus geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven ten opzichte van placebo, d.w.z. geen verbetering noch verslechtering. Gezien de naïeve indirecte vergelijking en het ontbreken van numerieke resultaten, is het effect van darolutamide + ADT ten opzichte van apalutamide + ADT op de kwaliteit van leven echter zeer onzeker.

Ongunstige effecten

Wat betreft ongunstige effecten was de incidentie van SAEs nagenoeg gelijk voor darolutamide + ADT ten opzichte van placebo + ADT (23,6% vs. 23,5%), en het aantal stakers was lager dan in de placebo-arm (6,1% vs. 9,0%). Darolutamide + ADT heeft dan ook waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op de incidentie van SAEs, en resulteert mogelijk in een klinisch relevante verlaging van het aantal stakers. Daarbij moet worden opgemerkt dat dosisinterrupties en dosisreducties juist vaker voorkwamen in de darolutamide-arm, wat erop wijst dat bijwerkingen vaker met dosisaanpassingen werden gemanaged in plaats van dat het tot definitief staken leidde. Voor apalutamide + ADT waren zowel de incidentie van SAEs (29,2% vs. 21,8%; RR 1,34) als het aantal stakers vanwege ongunstige effecten (11,8% vs. 5,7%; RR 2,09) hoger dan bij placebo + ADT. Apalutamide resulteert dan ook in een klinische relevante verhoging in het aantal stakers, en waarschijnlijk ook in een verhoging van de incidentie SAEs. Wanneer de resultaten van ARANOTE en TITAN naast elkaar worden gelegd, valt op dat de 95% BI's voor SAEs slechts gedeeltelijk overlappen, en dat het interval voor darolutamide zich uitstrekt van onder de grens voor een klinisch relevante *verlaging* (0,71) tot net onder de grens voor een klinisch relevante *verhoging* (1,22). Het interval voor apalutamide ligt als geheel boven de 1,00 en de bovengrens ruim boven de klinische relevantiegrens van 1,25. Voor staken vanwege ongunstige effecten liggen de 95% BI's zelfs volledig uit elkaar. Het interval voor darolutamide (0,38 tot 1,22) loopt van waarden die passen bij een klinisch relevante verlaging

(ruim onder 0,75) tot geen relevant verschil, terwijl het interval voor apalutamide (1,36 tot 3,29) volledig boven de grens van 1,25 ligt en daarmee wijst op een duidelijke klinisch relevante toename. Deze patronen suggereren dat darolutamide + ADT mogelijk gepaard gaat met minder SAEs en minder stakers dan apalutamide + ADT, maar door de naïeve indirecte vergelijking blijft het daadwerkelijke relatieve effect tussen beide middelen onzeker.

4.1.5 Medische argumenten

Unmet medical need

Darolutamide + ADT is de vierde ARPI-doublettherapie voor de hier beoordeelde indicatie. In de behandelpraktijk wordt de keuze tussen de verschillende ARPI's per individuele patiënt gemaakt, waarbij comorbiditeiten en comedicaatie een belangrijke rol spelen vanwege verschillen in bijwerkingenprofiel en geneesmiddelinteracties. De beroepsgroepen zijn niet eensgezind over de noodzaak voor een extra behandeloptie. De NVU heeft aangegeven hier wel behoefte aan te hebben voor patiënten die nu niet goed uitkomen met de beschikbare behandelopties (o.a. vanwege interacties met comedicaatie). Hierbij moet worden opgemerkt dat comedicaatie in veel gevallen ook kan worden aangepast of omgezet wanneer deze niet goed te combineren is met een specifieke ARPI. De NVMO heeft juist aangegeven de conclusie van het Zorginstituut te begrijpen gezien de kwaliteit van ARANOTE en de reeds beschikbare behandelopties. Tevens hebben ook de patiëntenverenigingen (Prostaatkankerstichting en NFK) aangegeven dat zij niet verwachten dat patiënten benadeeld worden als darolutamide niet beschikbaar komt, gezien de beschikbaarheid van andere behandelopties. Daarbij gaven zij ook aan de conclusie van het Zorginstituut te steunen. Vanwege deze gemixte signalen en de mogelijkheid om comedicaatie aan te passen, gaat het Zorginstituut niet uit van een *unmet medical need*.

Klasse-effect ARPI's

Zoals eerder genoemd, wordt er voor ARPI's gesproken over een mogelijk klasse-effect. Ook als er sprake is van een klasse-effect, kunnen er binnen een klasse klinisch relevante verschillen bestaan in effectiviteit en/of veiligheid. Bewijs voor één middel kan dan ook niet automatisch worden geëxtrapoleerd naar andere middelen binnen dezelfde klasse. De beschikbare gegevens voor darolutamide laten zien dat dit middel niet volledig binnen het patroon van de andere ARPI's past. Het effect op OS ten opzichte van placebo is niet aangetoond, terwijl dit voor de andere ARPI's wél het geval is.

In de NMA van Shore et al. (2025) wordt met een klasse-effectanalyse en een surrogaatanalyse gecorrigeerd voor de minder robuuste OS-data van ARANOTE.^[22] Aan beide analyses ligt in feite dezelfde redenering ten grondslag: het zwakkere of onzekerdere effect van darolutamide wordt ondersteund met sterker bewijs voor andere ARPI's. Daarmee wordt het darolutamide-effect als het ware "omhooggetrokken" door de resultaten van andere middelen. Zoals hierboven beschreven, kan echter niet zonder meer worden aangenomen dat het bewijs voor de andere ARPI's geëxtrapoleerd kan worden naar darolutamide. Om deze redenen vindt het Zorginstituut deze analyses niet overtuigend. Zij nemen de onzekerheid over het OS-effect van darolutamide in de hier beoordeelde setting niet weg, en wegen niet zwaarder dan het bewijs uit ARANOTE zelf.

4.1.6 Afweging relevante aspecten

Samenvattend voldoet de registratiestudie ARANOTE voor darolutamide op OS niet aan de PASKWIL-criteria en is, mede door het gebruik van placebo als comparator, geen sprake van passend onderzoek. Beter onderzoek was haalbaar en gewenst. Vanwege de hierboven genoemde argumenten heeft het Zorginstituut, ondanks het ontbreken van passend bewijs, toch een indirecte vergelijking uitgevoerd, waarbij de genoemde gebreken wel nadrukkelijk zijn meegewogen in de beoordeling.

