

Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende darolutamid i kombination med ADT til behandling af ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft

Vers. 1.0



Bilagsoversigt

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. darolutamid i kombination med ADT, version 1.0
2. Forhandlingsnotat fra AmgroS vedr. darolutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft
3. Høringssvar fra ansøger vedr. darolutamid i kombination med ADT
4. Medicinrådets vurdering vedr. darolutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft, version 1.0
5. Ansøgers endelige ansøgning
6. Medicinrådets protokol for vurdering vedr. darolutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft, version 1.0

Medicinrådets sundheds- økonomiske afrapportering

Darolutamid i kombination med androgen deprivationsterapi

*Højrisiko ikke-metastaserende
kastrationsresistent prostatakræft*



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner. Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen for darolutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene "Sekretariatets vurdering". Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor.

Afsnit 4.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	24. marts 2021
------------------	----------------

Dokumentnummer	103252
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. marts 2021



Indholdsfortegnelse

1.	Liste over forkortelser	3
2.	Opsummering	4
3.	Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse	5
3.1	Patientpopulation	5
3.1.1	Komparator	5
3.2	Problemstilling	5
4.	Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse	6
4.1	Antagelser og forudsætninger for model	6
4.1.1	Modelbeskrivelse	7
4.1.2	Analyseperspektiv	12
4.2	Omkostninger	13
4.2.1	Lægemiddelomkostninger	13
4.2.2	Hospitalsomkostninger	13
4.2.3	Bivirkningsomkostninger	16
4.2.4	Efterfølgende behandling	19
4.2.5	Patientomkostninger	22
4.3	Følsomhedsanalyser	24
4.4	Opsummering af basisantagelser	24
5.	Resultater	26
5.1	Resultatet af sekretariatets hovedanalyse	26
5.1.1	Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser	27
6.	Budgetkonsekvenser	27
6.1	Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel	27
6.2	Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse	28
7.	Diskussion	29
7.1	Usikkerheder	29
8.	Referencer	30
9.	Bilag	31
9.1	Resultatet af ansøgers hovedanalyse	31
9.2	Ansøgers budgetkonsekvensanalyse	31



1. Liste over forkortelser

ADT	Androgen deprivationsterapi
AIP	Apotekernes indkøbspris
BMC	<i>Baseline</i> metastaser censureret ved dag 0
BME	<i>Baseline</i> metastaser optalt som events ved dag 0
BSA	Legemsoverflade
CRCP	Kastrationsresistent prostatakræft
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
KM	Kaplan-Meier
mCRPC	Metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (<i>metastatic castration resistant prostate cancer</i>)
MDC	<i>Major Diagnostic Categories</i>
MFS	Metastasefri overlevelse
nmCRPC	Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (<i>non-metastatic castration resistant prostate cancer</i>)
OS	Samlet overlevelse
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SmPC	Produktresumé
ToT	<i>Time-on-treatment</i>



2. Opsummering

Baggrund

Darolutamid er i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) indiceret til behandling af patienter med højrisko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (nmCRPC). Omkring 100 patienter kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Sekretariatets vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Bayer AB.

Analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med darolutamid i kombination med ADT over en tidshorisont på 10 år. Darolutamid i kombination med ADT sammenlignes med ADT alene.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, sekretariatet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for darolutamid i kombination med ADT ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med ADT alene. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 690.000 DKK pr. patient.

Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af darolutamid i kombination med ADT som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 67 mio. DKK i år 5.

Konklusion

Behandling med darolutamid er forbundet med inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med ADT. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for darolutamid, og derfor har antagelsen om den gennemsnitlige behandlingsvarighed for darolutamid stor betydning for analysens resultat. Den sundhedsøkonomiske analyse er også forbundet med usikkerheder vedr. efterfølgende behandling, dog med lille betydning for den samlede inkrementelle omkostning.



3. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse

Bayer AB (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af darolutamid og har den 9. december 2020 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af darolutamid i kombination med ADT som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Medicinrådets sekretariat den sundhedsøkonomiske analyse, ansøger har indsendt. Denne rapport er sekretariatets vurdering af den fremsendte sundhedsøkonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

3.1 Patientpopulation

Prostatakræft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakræft manifesterer sig især efter 60-års alderen [1]. Patienter med prostatakræft, der endnu ikke har modtaget ADT eller responderer på behandling med ADT, kaldes kastrationssensitive. De fleste kastrationssensitive prostatakræfttilfælde vil over tid udvikle sig til kastrationsresistente. Patienter med kastrationsresistent prostatakræft (CRPC) opdeles i to grupper i forhold til tilstedeværelse af metastaser. Fagudvalget vurderer, at 100 patienter årligt vil være kandidater til behandling med darolutamid.

3.1.1 Komparator

Medicinrådet har defineret ADT alene som komparator for populationen specificeret i afsnit 3.1, se Tabel 1.

Tabel 1: Defineret population og komparator.

Population	Komparator
Patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (nmCRPC).	ADT

3.2 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af darolutamid i kombination med ADT som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation.

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af darolutamid i kombination med ADT og specificeret følgende kliniske spørgsmål:



Klinisk spørgsmål 1:

Hvad er værdien af darolutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med ADT alene til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft?

4. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient for darolutamid i kombination med ADT, herefter omtalt som darolutamid, sammenlignet med ADT. I det nedenstående vil den sundhedsøkonomiske model, som ligger til grund for estimeringen af de inkrementelle omkostninger pr. patient, blive præsenteret.

