

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	20.06.2023

ID2022_073 Darolutamid (Nubeqa) - Indikasjon II

I kombinasjon med docetaxel og androgen deprivasjonsbehandling til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC)

Det ble 20.06.2022 bestilt: «En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for darolutamid (Nubeqa) i kombinasjon med docetaxel til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakraft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.»

Statens legemiddelverk har 30. mars 2023, på bakgrunn av endret anbudssituasjon og godkjent indikasjon, foreslått at bestillingen for ID2022_073 endres til en forenklet metodevurdering.

Bestillerforum for nye metoder har 24.04.2022 endret oppdraget til:

En forenklet metodevurdering (løp A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for darolutamid (Nubeqa) til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) i kombinasjon med docetaxel og androgen deprivasjonsbehandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Bakgrunn for saken

Legemiddelverket viser til beslutning i sak 126-22 Bestillerforum for nye metoder 20.06.2022: *Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjeningsprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklete metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.*

Opprinnelig 20.06.2022 ble det bestilt en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) for darolutamid (Nubeqa) i kombinasjon med docetaxel til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakraft. Bayer har 30.01.2023 levert inn dokumentasjon til en kostnad-nytte-vurdering for ID2022_073 i henhold til bestilling.

I åpen anbudskonkurranse er det oppgitt at «Abirateron og darolutamid vil bli sammenlignet med hverandre for behandling av metastatisk kastrasjonssensitiv prostatakraft der det er indikasjon for trippelbehandling (inklusive docetaxel). For kastrasjonssensitiv prostatakraft med spredning; trippelbehandling, er abirateron rangert som førstevalg (2).

På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22 fra 20.06.2022, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredningen i sak ID2022_073 forenkles. Legemiddelverket har derfor ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Bayer, men har i dette notatet oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om darolutamid til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakraft i kombinasjon med docetaxel.

Behandlingsprinsippet er kjent fra før og Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurdering av darolutamid til kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom, som er innført av Beslutningsforum ([ID2019_105](#)).

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at darolutamid har en nytte som overstiger risikoen ved den aktuelle indikasjonen for denne metodevurderingen, metastatisk hormonsensitiv prostatakraft. Dette notatet baserer seg på vurderinger til EMA.

Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for andre legemidler til samme indikasjon, og flere av metodene er innført av Beslutningsforum og inkludert i anbud ([ID2019_104](#), [ID2019_113](#), [ID 2017_054](#)). En eventuell innføring av darolutamid ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Handelsnavn	Nubeqa
Virkestoff	darolutamid
ATC-nr.	L02B B06
Legemiddelfirma	Bayer
Aktuell indikasjon i Nye metoder	ID2022_073: Darolutamid (Nubeqa) til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) i kombinasjon med docetaxel og androgen deprivasjonsbehandling.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	ID2019_105 : Darolutamid (Nubeqa) innføres til behandling av voksne menn med ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom. Besluttet innført 26.04.2021. inngår i anbud.
MT legemiddel	27.03.2020
MT aktuell indikasjon	27.02.2023
Godkjent indikasjonsordlyd (MT)	Til behandling av voksne menn med: <ul style="list-style-type: none"> - Ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom (ID2019_105). - Metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) i kombinasjon med docetaxel og androgen deprivasjonsbehandling (denne metodevurderingen ID2022_073).
Virkningsmekanisme	Darolutamid er en androgenreseptorhemmer som reduserer tumorcelleproliferasjon i prostata, noe som gir potent antitumoraktivitet.
Dosering og administrasjonsmåte	Den anbefalte dosen er 600 mg darolutamid (to tabletter à 300 mg) tatt to ganger daglig, tilsvarende en total daglig dose på 1 200 mg (1)
Effekt (ARASENS studie)	Effekten og sikkerheten til darolutamid i kombinasjon med docetaxel ble vurdert i en multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie (ARASENS) hos pasienter med mHSPC. Totalt ble 1306 pasienter randomisert. Randomiserte pasienter ble stratifisert etter sykdomsomsfang: <ul style="list-style-type: none"> - kun ikke-regionale lymfeknutemetastaser (M1a), - beinmetastaser med eller uten lymfeknutemetastaser (M1b) eller - viscerale metastaser med eller uten lymfeknutemetastaser eller - med eller uten beinmetastaser (M1c)) og etter alkalisk fosfatasenivå ved studiestart. Pasienter i studien ble delt i to studiearmene (1:1) til å få: <ul style="list-style-type: none"> - Enten 600 mg darolutamid oralt to ganger daglig (N=651) eller - placebo (N=655). - Begge armene fikk samtidig 75 mg/m² docetaxel i 6 sykluser.