Op basis van de beschikbare data concludeert het Zorginstituut dat darolutamide geen klinisch relevant of statistisch significant effect op OS laat zien ten opzichte van placebo + ADT, terwijl apalutamide + ADT dat wél doet. Het relatieve effect tussen darolutamide + ADT en apalutamide + ADT is zeer onzeker en een klinisch relevante verslechtering kan niet worden

uitgesloten. Ook wanneer PFS als surrogaatuitkomstmaat wordt meegenomen, komt het Zorginstituut tot eenzelfde conclusie, namelijk dat het relatieve effect zeer onzeker is. Er zijn geen bewezen relevante verschillen op ongunstige effecten en kwaliteit van leven. Tenslotte wordt de veronderstelde *unmet medical need* niet door het Zorginstituut onderschreven.

Darolutamide in combinatie ADT is in dit rapport vanuit pragmatisch oogpunt primair vergeleken met apalutamide in combinatie met ADT. Enzalutamide + ADT en abirateron + ADT zijn eveneens aangewezen vergelijkende behandelingen. Uit de literatuur blijkt dat apalutamide, enzalutamide en abirateron zeer vergelijkbare overlevingsuitkomsten hebben.^[20, 21] Daarmee is er geen aanleiding om aan te nemen dat de conclusies voor darolutamide ten opzichte van apalutamide niet ook van toepassing zijn op deze middelen, ondanks het iets andere werkingsmechanisme van abirateron (androgeensyntheseremmer vs. androgeenreceptorremmer).

4.2 Eindconclusie

Darolutamide in combinatie met ADT voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij mHSPC. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel geen gelijke waarde heeft ten opzichte van apalutamide, enzalutamide, en abirateron, allen in combinatie met ADT.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

n.v.t.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in mei 2026 met de volgende zoektermen:

(darolutamide OR Nubeqa) AND (enzalutamide OR Xtandi OR apalutamide OR Erleada OR abiraterone OR Zytiga OR androgen receptor pathway inhibitor* OR ARPI* OR ARSI*) AND ("androgen deprivation therapy" OR ADT) AND ("prostate cancer") AND (metastatic AND ("hormone-sensitive" OR "castration-sensitive" OR mHSPC OR mCSPC))

Hits: 38

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Saad, 2024 ^[30] ARANOTE (darolutamide)	Internationale, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 3 studie Follow-up (mediaan) bij primaire PFS-analyse: 25,3 maanden in darolutamide groep vs. 25,0 maanden in placebogroep. Follow-up (mediaan) bij finale OS-analyse: 31,4 maanden in darolutamide groep vs. 30,5 maanden in placebogroep. ^[4]	669 patiënten (2:1 gerandomiseerd)	Volwassen patiënten met mHSPC. Zowel <i>de novo</i> als <i>recurrent</i> patiënten en hoog en laag volume patiënten. Verplichting om ADT te continueren.	Darolutamide 600 mg 2dd + ADT vs matching placebo + ADT.	Primair: Radiologische progressie vrije overleving Secundair: Algehele overleving, tijd tot start volgende systemische antineoplastische therapie, tijd tot CRPC, tijd tot PSA-progressie, ratio van PSA <0.2 ng/mL in patiënten met baseline PSA≥0.2, PSA niet-detecteerbaar ratio, tijd tot pijnprogressie.	Registratiestudie van darolutamide + ADT Er was een <i>divergent position</i> binnen de CHMP, mede omdat ADT als comparator werd gebruikt, terwijl dit niet meer als SoC gold, en er geen significant OS-voordeel was t.o.v. placebo. ^[4]
Shore, 2025 ^[22]	Netwerk meta-analyse (NMA)	Patiënten uit 13 RCTs (n=10.608), waaronder ARANOTE, TITAN, ARCHES, LATITUDE en STAMPEDE	Volwassenen met mHSPC	Netwerk van ARPI doublets en triplets met ADT of docetaxel + ADT als referentie	OS, PFS, graad 3-5 AEs, SAEs, any AE, stakers, stakers vanwege ongunstige effecten	Er werden tevens enkele subgroepanalyses en sensitiviteisanalyses uitgevoerd, waaronder een klasse-effect NMA en een surrogaat analyse
Armstrong, 2022 ^[34] ARCHES (enzalutamide)	Multinationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3 studie	1.150 patiënten (1:1 gerandomiseerd)	Volwassen patiënten met mHSPC. Zowel <i>de novo</i> als <i>recurrent</i> patiënten en hoog en laag volume patiënten. Verplichting om ADT te continueren.	Enzalutamide 160 mg 1dd + ADT vs. matching placebo + ADT	Primair: Radiologische progressievrije overleving Key secundair: Tijd tot PSA-progressie, PSA niet-	Meegenomen om te onderzoeken welke registratiestudie het best overeenkomt met ARANOTE (darolutamide +

	Follow-up (mediaan): 44,6 maanden				detecteerbaar ratio, objectieve respons ratio, tijd tot verslechtering van urinaire symptomen, algehele overleving. Secundair: Tijd tot eerste symptomatische skelet gebeurtenis, tijd tot castratie-resistentie, tijd tot verslechtering in KvL, tijd tot pijnprogressie, veiligheid	ADT) voor de naïeve indirecte vergelijking; uiteindelijk niet geselecteerd voor de vergelijking.
Chi, 2019 ^[41] en 2021 ^[36] TITAN (apalutamide)	Multinationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3 studie Follow-up bij primaire PFS-analyse (mediaan): 22,7 maanden Follow-up bij finale OS-analyse (mediaan): 44 maanden	1.052 patiënten (1:1 gerandomiseerd)	Volwassen patiënten met mHSPC. Zowel <i>de novo</i> als <i>recurrent</i> patiënten en hoog en laag volume patiënten. Verplichting om ADT te continueren.	Apalutamide 240 mg 1dd + ADT vs. matching placebo + ADT	Primair: Algehele overleving en radiologische progressievrije overleving waren co-primaire eindpunten Secundair: Tijd tot start van cytotoxische chemotherapie, tijd tot pijnprogressie, tijd tot chronisch gebruik van opioïden en tijd tot skelet gerelateerde gebeurtenis, tijd tot symptomatische lokale progressie, tijd tot PSA-progressie, progressievrije overleving, tijd tot mCRPC	Geselecteerd als vergelijkende behandeling voor de naïeve indirecte vergelijking met ARANOTE (darolutamide + ADT)
Fizazi, 2019 ^[12] LATITUDE (abirateron)	Multinationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3 studie Follow-up finale analyse: 51,8 maanden	1.199 patiënten (1:1 gerandomiseerd)	Volwassen patiënten met ECOG score 0-2, met <i>de novo</i> , hoog risico mHSPC. Metastasen gedetecteerd op botscan/CT-scan/MRI-scan volgens RECIST v1.1 De studie betreft dus alleen <i>de novo</i> /hoog risico patiënten.	Abirateron 1000 mg 1 dd + prednison 5 mg 1dd + ADT vs. placebo + ADT	Primair: Algehele overleving en radiologische progressievrije overleving waren co-primaire eindpunten Secundair: tijd tot start van chemotherapie voor prostaatkanker; tijd tot pijnprogressie; tijd tot	Meegenomen om te onderzoeken welke registratiestudie het best overeenkomt met ARANOTE (darolutamide + ADT) voor de (naïeve) indirecte vergelijking; uiteindelijk niet