4.1 Antagelser og forudsætninger for model

Den sundhedsøkonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved behandling af mænd med højrisiko nmCRPC.

Sammenligningen mellem darolutamid og ADT er lavet på baggrund af data fra et randomiseret klinisk fase III-studie, ARAMIS [2,3], der direkte sammenligner darolutamid + ADT mod placebo + ADT. Det primære endepunkt i ARAMIS-studiet var metastasefri overlevelse (MFS), mens samlet overlevelse (OS) var et sekundært endepunkt.

Efter det primære endepunkt var nået i ARAMIS-studiets primære analyse, blev patienter, der modtog ADT alene, tilbudt at krydse over til behandling med *open-label* darolutamid + ADT, hvorved blindingen blev brudt. Ansøger har derfor både indleveret data for *intention-to-treat* (ITT)-populationen og data justeret for *cross-over*. Ansøgers analyse bygger på data justeret for *cross-over*, hvor ansøger har anvendt metoden *Rank Preserving Structural Failure Time* (RPSFT) til at foretage justeringen. Ansøger påpeger, at RPSFT-metoden bygger på en antagelse om, at behandlingseffekten er den samme, uagtet om patienterne har modtaget behandlingen fra tidspunktet for randomisering eller efter *cross-over*.

Patienterne fik ved indtræden i studiet foretaget en *baseline* scanning for metastaser, idet radiologisk definerede metastaser var et eksklusionskriterie i ARAMIS-studiet. Patienternes *baseline* scanninger blev senere re-analyseret af en *blinded* klinisk ekspertgruppe, hvilket medførte, at en andel af patienterne retrospektivt blev klassificeret til reelt at have metastaser ved indtræden i studiet. Dette var gældende for 5,2 % af patienterne, der modtog darolutamid, og 7,0 % af patienterne, der modtog ADT alene. Ansøger argumenterer for, at det ikke var relevant at ændre *intention-to-treat*-analysen ved at fjerne patienterne med retrospektivt identificerede metastaser, idet det vil forstyrre ARAMIS-studiets randomisering. Til at håndtere dette har ansøger i stedet defineret to alternative censureringsregler: '*baseline* metastaser censureret ved dag 0'

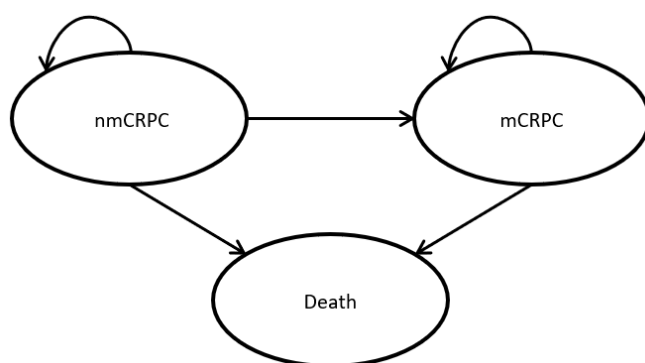


(BMC) og 'baseline metastaser talt som events ved dag 0' (BME). Ansøger har valgt at anvende data for metastasefri overlevelse (MFS), der bygger på BMC-reglen i deres analyse, hvilket betyder, at de patienter, der retrospektivt blev identificeret som havende metastaser ved *baseline*, blev censureret fra tidspunktet for randomisering. Ansøger har i en følsomhedsanalyse undersøgt betydningen af, hvis MFS-data i stedet bygger på BME-reglen.

4.1.1 Modelbeskrivelse

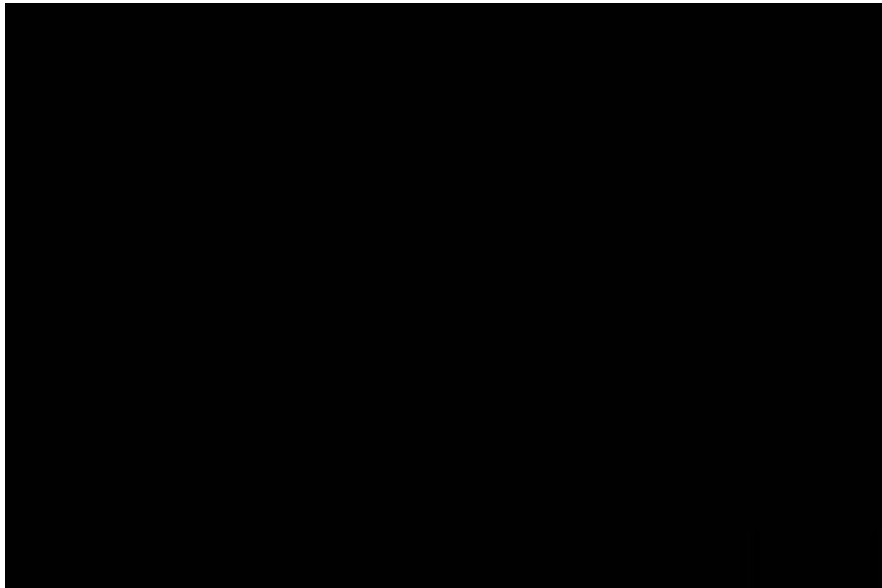
Ansøger har indleveret en *partitioned survival model*, der estimerer omkostninger baseret på den tid, patienten er i tre helbredsstadier: nmCRPC, metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (mCRPC) og død. Patienterne er i nmCRPC-stadiet, indtil de progredierer, hvorefter de er i mCRPC-stadiet, indtil de dør. I nmCRPC-stadiet bliver patienterne behandlet med darolutamid og ADT, og behandlingsvarigheden for darolutamid estimeres ud fra data for *time-on-treatment* (ToT). Ansøger antager, at behandlingen med ADT er livslang. Patienterne er 73,6 år, når de indtræder i modellen, hvilket er baseret på den gennemsnitlige alder i ARAMIS-studiet.