Effekt (ARASENS studie)

Behandling med darolutamid eller placebo fortsatte inntil symptomatisk progressiv sykdom, endring i antineoplastisk behandling, uakseptabel toksisitet, død eller seponering. Tilstedeværelse av metastaser ble vurdert ved uavhengig sentral radiologisk gjennomgang. Følgende pasientdemografi og sykdomskarakteristikk ble balansert mellom behandlingsarmene:

- Medianalderen var 67 år (område 41–89) og 0,5 % av pasientene var 85 år eller eldre.
- Den etniske fordelingen var 52 % kaukasiske, 36 % asiatiske og 4 % mørkhudede av afrikansk opprinnelse.

71 % av pasientene hadde en ECOG PS-skår på 0, og 29 % av pasientene hadde en ECOG PS-skår på 1. 86,1 % av pasientene hadde de novo- og 12,9 % av pasientene hadde tilbakevendende sykdom.

Median PSA-nivå ved baseline var henholdsvis 30,3 µg/l og 24,2 µg/l for darolutamid vs. placebogrupper. 77,0 % av pasientene hadde høyvolumsykdom og 23,0 % hadde lavvolumsykdom. Høyvolumsykdom ble definert som tilstedeværelse av viscerale metastaser eller 4 eller flere beinlesjoner, med minst 1 metastase utenfor ryggsøylen og bekkenbenet. Rundt 25 % av pasientene fikk samtidig behandling med bisfosfonater eller denosumab.

- Det primære effektendepunktet var total overlevelse (OS).
- Sekundære endepunkter var tid til:
 - o kastrasjonsresistent prostatakrefte,
 - o smerteprogresjon (vurdert ved bruk av pasientrapportert resultat (PROs) Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF)),
 - o symptomatisk skjeletthendelsesfri overlevelse (SSE-FS),
 - o første symptomatiske skjeletthendelse (SSE),
 - o oppstart av påfølgende antineoplastisk behandling,
 - o forverring av sykdomsrelaterte fysiske symptomer,
 - o oppstart av opioidbruk i ≥ 7 påfølgende dager.

Median behandlingsvarighet var 41,0 måneder hos pasienter behandlet med darolutamid+docetaxel og 16,7 måneder hos pasienter behandlet med placebo+docetaxel.

87,6 % og 85,5 % av pasientene fikk hele 6 sykluser med docetaxel. 1,5 % og 2,0 % av pasientene fikk ikke docetaxel i henholdsvis darolutamid+docetaxel og placebo+docetaxel-armen.

Tabell 1: OS fra ARASENS-studien

Effektparameter	Antall (%) pasienter med hendelser		Median (måneder) (95 % KI)		Hasardratio ^b (95 % konfidensintervall [KI]) p-verdi (ensidig) ^c
	Darolutamid + docetaxel (N=651)	Placebo + docetaxel (N=654) ^a	Darolutamid + docetaxel (N=651)	Placebo + docetaxel (N=654) ^a	
Total overlevelse ^d	229 (35,2%)	304 (46,5%)	IN (IN, IN)	48,9 (44,4, IN)	0,675 (0,568, 0,801) <0,0001

^a én pasient i placeboarmen ble ekskludert fra alle analyser

^b hasardratio < 1 i favør av darolutamid

^c basert på stratifisert log-rank-test

^d OS-resultater var konsekvente på tvers av pasientundergrupper, inkludert omfanget av sykdom og nivåer av alkalisk fosfatase