					eerstvolgend symptomatisch skelet gerelateerde gebeurtenis; tijd tot volgende prostaatkankerbehandeling; tijd tot PSA-progressie; veiligheid.	geselecteerd voor de vergelijking.
James, 2017 ^[52] STAMPEDE (abirateron)	Multiarm, multistage, open-label, fase 3 studie Follow-up finale analyse: 51,8 maanden	1.917 patiënten (1:1 gerandomiseerd) 52% had gemetastaseerde ziekte, terwijl 47% non-gemetastaseerde ziekte had bij baseline.	Patiënten met <i>de novo</i> , gemetastaseerd, klierpositief of hoog-risico lokaalgevorderde ziekte of <i>recurrent</i> ziekte Ook patiënten met hoog-risico niet-gemetastaseerde ziekte konden worden geïnccludeerd in de STAMPEDE trial.	Abirateron 1000 mg 1 dd + prednisolon 5 mg 1dd + ADT vs. ADT	Algehele overleving, <i>failure-free survival</i> , ongunstige effecten	Meegenomen om te onderzoeken welke registratiestudie het best overeenkomt met ARANOTE (darolutamide + ADT) voor de (naïeve) indirecte vergelijking; uiteindelijk niet geselecteerd voor de vergelijking. De studie was open-label en niet placebogecontroleerd.

Afkortingen: ADT = androgeendeprivatietherapie; AE = *adverse event*; CHMP = *Committee for Medicinal Products for Human Use*; CRPC = castratieresistent prostaatcarcinoom; KvL = kwaliteit van leven; MAIC = *matching adjusted indirect comparison*; mHSPC = gemetastaseerd hormoongevoelige prostaatkanker; NMA = netwerk meta-analyse; OS = algehele overleving; PFS = progressievrije overleving; PSA = prostaat-specifiek antigeen; RCT = *randomized controlled trial*; SoC = *standard of care*

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Wang, 2024 ^[53]	Past niet in de PICO. NMA van ARPI-gebaseerde therapieën bij mHSPC; geëxcludeert omdat darolutamide enkel als triplet therapie wordt geanalyseerd.
Wang, 2024 ^[54]	Past niet in de PICO. NMA van ARPI-gebaseerde therapieën bij mHSPC; includeert darolutamide enkel als triplet therapie.
Hoeh, 2024 ^[21]	NMA van ARPI-gebaseerde therapieën bij mHSPC; includeert de immature OS-data van ARANOTE. Geëxcludeerd i.v.m. de aanwezigheid van de NMA van Shore et al. (2025) ^[22] die wel de finale OS-data van ARANOTE bevat en meer uitkomstmaten analyseert.
Matsukawa, 2025 ^[20]	NMA van ARPI-gebaseerde therapieën bij mHSPC; includeert de immature OS-data van ARANOTE. Geëxcludeerd i.v.m. de aanwezigheid van de NMA van Shore et al. (2025) ^[22] die wel de finale OS-data van ARANOTE bevat en meer uitkomstmaten analyseert.
Armstrong, 2025 ^[55]	Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) van ARANOTE en ARCHES; includeert geen cruciale uitkomstmaten.
Jiang, 2026 ^[56]	Past niet in de PICO. NMA van ARPI-gebaseerde therapieën bij mHSPC; includeert darolutamide enkel als triplet therapie.
Melchior, 2025 ^[57]	NMA van ARPI-gebaseerde therapieën bij mHSPC; includeert de immature OS-data van ARANOTE. Geëxcludeerd i.v.m. de aanwezigheid van de NMA van Shore et al. (2025) ^[22] die wel de finale OS-data van ARANOTE bevat en meer uitkomstmaten analyseert.
Di Costanco, 2026 ^[58]	NMA van ARPI-gebaseerde therapieën bij mHSPC; includeert de immature OS-data van ARANOTE. Geëxcludeerd i.v.m. de aanwezigheid van de NMA van Shore et al. (2025) ^[22] die wel de finale OS-data van ARANOTE bevat en meer uitkomstmaten analyseert.
Shore, 2026 ^[31]	<i>Brief Correspondence</i> waarin een secundaire analyse van de NMA van Shore et al. (2025) wordt gerapporteerd. De studie vergelijkt KvL uitkomsten (<i>time to deterioration in FACT-P total score</i>) tussen darolutamide + ADT en andere ARPI-doublers bij mHSPC. Geëxcludeerd omdat het Zorginstituut primair kijkt naar veranderingen in KvL totaalscores.
Maiorano, 2025 ^[45]	Meta-analyse van ARPI-gebaseerde therapieën bij mHSPC inclusief subgroepanalyses op OS; includeert de immature OS-data van ARANOTE. Meegenomen in overige overwegingen i.v.m. subgroepanalyses op OS.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[1]	2025	Samenvatting van de productkenmerken darolutamide
EMA / CBG ^[4]	2025	European Public Assessment Report (EPAR) darolutamide
EMA / CBG ^[47]	2025	Samenvatting van de productkenmerken apalutamide
EMA / CBG ^[37]	2020	European Public Assessment Report (EPAR) apalutamide
NVU ^[3]	2018	Richtlijn Prostaatkarcinoom