En cyklus i modellen er 28 dage. Ansøger har anvendt *half-cycle correction*. Figur 1 viser modellens struktur.

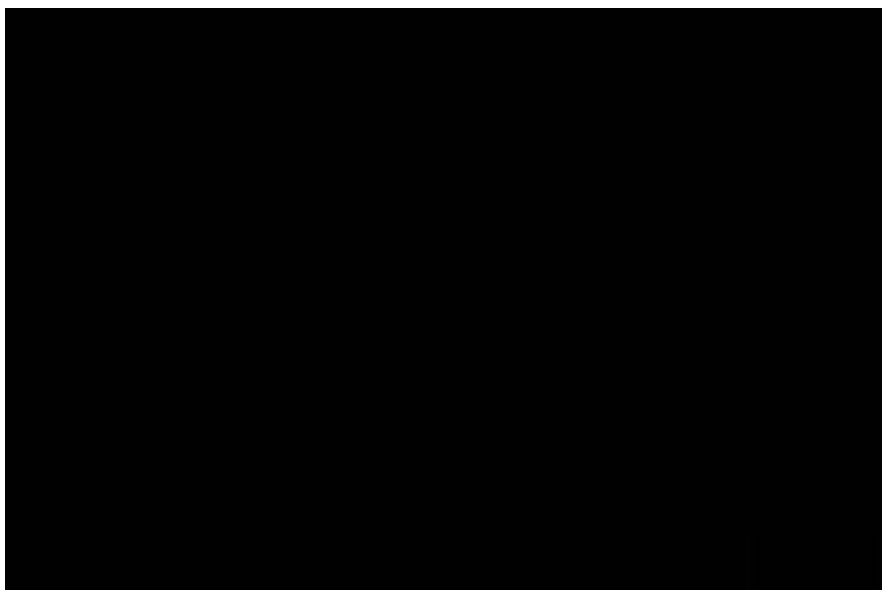


Figur 1: Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen.

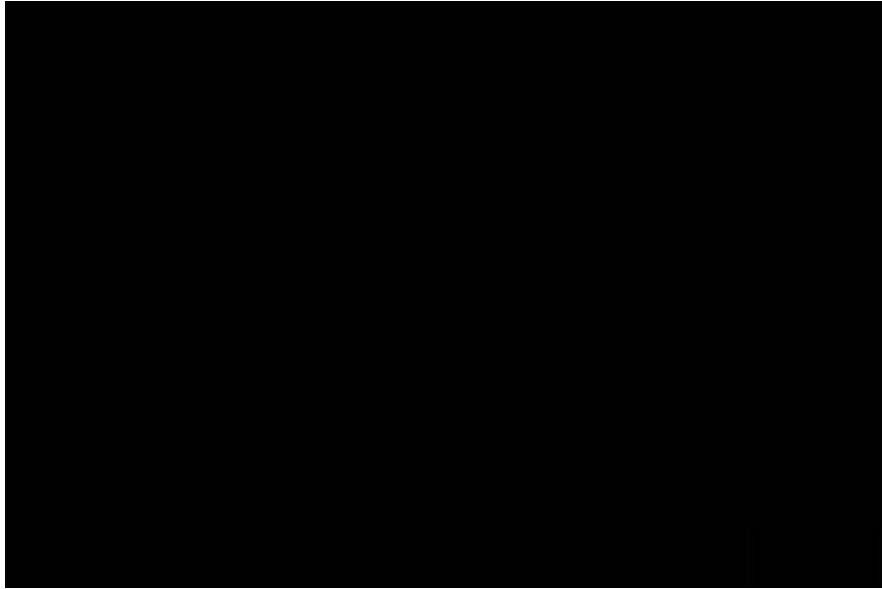
Ansøger modellerer tiden i de forskellige stadier ved at anvende ekstrapolerede Kaplan-Meier (KM)-data for MFS og OS. Ansøger anvender en Gompertz-funktion til at ekstrapolere MFS og OS for både darolutamid og ADT, da ansøger vurderer at Gompertz-funktionen er mest klinisk plausibel. Se Figur 2 og Figur 3 for de ekstrapolerede funktioner for MFS for hhv. darolutamid og ADT og Figur 4 og Figur 5 for de ekstrapolerede funktioner for OS for hhv. darolutamid og ADT.