IN: ikke nådd

	<p>Darolutamid reduserte relativ risiko for død. Relativ risiko var 35,2 % i henhold til placebo (HR 0,675, 95 % CI 0,568-0,801; P<0,0001). Overlevelsesgevinst var uavhengig av forhåndsspesifiserte subgrupper.</p> <p>Følgende sekundære effektendepunkter viste en statistisk signifikant forskjell til fordel for pasientene i darolutamid+docetaxel-armen sammenlignet med pasienter i placebo+docetaxel-armen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tid til kastrasjonsresistent prostatakraft (median NR vs 19,1 måneder; HR=0,357, p< 0,0001); - tid til første symptomatisk skjeletthendelse (median NR vs NR måneder; HR=0,712, p=0,0081); - tid til initiering av påfølgende antineoplastisk kjemoterapi (median NR vs 25,3 måneder; HR=0,388, p<0,0001); - tid til smerteprogresjon (median NR vs 27,5 måneder; HR=0,792, p=0,0058); symptomatisk skjeletthendelsesfri overlevelse (median 51,2 vs 39,7 måneder; HR=0,609, p< 0,0001).
<p>Bivirkninger</p>	<p>Forekomsten av bivirkninger av grad 3 / 4 var sammenlignbare mellom armene (66,1 % i darolutamid armen og 63,5 % i placebo armen). Insidens av de vanligst rapporterte bivirkninger (observert hos ≥10% av pasientene) var høyest i løpet av overlappende behandling med docetaxel. Neutropeni var hyppigst rapportert grad 3 / 4 bivirkning (33,7% i darolutamid armen and 34,2% i placebo armen). Bivirkninger førte til seponering av behandlingen i 13,5 prosent av pasientene i darolutamid armen og 10,6 prosent pasientene i placebo armen.</p>
<p>Dagens behandling</p>	<p>Abirateron og darolutamid er sammenlignet med hverandre for behandling av metastatisk kastrasjons sensitiv prostatakraft der det er indikasjon for trippelbehandling (inklusive docetaxel). For kastrasjonssensitiv prostatakraft med spredning er abirateron rangert som førstevalg.</p> <p>Handlingsprogram for behandling av prostatakraft ble sist faglig oppdatert 27.01.2023 og omfatter bl. a behandling av kastrasjonsresistent metastatisk prostatakraft:</p> <p>Ved metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og akseptabelt funksjonsnivå (ECOG < 3) anbefales sekvensiell behandling med tilgjengelige livsforlengende medikamenter som ikke er brukt primært (abirateron eller enzalutamid, olaparib ved BRCA1/2-mutasjoner, docetaxel, kabazitaxel og radium 223).</p> <p>Behandling bør starte allerede ved asymptomatisk progresjon. Førstevalg er et av de nye antihormonelle medikamentene abiraterone eller enzalutamid, eller kjemoterapi med docetaxel, med mindre medikamentene er gitt i kastrasjons sensitiv fase. PARP-hemmeren olaparib anbefales hos pasienter med ervervede eller nedarvede BRCA1/2-mutasjoner etter progresjon på et nytt antihormonelt medikament. Effekten av rebehandling med docetaxel der det er gitt i kastrasjons sensitiv fase er ikke undersøkt i kontrollerte studier, men kan vurderes ved langt progresjonsfritt intervall.</p> <p>Pasienter som tidligere har mottatt docetaxel, og hvor sykdommen har progrediert under behandling med et nytt antihormonelt medikament, bør tilbys annen-linjes kjemoterapi med kabazitaxel fremfor det alternative antihormonelle medikamentet, basert på dokumentert overlevelsesgevinst i en randomisert kontrollert studie (de Wit et al., 2019). Radium 223 bør tilbys pasienter med symptomgivende skjelettmetastaser uten viscerale metastaser og hvor de øvrige medikamentene er</p>