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	ARANOTE ^[4, 30]		TITAN ^[36, 37]	
Behandelarm (aantal)	Darolutamide + ADT (n=446)	Placebo + ADT (n=223)	Apalutamide + ADT (n=525)	Placebo + ADT (n=527)
Mediaan leeftijd (bereik), jaar	70 (43-93)	70 (45-91)	69 (45-94)	68 (43-90)
Leeftijdsgroep, aantal (%)				
<65	118 (26,5)	65 (29,1)	149 (28,4)	182 (34,5)
65-74	193 (43,3)	96 (43,0)	243 (46,3)	232 (44,0)
≥75	135 (30,3)	62 (27,8)	133 (25,3)	113 (21,4)
ECOG-performance status, aantal (%)				
0	235 (52,7)	98 (43,9)	328 (62,5)	348 (66,0)
1	199 (44,6)	117 (52,5)	197 (37,5)	178 (33,8)
2	12 (2,7)	8 (3,6)	0	1 (0,2)
Ras, aantal (%)				
Wit	251 (56,3)	125 (56,1)	354 (67,4)	365 (69,3)
Aziatisch	144 (32,3)	65 (29,1)	119 (22,7)	110 (20,9)
Zwart	41 (9,2)	24 (10,8)	10 (1,9)	9 (1,7)
Overig	10 (2,2)	9 (4,0)	24 (4,6)	22 (4,2)
Niet gerapporteerd	0	0	11 (2,1)	8 (1,5)
Regio, aantal (%)				
Azië	141 (31,6)	63 (28,3)	NR	NR
Latijns-Amerika	119 (26,7)	72 (32,3)	NR	NR
Europa en rest van de wereld	186 (41,7)	88 (39,5)	NR	NR
Gleasonscore bij eerste diagnose, aantal (%)				
<8	122 (27,4)	67 (30,0)	174 (33,1)	169 (32,1)
≥8	311 (69,7)	146 (65,5)	351 (66,9)	358 (67,9)
Data ontbreekt	13 (2,9)	10 (4,5)	0	0
Stadium bij eerste diagnose, ^a aantal (%)				

<i>De novo</i>	317 (71,1)	168 (75,3)	411 (78,3)	441 (83,7)
<i>Recurrent</i>	100 (22,4)	45 (20,2)	85 (16,2)	59 (11,2)
Onbekend	29 (6,5)	10 (4,5)	29 (5,5)	27 (5,1)
Uitgebreidheid metastasen bij screening, aantal (%)				
Alleen niet-botmetastasen	17 (3,8)	10 (4,5)		
Botmetastasen al dan niet met lymfekliermetastasen	344 (77,1)	171 (76,7)		
Viscerale metastasen (al dan niet met bot- en/of lymfekliermetastasen)	85 (19,1)	42 (18,8)		
Bot			525 (100)	527 (100)
Alleen bot			289 (55,0)	269 (51,0)
Alleen lymfeklieren			199 (37,9)	219 (41,6)
Visceraal en bot			56 (10,7)	72 (13,7)
Long			47 (9,0)	64 (12,1)
Lever			12 (2,3)	13 (2,5)
Zacht weefsel en bot			22 (4,2)	27 (5,1)
Ziektevolume, ^b aantal (%)				
Hoog	315 (70,6)	157 (70,4)	325 (61,9)	335 (63,6)
Laag	131 (29,4)	66 (29,6)	200 (38,1)	192 (36,4)
Stratificatiefactor viscerale metastasen, aantal (%)				
Aanwezig	53 (11,9)	27 (12,1)	56 (10,7)	55 (10,4)
Afwezig	393 (88,1)	196 (87,9)	469 (89,3)	455 (86,3)
Eerdere lokale therapie, aantal (%)				
Ja	80 (17,9)	40 (17,9)	94 (17,9)	79 (15,0)
Nee	366 (82,1)	183 (82,1)	431 (82,1)	448 (85,0)
Eerdere docetaxel therapie, aantal (%)				
Ja	0	0	58 (11,0)	55 (10,4)
Nee	0	0	467 (89,0)	472 (89,6)

Afkortingen: ADT = androgeendeprivatietherapie; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PSA = prostaatspecifiek antigeen.

a. In ARANOTE was *recurrent* gedefinieerd als stadium I tot IVA, en *de novo* als stadium IVB bij eerste diagnose. In TITAN was *de novo* gedefinieerd als M1 bij initiële diagnose, en *recurrent* als M0.

b. Ziektevolume gedefinieerd volgens de CHAARTED-criteria: aanwezigheid van viscerale metastasen en/of ten minste vier botmetastasen waarvan minimaal één buiten de wervelkolom en het bekken.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	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
ARANOTE	+	+	+	+	+	+	+
TITAN	+	+	+	+	+	+	+

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Indirecte vergelijking darolutamide + ADT versus apalutamide + ADT bij volwassen mannen met mHSPC: GRADE evidence profile. Voor alle uitkomstmaten is eerst het effect van respectievelijk darolutamide + ADT (ARANOTE) en apalutamide + ADT (TITAN) ten opzichte van placebo + ADT beoordeeld, waarna ook de (naïeve) indirecte vergelijking tussen darolutamide + ADT en apalutamide + ADT met GRADE is beoordeeld. Voor de uitkomstmaten OS en PFS is het relatieve effect tussen darolutamide + ADT en apalutamide + ADT gerrapporteerd in de NMA van Shore et al. (2025) gebruikt.^[22] Voor de andere uitkomstmaten is geen relatief effect beschikbaar.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studie s	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Interventie	Placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Overleving (gemeten door algehele overleving [OS]); klinische relevantiegrens: > 16 weken en HR < 0,7												
ARANOTE (mediane follow-up 31,4 maanden in darolutamide-arm vs. 30,5 maanden in placebo-arm)												
1	gerandomiseerd e trial	Niet ernstig ^a	Niet van toepassing	Ernstig ^b	Ernstig ^c	Niet gevonden	Darolutamide + ADT 103/446 (23,1%)	Placebo + ADT 60/223 (26,9%)	HR 0,78 (95% BI 0,58 tot 1,05)	52 minder per 1.000 (van 103 minder tot 11 meer); Mediane OS: in beide armen niet bereikt	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
TITAN (mediane follow-up 44 maanden)												
1	gerandomiseerd e trial	Niet ernstig ^a	Niet van toepassing	Niet ernstig	Ernstig ^d	Niet gevonden	Apalutamide + ADT 170/525 (32,4%)	Placebo + ADT 235/527 (44,6%)	HR 0,65 (95% BI 0,53 tot 0,79)	127 minder per 1.000 (van 177 tot 77 minder) Mediane OS: niet bereikt in apalutamide-arm vs. 52,2 maanden in placebo-arm	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
ARANOTE vs. TITAN												
1	NMA	Niet ernstig	Niet van toepassing	Zeer ernstig ^{e,f}	Ernstig ^g	Niet gevonden	-	-	HR 1,19 (95% BI 0,84 tot 1,71)*	-	⊕○○○ Zeer laag ^h	CRUCIAAL
Overleving (gemeten door progressievrije overleving [PFS]); klinische relevantiegrens: > 16 weken en HR < 0,7												
ARANOTE (mediane follow-up 25,3 maanden in darolutamide-arm vs. 25,0 maanden in placebo-arm)												