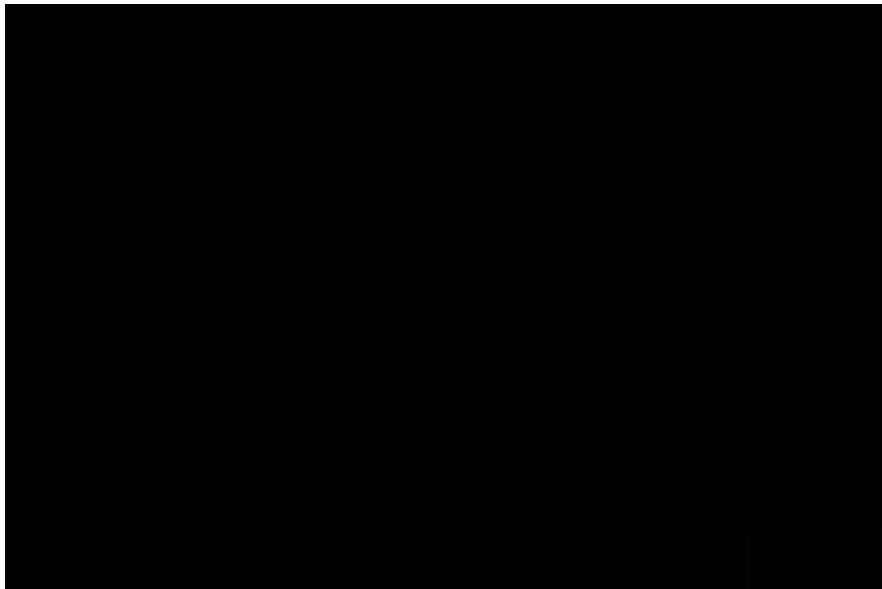
Figur 2. Ekstrapolerede funktioner for MFS for darolutamid.



Figur 3. Ekstrapolerede funktioner for MFS for ADT.

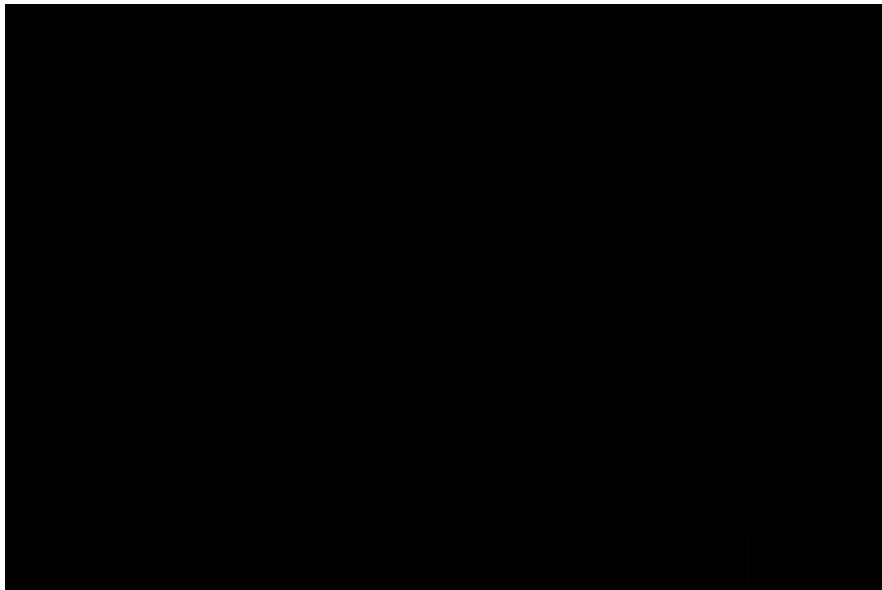


Figur 4. Ekstrapolerede funktioner for OS justeret for *cross-over* for darolutamid + ADT.



Figur 5. Ekstrapolerede funktioner for OS justeret for *cross-over* for ADT.

Ansøger baserer behandlingstidslængden for darolutamid på ToT-data fra ARAMIS-studiet, og ansøger anvender også her en Gompertz-funktion til at ekstrapolere ToT-kurven, da Gompertz-funktionen vurderes mest klinisk plausibel og at have bedst statistisk fit på data, se Figur 6.



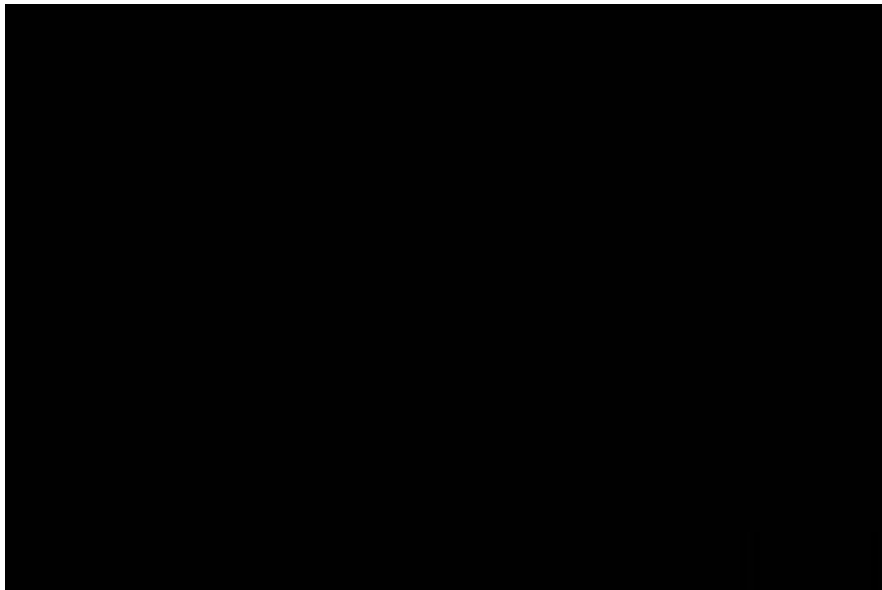
Figur 6. Ekstrapolerede funktioner for ToT for darolutamid

Tabel 2 viser henholdsvis den gennemsnitlige tid til metastatisk progression i nmCRPC-stadiet, den gennemsnitlige overlevelse i mCRPC-stadiet samt den gennemsnitlige behandlingsvarighed for darolutamid og ADT i nmCRPC. Estimaterne er baseret på ekstrapolerede data justeret for *cross-over* fra ARAMIS-studiet.