	<p>forsøkt eller kontraindisert (Parker et al., 2013) (6).</p>
<p>Kostnader</p>	<p>En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av darolutamid til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler.</p>
<p>Merknader</p>	<p>Vurderinger fra andre land</p> <p>Sverige – ikke vurdert for aktuell indikasjon Anbefalt for ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom) med begrensning: <i>Nubeqa (darolutamid) som används för att behandla en viss form av prostatacancer ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention till läkemedlets nuvarande godkända indikation från och med den 1 maj 2021. Begränsningen innebär att Nubeqa endast subventioneras för behandling av vuxna män med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom (7).</i></p> <p>Skottland – vurdert, ikke anbefalt Fra advice: <i>Darolutamide (Nubeqa®) is not recommended for use within NHS Scotland. Indication under review: treatment of adults with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with docetaxel. Darolutamide plus androgen deprivation therapy (ADT) and docetaxel significantly improved overall survival compared with placebo plus ADT and docetaxel in adults with mHSPC.</i></p> <p><i>The submitting company’s justification of the treatment’s cost in relation to its health benefits was not sufficient and in addition the company did not present a sufficiently robust economic analysis to gain acceptance by SMC. This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting (8).</i></p> <p>Storbritannia – anbefalt uten vurdering med «Fast track» innom Project Orbis NHS har anbefalt darolutamid for aktuell indikasjon gjennom Project Orbis UK, en internasjonal partnerskap mellom medisinske regulatorer fra UK, USA, Australia og andre: <i>The NHS in England will become the first in Europe to roll out Darolutamide to patients whose prostate cancer has spread to other parts of the body. Darolutamide, also known by its brand name, Nubeqa®, is already available on the NHS for some patients who have localised prostate cancer but this offer is now being expanded to cover those whose cancer has spread after NHS England struck another early access agreement. The agreement has been reached after the UK medicines regulator, the MHRA approved the treatment through Project Orbis, which is an international partnership between medicines regulators in the UK, US, Australia and others, set up to speed up the approval process for promising cancer treatments. This is the latest example of the NHS delivering on the Long-Term Plan commitment to ensure patients across the country have access to the latest and most effective treatments available (9).</i></p> <p>Irland – ikke vurdert for aktuell indikasjon (anbefalt for tidligere indikasjon etter konfidensiell prisrabatt) <i>The HSE has approved reimbursement following confidential price negotiations March 2022 for the treatment of adult men with non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC) who are at high risk of developing metastatic disease (10).</i></p>

	<p>Danmark – anbefalt uten vurdering i Retningslinjer for behandling <i>Indplaceres direkte i behandlingsvejledning (11).</i></p> <p>Internasjonale retningslinjer ESMO Treatment Guidelines Prostate Cancer</p>
<p>Kilder</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Preparatomtale EPAR Nubega 2. Konkurransbestemmelser Åpen anbudskonkurranse LIS 2207c om levering av abirateron, apalutamid, darolutamid og enzalutamid» Konkurransbestemmelser 3. LIS 2207 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer 4. Smith et al 2022, “Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer”, New English Journal of Medicine 386;12 (ARASENS study) 5. Nye metoder: ID2019_105, ID2019_104, ID2019_113, ID 2017_054, ID2022_073 6. Nasjonal faglig retningslinje prostatakraft 7. TLV beslutning Nubega ikke-metastatisk 8. SMC Nubega Advice 9. NHS Darolutamide Fast track 10. Ireland NCPE Darolutamide HTA 20022 11. Medicinradet indikasjonsutvidelse

Anbefaling til Bestillerforum

Legemiddelverket anser at en grundigere utredning av metoden ikke vil opplyse saken ytterligere. Legemiddelverket viser til beslutningen fra Bestillerforum i sak 126-22, og anbefaler at oppdraget i ID2022_073 kvitteres ut med dette notatet.

Statens legemiddelverk, 20-06-2023

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Zinajda Zolic-Karlsson
Saksutreder