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Interventie	Placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trial	Niet ernstig	Niet van toepassing	Ernstig ⁱ	Ernstig ^d	Niet gevonden	Darolutamide + ADT 128/446 (28,7%)	Placebo + ADT 94/223 (42,2%)	HR 0,54 (95% BI 0,41 tot 0,71)	166 minder per 1.000 (van 221 tot 100 minder) Mediane PFS: niet bereikt in darolutamide-arm vs. 25,0 maanden in placebo-arm	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
TITAN (mediane follow-up 22,7 maanden)												
1	gerandomiseerde trial	Niet ernstig	Niet van toepassing	Niet ernstig ⁱ	Niet ernstig	Niet gevonden	Apalutamide + ADT 134/525 (25,5%)	Placebo + ADT 231/527 (43,8%)	HR 0,48 (95% BI 0,39 tot 0,60)	196 minder per 1.000 (van 237 tot 146 minder) Mediane PFS: niet bereikt in apalutamide-arm vs. 22,1 maanden in placebo-arm	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
ARANOTE vs. TITAN												
1	NMA	Niet ernstig	Niet van toepassing	Ernstig ^e	Ernstig ^a	Niet gevonden	-	-	HR 1,13 (95% BI 0,66 tot 1,92)*	-	⊕○○○ Zeer laag ^h	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven (verandering in FACT-P score ten opzichte van baseline); klinische relevantiegrens: verschil van 6-10 punten op de totaalscore												
ARANOTE												
1	gerandomiseerde trial	Niet ernstig	Niet van toepassing	Niet ernstig	Ernstig ^j	Niet gevonden	Geen numerieke resultaten ten opzichte van placebo + ADT gepubliceerd. Volgens de EPAR bleven de FACT-P-scores gedurende de behandeling in beide armen stabiel.			⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL	
TITAN												
1	gerandomiseerde trial	Niet ernstig	Niet van toepassing	Niet ernstig	Ernstig ^j	Niet gevonden	Geen numerieke resultaten ten opzichte van placebo + ADT gepubliceerd. Volgens de EPAR bleven de FACT-P-scores gedurende de behandeling in beide armen stabiel.			⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL	
ARANOTE vs. TITAN												
2	gerandomiseerde trials	Niet ernstig	Niet van toepassing	Ernstig ^e	Ernstig ^k	Niet gevonden	Het relatieve effect tussen darolutamide + ADT en apalutamide + ADT is niet bekend.			⊕○○○ Zeer laag ^h	CRUCIAAL	

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

Ernstige ongunstige effecten (SAE's); klinische relevantiegrens: default RR 0,75 – 1,25

ARANOTE

1	gerandomiseerd e trial	Niet ernstig	Niet van toepassing	Niet ernstig	Ernstig ^l	Niet gevonden	Darolutamide + ADT 105/445 (23,6%)	Placebo + ADT 52/221 (23,5%).	RR 0,93 (95% BI 0,71 tot 1,22)*	16 minder per 1.000 (van 68 minder tot 52 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	---------------------------	--------------	------------------------	--------------	----------------------	---------------	--	----------------------------------	---------------------------------------	---	------------------	----------

TITAN

1	gerandomiseerd e trial	Niet ernstig	Niet van toepassing	Niet ernstig	Ernstig ^m	Niet gevonden	Apalutamide + ADT 153/524 (29,2%)	Placebo + ADT 115/527 (21,8%)	RR 1,34 (95% BI 1,05 tot 1,71)*	74 meer per 1.000 (van 11 tot 155 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	---------------------------	--------------	------------------------	--------------	----------------------	---------------	--------------------------------------	----------------------------------	---------------------------------------	--	------------------	----------

ARANOTE vs. TITAN

2	gerandomiseerd e trials	Niet ernstig	Niet van toepassing	Ernstig ^e	Ernstig ⁿ	Niet gevonden	Het relatieve effect tussen darolutamide + ADT en apalutamide + ADT is niet bekend.				⊕○○○ Zeer laag ^h	CRUCIAAL
---	----------------------------	--------------	------------------------	----------------------	----------------------	---------------	---	--	--	--	--------------------------------	----------

Stakers als gevolg van ongunstige effecten; klinische relevantiegrens: default RR 0,75 – 1,25

ARANOTE

1	gerandomiseerd e trial	Niet ernstig	Niet van toepassing	Niet ernstig	Zeer ernstig ^o	Niet gevonden	Darolutamide + ADT 27/445 (6,1%)	Placebo + ADT 20/221 (9,0%).	RR 0,67 (95% BI 0,38 tot 1,22)*	30 minder per 1.000 (van 56 minder tot 20 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	---------------------------	--------------	------------------------	--------------	---------------------------	---------------	--	---------------------------------	---------------------------------------	---	--------------	----------

TITAN

1	gerandomiseerd e trial	Niet ernstig	Niet van toepassing	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet gevonden	Apalutamide + ADT 62/524 (11,8%)	Placebo + ADT 30/527 (5,7%)	RR 2,09 (95% BI 1,36 tot 3,29)*	62 meer per 1.000 (van 20 tot 130 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
---	---------------------------	--------------	------------------------	--------------	--------------	---------------	-------------------------------------	--------------------------------	---------------------------------------	--	--------------	----------