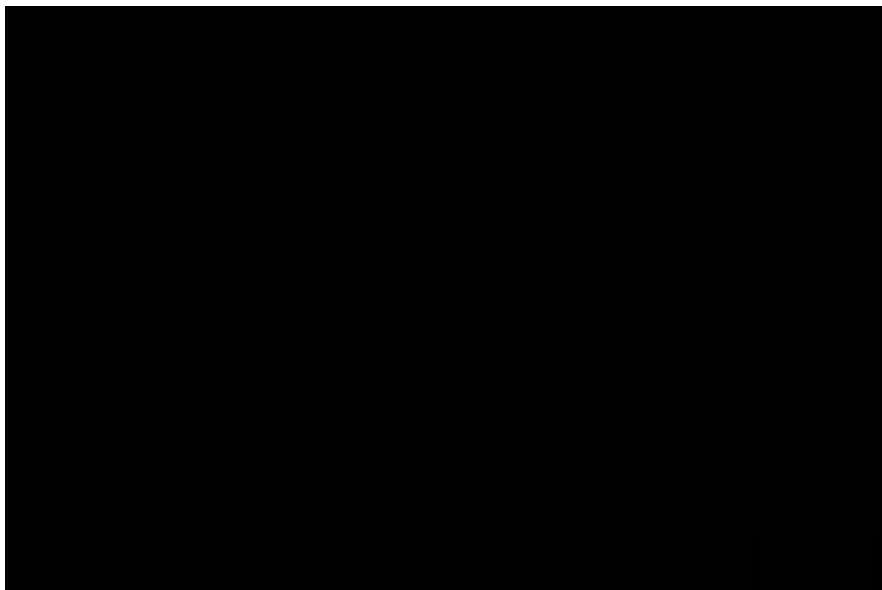
Tabel 2: Tid i behandling samt tid til metastatisk progression og gennemsnitlige overlevelse.

	Darolutamid	ADT
Gennemsnitlig tid til metastatisk progression (år)	■	■
Gennemsnitlig overlevelse (år)	■	■
Gennemsnitlig behandlingsvarighed, ToT (år)	■	■

Ansøger har udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor OS-data for ITT-populationen anvendes. For ITT-populationen modellerer ansøger tiden i de forskellige stadier ved at anvende ekstrapolerede KM-data for OS for både darolutamid og ADT. Ansøger anvender en Weibull-funktion til at ekstrapolere OS for både darolutamid og ADT, da Weibull-funktionen vurderes at have bedst statistisk fit på data. Se Figur 7 og Figur 8 for de ekstrapolerede funktioner for OS for hhv. darolutamid og ADT for ITT-populationen.



Figur 7: Ekstrapolerede funktioner for OS for darolutamid.



Figur 8: Ekstrapolerede funktioner for OS for ADT.

Sekretariatets vurdering

Vurderingsrapporten tager udgangspunkt i data for ITT-populationen. Derfor vælger sekretariatet også at anvende data for ITT-populationen i sekretariatets hovedanalyse til at modellere overlevelsen. Sekretariatet vælger derudover at udarbejde en følsomhedsanalyse, hvor data justeret for *cross-over* ekstrapoleret med en Gompertz-funktion anvendes til at beskrive patienternes forventede overlevelse. Fagudvalget vurderer ikke, at Weibull-funktionen anvendt til at ekstrapolere OS for både darolutamid og ADT, er den mest klinisk plausible (trods bedste fit), idet funktionen synes for optimistisk og dermed overestimere den samlede overlevelse. Fagudvalget



vurderer, at den parametriske funktion Gompertz bedre afspejler patienternes forventede overlevelse.

Fagudvalget vurderer, at de parametriske funktioner anvendt til at ekstrapolere data for MFS og ToT er acceptable. Fagudvalget undrer sig dog over, at den gennemsnitlige behandlingstid med darolutamid ikke er længere med tanke på lægemidlets milde bivirkningsprofil. Fagudvalget finder, at det er relevant at udarbejde en følsomhedsanalyse, hvor den gennemsnitlige behandlingstid øges til 3 år. Dog er estimatet på 3 år meget usikkert, idet estimatet beror på forventninger. Sekretariatet udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor data for ToT for darolutamid ekstrapoleres ved at anvende [REDACTED], idet den giver en behandlingstid på 3 år.

Tabel 3 viser henholdsvis den gennemsnitlige tid til metastatisk progression, den gennemsnitlige overlevelse samt den gennemsnitlige behandlingstid af darolutamid og ADT i nmCRPC anvendt i sekretariatets hovedanalyse.

Tabel 3: Tid i behandling samt tid til metastatisk progression og gennemsnitlig overlevelse anvendt i sekretariatets hovedanalyse.

	Darolutamid	ADT
Gennemsnitlig tid til metastatisk progression (år)	[REDACTED]	[REDACTED]
Gennemsnitlig overlevelse (år)	[REDACTED]	[REDACTED]
Gennemsnitlig behandlingstid, ToT (år)	[REDACTED]	[REDACTED]

4.1.2 Analyseperspektiv

Ansøgers omkostningsanalyse har et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 10 år, hvilket ansøger begrunder er en livstidshorisont. Ansøger argumenterer for, at tidshorisonten er lang nok til at opfange events, som patienterne måtte opleve i deres resterende leveår. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

Sekretariatets vurdering

Finansministeriet har opdateret den gældende samfundsøkonomiske diskonteringsrente fra Finansministeriet, således at omkostninger, der ligger efter det første år, skal diskonteret med en rate på 3,5 %. Sekretariatet vælger derfor at ændre diskonteringsrenten til 3,5 %.