ARANOTE vs. TITAN

2	gerandomiseerd e trials	Niet ernstig	Niet van toepassing	Ernstig ^e	Niet ernstig ^p	Niet gevonden	Het relatieve effect tussen darolutamide + ADT en apalutamide + ADT is niet bekend.				⊕○○○ Zeer laag ^h	CRUCIAAL
---	----------------------------	--------------	------------------------	----------------------	---------------------------	---------------	---	--	--	--	--------------------------------	----------

Afkortingen: ADT = androgeendeprivatietherapie; BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = hazard ratio; OS = algehele overleving; PFS = progressievrije overleving; RR = relatief risico; SAEs = ernstige ongunstige effecten

* Afkomstig uit NMA van Shore et al. (2025).^[22]

Toelichting

- a. In zowel ARANOTE als TITAN vond cross-over plaats van placebo naar actieve behandeling. In ARANOTE stapten na de primaire PFS-analyse 60 patiënten uit de placebo-arm (26,9%) over naar open-label darolutamide; in TITAN stapten 208 patiënten (39,5%) uit de placebo-arm over naar open-label apalutamide. Dit kan ertoe leiden dat het relatieve OS-effect van darolutamide versus placebo in ARANOTE en van apalutamide versus placebo in TITAN wordt onderschat. Omdat deze mogelijke bias in het nadeel van de actieve behandelingen werkt, is er niet afgewaardeerd voor risico op bias.
- b. De mediane follow-up in de studie (± 31 maanden) is korter dan de in de PICO relevante follow-upduur van 36 maanden.
- c. De ondergrens van het 95% BI doorkruist de klinische relevantiegrens van 0,7
- d. De bovengrens van het 95% BI doorkruist de klinische relevantiegrens van 0,7.
- e. Er is heterogeniteit in de geïncludeerde studies (ARANOTE en TITAN). De studiepopulaties verschillen op bepaalde aspecten, waaronder ECOG status, hoog/laag volume, *de novo/recurrent*, en voorbehandeling met docetaxel. Hierdoor wordt er niet voldaan aan de assumptie van transiviteit. Er is 1x afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- f. Er is een substantieel verschil in mediane follow-up tussen ARANOTE (± 31 maanden) en TITAN (44 maanden). In TITAN liet de interim OS-analyse bij een mediane follow-up van 22,7 maanden een HR van 0,67 (95% BI 0,51 tot 0,89; $p = 0,005$) zien. In de finale OS-analyse was de puntschatter vergelijkbaar, maar was met name de bovengrens van het 95% BI lager (0,79 vs. 0,89). Er is 1x afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- g. Bij een gelijke waarde claim wordt getoetst of de interventie niet klinisch relevant slechter is dan de vergelijkende behandeling. Hierbij is de grens tussen *geen* klinisch relevant verschil en een klinische relevante *verslechtering* belangrijk. Dit betreft voor OS en PFS $1/0,7=1,43$. De bovengrens van het 95% BI doorkruist de klinische relevantiegrens ($HR > 1,43$). Er is dus een kans dat darolutamide + ADT klinisch relevant slechter is dan apalutamide + ADT. Hierdoor is 1x afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.
- h. Binnen de GRADE-methode kan het niveau van bewijs van een indirecte vergelijking (A vs. C) niet hoger zijn dan het laagste niveau van bewijs van de onderliggende vergelijkingen (A vs. B en B vs. C). Daarnaast wordt gekeken naar aanvullende bronnen van onzekerheid die specifiek zijn voor indirecte vergelijkingen, zoals mogelijke intransitiviteit.
- i. PFS wordt gebruikt als surrogaat uitkomstmaat voor OS. Er is geen algehele consensus over de definitie van een valide surrogaatuitkomstmaat binnen de oncologie. Grigore et al. (2020) beschrijven dat mogelijke grenswaarden voor een *acceptabele* correlatie tussen PFS en OS een correlatiecoëfficiënt (R , r , ρ) is met een ondergrens van het 95% BI van $> 0,7$, of een determinatiecoëfficiënt (R^2) met een ondergrens van het 95% BI van $> 0,49$.^[39] Een meta-analyse van Shore et al. (2025) onderzocht de correlatie tussen PFS en OS in de mHSPC-setting op basis van 35 *treatment comparisons* uit 31 RCTs, waarvan er 24 een ARPI als onderdeel van de experimentele arm hadden.^[40] Ook ARANOTE en TITAN waren in deze studie geïncludeerd. De gevonden correlatie tussen PFS en OS was $\rho = 0,95$; 95% BI 0,75 tot 1,00, wat overeenkomt met een R^2 van 89,4% (95% BI 55,8% tot 99,2%). Dit wijst dus op een acceptabele correlatie. Voor apalutamide (evenals andere ARPI doublets) is reeds een robuust OS-effect aangetoond, waardoor er niet is afgewaardeerd voor indirect bewijs. Voor darolutamide is er ook mature OS-data, echter wijzen deze vooralsnog niet op een klinisch relevant effect op OS. Hierdoor blijft het voor dit middel onzeker in hoeverre het PFS-effect zich vertaalt naar een overlevingsvoordeel. Bovendien was beter bewijs op OS haalbaar geweest (zie hoofdstuk 4.1.3). Daarom is voor darolutamide wél afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- j. Gegevens over de kwaliteit van leven zijn alleen descriptief weergegeven. Volgens de EPAR van zowel darolutamide als apalutamide bleven de FACT-P-scores gedurende de behandeling in beide armen stabiel. Door het gebrek aan numerieke resultaten is het niet mogelijk om te beoordelen of het behandelings effect nauwkeurig is. Daarom is 1x keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.
- k. Het relatieve effect tussen darolutamide + ADT en apalutamide + ADT is onbekend. Daardoor is het niet mogelijk om de nauwkeurigheid van het behandelings effect te beoordelen. De vergelijking in dit rapport berust op een naïeve indirecte vergelijking met placebo als gemeenschappelijke comparator. Voor zowel darolutamide als apalutamide zijn echter geen numerieke effecten ten opzichte van placebo gerapporteerd, waardoor deze indirecte vergelijking onzeker is. Daarom is 1x keer afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.
- l. De ondergrens van het 95% BI doorkruist de default klinische relevantiegrens van 0,75. Tevens is sprake van een beperkt aantal events, waardoor kleine veranderingen in het aantal events een relatief grote impact hebben op de puntschatter en het betrouwbaarheidsinterval. Er is 2x afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.
- m. De ondergrens van het 95% BI doorkruist de default klinische relevantiegrens van 1,25.
- n. Het relatieve effect tussen darolutamide + ADT en apalutamide + ADT is onbekend. De betrouwbaarheidsintervallen van beide therapieën overlappen slechts gedeeltelijk. De puntschatter van darolutamide is 0,93, terwijl de puntschatter van apalutamide boven de klinische relevantiegrens van 1,25 ligt. Het betrouwbaarheidsinterval van darolutamide ligt zowel onder als boven 1,0 en kruist de klinische relevantiegrens van 1,25. Het betrouwbaarheidsinterval van apalutamide ligt geheel rechts van 1,0 en overschrijdt eveneens de grens van 1,25. Er is 1x afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.
- o. De bovengrens van het 95% BI doorkruist de default klinische relevantiegrens van 0,75. Daarnaast is er een relatief laag aantal events en een breed 95% BI, wat voor onzekerheid over de effectschatting zorgt.
- p. Het relatieve effect tussen darolutamide + ADT en apalutamide + ADT is onbekend. Daardoor is het niet mogelijk om de nauwkeurigheid van het behandelings effect te beoordelen. De betrouwbaarheidsintervallen overlappen geheel niet. Het betrouwbaarheidsinterval van darolutamide loopt van ruim onder tot boven 1,0, waarbij de puntschatter (0,67) onder de klinische relevantiegrens van 0,70 ligt. Het betrouwbaarheidsinterval van apalutamide ligt volledig boven 1,0 en geheel boven de klinische relevantiegrens van 1,25. Hierdoor is er, ondanks het ontbreken van een relatief effect, niet afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

Literatuur

1. European Medicines Agency. SmPC Nubeqa. 2025. Geraadpleegd op 18 augustus 2025 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa>.
2. van de Luijtgaarden A, van Soest R, de Wit R, et al. Verschillen tussen 'androgen receptor pathway inhibitors' bij gemetastaseerd hormoongevoelig prostaatkarcinoom: behandelkeuzedilemma's in de praktijk. Nederlands Tijdschrift voor Oncologie 2025 via <https://www.ntvo.nl/journal-article/verschillen-tussen-androgen-receptor-pathway-inhibitors-bij-gemetastaseerd-hormoongevoelig-prostaatkarcinoom-behandelkeuzedilemmas-in-de-praktijk/>
3. Nederlandse Vereniging voor Urologie. Richtlijn Prostaatkarcinoom. 2018. Geraadpleegd op 24 juli 2025 via <https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/prostaatkarcinoom/prostaatkarcinoom - korte beschrijving.html>.
4. European Medicines Agency. EPAR Nubeqa. 2025. Geraadpleegd op 18 augustus 2025 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nubeqa-h-c-004790-ii-0024-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
5. Mittal A, Linford G and Gyawali B. Inferior Control Arms in Prostate Cancer Trials: The ARANOTE Trial. Journal of Clinical Oncology 2025; 43: 1393-4. via 10.1200/jco-24-02314.
6. Saad F, Vjaters E, Testa I, et al. Reply to: Inferior Control Arms in Prostate Cancer Trials: The ARANOTE Trial. Journal of Clinical Oncology 2025; 43: 1394-5. via 10.1200/jco-24-02742.
7. Ministerie van VWS. Regeling van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 23 maart 2023, kenmerk 3556250-1045438-Z, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met toepassing van de sluis op deucravacitinib en darolutamide. 2023. Geraadpleegd op 18 augustus 2025 via <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2023-9582.html>.
8. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel darolutamide (Nubeqa®) voor de behandeling van uitgezaaide prostaatkanker. 2023. Geraadpleegd op 24 juli 2025 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2023/07/28/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-darolutamide-nubeqa-voor-de-behandeling-van-uitgezaaide-prostaatkanker>.
9. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie; commissie BOM. Darolutamide bij het niet-gemetastaseerd castratieresistent prostaatkarcinoom. 2020. Geraadpleegd op 24 juli 2025 via <https://www.nvmo.org/bom/darolutamide-bij-het-niet-gemetastaseerd-castratieresistent-prostaatkarcinoom/?meta>.
10. Prostaatkankerstichting. Wat is prostaatkanker? Geraadpleegd op 24 juli 2025 via <https://prostaatkankerstichting.nl/prostaatkanker/wat-is-prostaatkanker/>.
11. European Association of Urology. Prostate Cancer. Geraadpleegd op 24 juli 2025 via <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>.
12. 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. via 10.1016/s1470-2045(19)30082-8.
13. Antoni van Leeuwenhoek. Prostaatkanker. Geraadpleegd op 24 juli 2025 via <https://www.avl.nl/alles-over-kanker/kankersoorten/prostaatkanker/>.
14. IKNL. Cijfers over prostaatkanker. 2024. Geraadpleegd op 24 juli 2025 via <https://iknl.nl/kankersoorten/prostaatkanker/cijfers>.
15. 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. via 10.1002/pros.23645.
16. UMC Utrecht. Informatie over prostaatkanker en erfelijkheid. Geraadpleegd op 4 september 2025 via <https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekte/informatie-over-prostaatkanker-en-erfelijkheid>.
17. VZinfo. Prostaatkanker | Leeftijd. 2025. Geraadpleegd op 4 september 2025 via <https://www.vzinfo.nl/prostaatkanker/leeftijd>.
18. Prostaatkankerstichting. Prostaatkanker in cijfers. Geraadpleegd op 4 september 2025 via <https://prostaatkankerstichting.nl/prostaatkanker/prostaatkanker-in-cijfers>.
19. Kanker. Overlevingscijfers van prostaatkanker. 2025. Geraadpleegd op 4 september 2025 via <https://www.kanker.nl/kankersoorten/prostaatkanker/algemeen/overlevingscijfers-van-prostaatkanker>.