Sekretariatet accepterer ansøgers valg vedr. analyseperspektiv, men ændrer diskonteringsrenten til 3,5 % i egen hovedanalyse.



4.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af darolutamid i kombination med ADT sammenlignet med ADT. De inkluderede omkostninger i ansøgers analyse er lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger, patient- og transportomkostninger og terminale omkostninger. Ansøger har derudover inkluderet omkostninger til efterfølgende behandling. Ansøgers estimering af lægemiddelomkostninger bygger på AIP, hvilket sekretariatet udskifter med SAIP.

4.2.1 Lægemiddelomkostninger

De anvendte doser er hentet i de respektive produktresuméer (SmPC'er). Den anbefalede dosis af darolutamid er 600 mg to gange dagligt. Ansøger antager, at ADT udgøres af ét ADT-regime bestående af leuprorelin, som gives 11,25 mg subkutan hver 3. måned.

Alle anvendte lægemiddelpriser er i SAIP, se Tabel 4.

Tabel 4: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (januar 2021).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Darolutamid	300 mg	112 stk.	████████	Amgros
Leuprorelin	11,25 mg	1 stk.	████████	Amgros

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at leuprorelin og triptorelin anvendes i dansk klinisk praksis, og hvert lægemiddel udgør 50 % af ADT-behandling. Sekretariatet inkluderer derfor triptorelin samt ændrer andelen af leuprorelin og triptorelin til 50 % hver i sekretariatets hovedanalyse, se Tabel 5.

Tabel 5: Anvendte lægemiddelpriser i sekretariatets hovedanalyse, SAIP (januar 2021).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Darolutamid	300 mg	112 stk.	████████	Amgros
Leuprorelin	22,5 mg	1 stk.	████████	Amgros
Triptorelin	22,5 mg	1 stk.	████████	Amgros

Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger men ændrer antagelserne vedr. ADT-behandlingen, således at ADT-behandling udgøres af 50 % leuprorelin og 50 % triptorelin.

4.2.2 Hospitalsomkostninger

Til beregning af hospitalsomkostninger har ansøger inkluderet omkostninger forbundet med administration af leuprorelin, der administreres subkutan. Da darolutamid



administreres oralt, har ansøger ikke inkluderet administrationsomkostninger for dette lægemiddel. Ansøger antager, at hver administration af leuprorelin håndteres af en sygeplejerske.

Udover administrationsomkostninger har ansøger også inkluderet terminale omkostninger i form af en engangsomkostning på 88.801 DKK, der tilskrives patienter, som dør. Ansøger baserer sit estimat for terminale omkostninger på 2020 DRG-taksten 26MP45 (Specialiseret Palliativ indsats, stor).

Endelig har ansøger inkluderet omkostninger i forbindelse med monitorering. Baseret på erfaring fra svenske kliniske eksperter antager ansøger, at ressourceforbruget er ens, uagtet hvilken behandling patienten modtager. Ansøger anvender 2020 DRG-takster og priser fra Rigshospitalets Labportal og Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger som enhedsomkostninger for de forskellige besøg og test. Ansøgers estimerede frekvenser samt enhedsomkostninger for ressourceforbruget forbundet med administration og monitorering i helbredsstadierne nmCRPC og mCRPC fremgår af Tabel 6.

Tabel 6. Ansøgers estimater for ressourceforbruget forbundet med monitorering.

	nmCRPC	mCRPC	Enheds- omkostning	Reference
	Frekvens pr. år	Frekvens pr. år		
Ambulant besøg - konsultation	2	4	1.932	2020 DRG-takst 11MA98
Ambulant besøg - sygeplejerske	4	12	554	Medicinrådet, Værdisætning af enhedsomkostninger
CT-scanning	0,1	0,4	1.862	2020 DRG-takst 30PR07
Knoglescanning	0,1	0,4	747	2020 DRG-takst 30PR17
Blodprøve	4	12	-	Inkluderet i ambulant besøg - sygeplejerske
Leverfunktionstest	4	12	60	Rigshospitalets Labportal
Nyrefunktionstest	4	12	89	Rigshospitalets Labportal
PSA-optælling	44	12	91	Rigshospitalets Labportal
Radiografi/MRI-scanning	0,1	0,4	2.348	2020 DRG-takst 30PR03



	nmCRPC Frekvens pr. år	mCRPC Frekvens pr. år	Enheds- omkostning	Reference
EKG	0,1	0	600	Aleris-Hamlet
Ultralyd	0,1	0,4	1.851	2020 DRG-takst 30PR17

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget er enige i ansøgers estimer for ressourceforbrug for patienter i nmCRPC men vurderer fagudvalget, at det er meget usikkert, hvor ofte patienternes monitoreres i mCRPC, da det afhænger af efterfølgende behandling. Fagudvalget ønsker derfor at ekskludere monitoreringsomkostninger til mCRPC grundet de store usikkerheder forbundet med ansøgers estimat. Denne ændring har mindre betydning for analysens resultat. Derudover får de fleste patienter i dansk klinisk praksis almindeligvis en depotinjektion med ADT hver 6. måned i stedet for hver 3. måned, som antaget af ansøger. Derfor reducerer sekretariatet antallet af besøg i forbindelse med administration med ADT til hver 6. måned.

Sekretariatet vælger at opdatere 2020 DRG-taksterne til 2021 DRG-takster. Sekretariatet kan ikke genfinde ansøgers enhedsomkostninger for lever- og nyrefunktionstest, hvorfor sekretariatet vælger at erstatte disse estimer. Ansøger har yderligere valgt at inkludere en enhedsomkostning på en EKG-måling fra privathospitalet Aleris-Hamlet, hvilket sekretariatet ikke accepterer. Sekretariatet vælger derfor at udskifte enhedsomkostningen for en EKG-måling til 1.906 DKK, hvilket er 2021 DRG-taksten 11MA98 (MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år). Se de anvendte enhedsomkostninger i Tabel 7.

Ansøger har valgt at anvende en enhedsomkostning for et ambulante besøg med en sygeplejerske ved at bruge en timeomkostning for en sygeplejerske fra Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Dette betyder, at der er risiko for, at afledte omkostninger i forbindelse med det ambulante besøg ikke er inkluderet. Sekretariatet vælger derfor at udskifte enhedsomkostningen for et ambulante besøg med en sygeplejerske til 1.906 DKK, hvilket er 2021 DRG-taksten 11MA98 (MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) i en følsomhedsanalyse.

Tabel 7: Sekretariatets estimer for ressourceforbruget forbundet med monitorering.

	nmCRPC Frekvens pr. år	mCRPC Frekvens pr. år	Enheds- omkostning [DKK]	Reference
Ambulant besøg - konsultation	2	-	1.906	2021 DRG-takst 11MA98
Ambulant besøg - sygeplejerske	2	-	554	Medicinrådet, Værdisætning af enhedsomkostninger



	nmCRPC Frekvens pr. år	mCRPC Frekvens pr. år	Enheds- omkostning [DKK]	Reference
CT-scanning	0,1	-	1.835	2021 DRG-takst 30PR07
Knoglescanning	0,1	-	744	2021 DRG-takst 30PR17
Blodprøve	4	-	-	Inkluderet i ambulant besøg - sygeplejerske
Leverfunktionstest	4	-	146	Rigshospitalets Labportal
Nyrefunktionstest	4	-	28	Rigshospitalets Labportal
PSA-optælling	4	-	91	Rigshospitalets Labportal
Radiografi/MRI- scanning	0,1	-	2.319	2021 DRG-takst 30PR03
EKG	0,1	-	1.906	2021 DRG-takst 11MA98
Ultralyd	0,1	-	1.820	2021 DRG-takst 30PR17

Sekretariatet ekskluderer omkostninger til monitorering i mCRPC samt opdaterer flere enhedsomkostninger i egen hovedanalyse. Derudover sættes administrationsfrekvensen for ADT op til hver 6. måned.

4.2.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med håndtering af bivirkninger og symptomatiske skeletrelaterede hændelser ved behandling med darolutamid og ADT. Ansøger inkluderer frekvenser for bivirkninger af grad 3-4. Bivirkningsfrekvenserne er taget fra ARAMIS-studiet, se Tabel 8.



Table 8. Reported frequencies for side effects and symptomatic skeletal related events during treatment with darolutamid or ADT.

Bivirkninger	Darolutamid	ADT	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Anæmi	0,8 %	0,4 %	55.654	2020 DRG-takst Gennemsnit: 16MA05 + 16MP06
Artralgi	0,3 %	0,4 %	1.932	2020 DRG-takst 11MA98
Rygsmærter	0,4 %	0,2 %	1.932	2020 DRG-takst 11MA98
Diarré	-	0,2 %	1.932	2020 DRG-takst 11MA98
Træthed	0,4 %	0,9 %	1.932	2020 DRG-takst 11MA98
Hypertension	3,1 %	2,2 %	1.932	2020 DRG-takst 11MA98
Kvalme	0,2 %	-	1.932	2020 DRG-takst 11MA98
Smerte i en ekstremitet	-	0,2 %	1.932	2020 DRG-takst 11MA98
Urinretention	1,6 %	2,0 %	1.932	2020 DRG-takst 11MA98
Urinvejsinfektion	0,6 %	0,5 %	1.932	2020 DRG-takst 11MA98
Symptomatiske skeletrelaterede hændelse				
Rygmarvskompression	0,2 %	0,2 %	44.532	2020 DRG-takst 08MP06
Patologisk knoglefraktur	-	0,2 %	98.060	2020 DRG-takst Kombineret: 27MP02 + 08MP62 + 27MP24



Til estimering af enhedsomkostningerne i forbindelse med bivirkninger og symptomatiske skeletrelaterede hændelse har ansøger baseret estimerne på 2020 DRG-takster. For bivirkningen anæmi har ansøger anvendt et gennemsnit af taksterne 16MA05 (Hæmolystiske anæmier og anæmier forårsaget af enzymatiske forstyrrelser m.m.) og 16MP06 (Mangelanæmier) på hhv. 41.275 DKK og 70.032 DKK svarende til 55.654 DKK. For de resterende bivirkninger har ansøger anvendt taksten 11MA98 (MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) på 1.932 DKK.