20. Matsukawa A, Litterio G, Cormio A, et al. An Updated Systematic Review and Network Meta-Analysis of First-Line Triplet vs. Doublet Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Cancers* (Basel) 2025; 17 via 10.3390/cancers17020205.
21. Hoeh B, Wenzel M, Tian Z, et al. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients: An Updated Network Meta-analysis Including ARANOTE Data. *Eur Urol Focus* 2024 via 10.1016/j.euf.2024.11.004.
22. Shore N, Morgans AK, Paracha N, et al. Efficacy and safety of treatments for metastatic castration-sensitive prostate cancer: A comprehensive network meta-analysis including final ARANOTE data. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2025 via 10.1038/s41391-025-01054-8.
23. Yanagisawa T, Fukuokaya W, Hatakeyama S, et al. Comparison of abiraterone, enzalutamide, and apalutamide for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A multicenter study. *Prostate* 2025; 85: 165-74. via 10.1002/pros.24813.
24. Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023. 2023. Geraadpleegd op 8 mei 2026 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2023/04/11/beoordeling-swp-2023>.
25. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie. Over de adviezen. Geraadpleegd op 12 juni 2025 via <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
26. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). NFPSI-17. Geraadpleegd op 8 april 2024 via <https://www.facit.org/measures/nfpsi-17>.
27. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). FACT-P. Geraadpleegd op 8 april 2024 via <https://www.facit.org/measures/fact-p>.
28. 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. via 10.1002/cncr.31973.
29. Cella D, Nichol MB, Eton D, et al. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Value Health* 2009; 12: 124-9. via 10.1111/j.1524-4733.2008.00409.x.
30. Saad F, Vjaters E, Shore N, et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. *J Clin Oncol* 2024; 42: 4271-81. via 10.1200/JCO-24-01798.
31. Shore ND, Paracha N, Thom H, et al. Health-related Quality of Life With ARPIs in mHSPC: Insights From a Network Meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2026 via 10.1016/j.euf.2026.03.001.
32. Borque-Fernando Á, Alonso-Gordoa T, Juan-Fita MJ, et al. Beyond the status quo: when disease volume and metastatic timing are not enough to personalize treatment in mHSPC. *Future Oncol* 2025; 21: 991-1003. via 10.1080/14796694.2025.2468569.
33. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. 2026. Geraadpleegd op 26 mei 2026 via <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>.
34. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40: 1616-22. via 10.1200/JCO.22.00193.
35. European Medicines Agency. EPAR Xtandi. 2021. Geraadpleegd op 18 augustus 2025 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>.
36. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol* 2021; 39: 2294-303. via 10.1200/JCO.20.03488.
37. European Medicines Agency. EPAR Erleada. 2020. Geraadpleegd op 18 augustus 2025 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>.
38. Wallis CJD, Ekberg S, Morgans AK, et al. Association of Deep and Durable Prostate-specific Antigen Responses with Outcomes in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Insights from ARASENS and ARANOTE Trials. *European Urology Oncology* via 10.1016/j.euo.2025.03.001.
39. Grigore B CO, Dams F, Federici C, de Groot S, Möllenkamp M, Rabbe S, Shatrov K, Zemplenyi A, Taylor RS. Surrogate Endpoints in Health Technology Assessment: An International Review of Methodological Guidelines. *Pharmacoeconomics* 2020; 38: 1055-70. via doi: 10.1007/s40273-020-00935-1.
40. Shore N, Morgans AK, Boegemann M, et al. Radiological progression-free survival as a surrogate for overall survival in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A bivariate meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2025; 223 via 10.1016/j.ejca.2025.115513.
41. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 13-24. via 10.1056/NEJMoa1903307.

42. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2019; 20: 1518-30. via 10.1016/S1470-2045(19)30620-5.
43. Mills EJ, Gardner D, Thorlund K, et al. Understanding Class Effects. In: Guyatt G, Rennie D, Meade MO et al. (eds). *Understanding Class Effects*. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2015. pagina's.
44. Furberg CD. Class effects and evidence-based medicine. *Clin Cardiol* 2000; 23: Iv15-9. via 10.1002/clc.4960230705.
45. Maiorano BA, Mercinelli C, Cigliola A, et al. Addition of androgen-receptor pathway inhibitors to standard of care in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2025 via 10.1016/j.urolonc.2025.08.017.
46. McKay RR, Ross AE, Preston MA, et al. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy: propensity score matching of ARASEC and historic clinical trial patients. *Future Oncol* 2025; 21: 1365-75. via 10.1080/14796694.2025.2482360.
47. European Medicines Agency. SmPC Erleada. 2025. Geraadpleegd op 18 augustus 2025 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>.
48. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Darolutamide. Geraadpleegd op 4 september 2025 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/darolutamide>.
49. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 04 – 07 March 2024. 2024. Geraadpleegd op 17 december 2025 via https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/minutes/minutes-prac-meeting-04-07-march-2024_en.pdf.
50. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. abirateron. Geraadpleegd op 11 juni 2026 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/abirateron>.
51. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. enzalutamide. Geraadpleegd op 11 juni 2026 via <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/e/enzalutamide>.
52. 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. via 10.1056/NEJMoa1702900.
53. Wang T, Wang X, Ding G, et al. Efficacy and safety evaluation of androgen deprivation therapy-based combinations for metastatic castration-sensitive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Cancer* 2024; 131: 1363-77. via 10.1038/s41416-024-02823-3.
54. Wang SS, Bian XJ, Wu JL, et al. Network meta-analysis of combination strategies in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Asian J Androl* 2024; 26: 402-8. via 10.4103/aja20242.
55. Armstrong AJ, Pandya BJ, Bhadauria HS, et al. Matching-adjusted indirect comparison of enzalutamide versus darolutamide doublet in mHSPC. *Future Oncol* 2025; 21: 2459-69. via 10.1080/14796694.2025.2526324.
56. Jiang J, Wang Y, Bai J, et al. Efficacy and safety of triple or dual therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Future Oncol* 2026; 22: 567-82. via 10.2217/fon-2022-1114.
57. Melchior F, Koett M, Keller F, et al. Integration of Darolutamide in the Treatment Landscape for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Efficacy and Safety. *Eur Urol Open Sci* 2026; 83: 72-82. via 10.1016/j.euros.2025.11.011.
58. Di Costanzo F, Mercinelli C, Signori A, et al. Best therapeutic approach in metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on disease volume: a systematic review and network meta-analysis. *Oncologist* 2026; 31 via 10.1093/oncolo/oyaf386.