Ansøger har anvendt taksten 08MP06 (Dekompression) på 45.532 DKK for det symptomatiske skeletale event rygmarvskompression. For patologisk knoglefraktur har ansøger anvendt en kombination af taksterne 27MP02 (Strålebehandling, kompleks, 3-4 fraktioner), 08MP62 (Øvrige kirurgiske procedurer, ryg/hals) og 27MP24 (Kemoterapi, basis) på i alt 98.060 DKK.

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet vælger at opdatere 2020 DRG-taksterne til 2021 DRG-takster. Se de anvendte enhedsomkostninger i Tabel 9.

Tabel 9: Sekretariatets anvendte frekvenser for bivirkninger og symptomatiske skeletrelaterede hændelser ved behandling med darolutamid eller ADT.

Bivirkninger	Darolutamid	ADT	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Anæmi	0,8 %	0,4 %	55.059	2021 DRG-takst Gennemsnit: 16MA05 + 16MP06
Artralgi	0,3 %	0,4 %	1.906	2021 DRG-takst 11MA98
Rygsmarter	0,4 %	0,2 %	1.906	2021 DRG-takst 11MA98
Diarré	-	0,2 %	1.906	2021 DRG-takst 11MA98
Træthed	0,4 %	0,9 %	1.906	2021 DRG-takst 11MA98
Hypertension	3,1 %	2,2 %	1.906	2021 DRG-takst 11MA98
Kvalme	0,2 %	-	1.906	2021 DRG-takst 11MA98
Smerte i en ekstremitet	-	0,2 %	1.906	2021 DRG-takst 11MA98
Urinretention	1,6 %	2,0 %	1.906	2021 DRG-takst 11MA98



Bivirkninger	Darolutamid	ADT	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Urinvejsinfektion	0,6 %	0,5 %	1.906	2021 DRG-takst 11MA98
Symptomatiske skeletrelaterede hændelse				
Rygmarvskompression	0,2 %	0,2 %	44.550	2021 DRG-takst 08MP06
Patologisk knoglefraktur	-	0,2 %	97.123	2021 DRG-takst Kombineret: 27MP02 + 08MP62 + 27MP24

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. bivirkningsomkostninger men opdaterer DRG-taksterne i egen hovedanalyse.

4.2.4 Efterfølgende behandling

Ansøger inkluderer omkostninger til efterfølgende behandling, når patienterne er progredieret og er i mCRPC-stadiet. Ansøger baserer sine antagelser om efterfølgende behandling på udtalelser fra to svenske kliniske eksperter.

Ansøger antager, at patienter, som progredierer fra nmCRPC til mCRPC, vil modtage samme ADT-behandling (leuprorelin) som i nmCRPC-stadiet i kombination med én af nedenstående:

- Abirateron: 1.000 mg oralt i kombination med 10 mg prednisolon dagligt
- Enzalutamid: 160 mg oralt dagligt
- Docetaxel: 75 mg/m² kropsoverflade intravenøst i kombination med 10 mg prednisolon og 24 mg dexamethason oralt hver 3. uge i 6 cyklusser
- Cabazitaxel: 25 mg/m² kropsoverflade intravenøst i kombination med 10 mg prednisolon hver 3. uge i 6 cyklusser
- Radium-223: 55 kBq/kg intravenøst hver 4. uge i 6. cyklusser

For lægemidler doseret efter legemsoverfladearealet (BSA) antager ansøger en gennemsnitlig BSA på 1,86 m², mens en gennemsnitlig vægt på 83,36 kg fra ARAMIS-studiet anvendes for lægemidler, som doseres efter vægt.

Alle anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling er i SAIP, se Tabel 10.



Tabel 10: Anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling, SAIP (januar 2021).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Abirateron	500 mg	56 stk.	████████	Amgros
Prednisolon	5 mg	300 stk.	████	Amgros
Prednison	5 mg	100 stk.	████	Amgros
Enzalutamid	40 mg	112 stk.	████████	Amgros
Docetaxel	160 mg/8 ml	8 ml	████	Amgros
Dexamethason	4 mg	20 stk.	████	Amgros
Cabazitaxel	60 mg/1,5 ml	1,5 ml	████████	Amgros
Filgrastim	30 ME/0,5 ml	2,5 ml	████	Amgros
Radium-223	1.000 mg	6 ml	████	Bayer

Ansøger antager, at efterfølgende behandling består af tre behandlingslinjer, og at fordelingen er afhængig af, hvilken behandling patienterne modtog i nmCRPC. Fordelingen kan ses i Tabel 11. Ansøger antager desuden, at alle patienter, der progredierer til mCRPC, får 1. linjebehandling, mens 75 % af patienterne vil modtage 2. linjebehandling, og 50 % af patienterne vil modtage 3. linjebehandling i mCRPC.

Tabel 11: Ansøgers estimat af fordelingen af efterfølgende behandling.

Behandling i nmCRPC	Darolutamid			ADT		
	1. linje	2. linje	3. linje	1. linje	2. linje	3. linje
Behandlingslinje i mCRPC	1. linje	2. linje	3. linje	1. linje	2. linje	3. linje
Docetaxel	90 %	0 %	20 %	50 %	40 %	20 %
Abirateron	10 %	75 %	0 %	25 %	25 %	0 %
Cabazitaxel	0 %	12,5 %	20 %	0 %	0 %	20 %
Radium-223	0 %	12,5 %	10 %	0 %	10 %	10 %
Prednisolon/prednison	0 %	0 %	50 %	0 %	0 %	50 %
Enzalutamid	0 %	0 %	0 %	25 %	25 %	0 %

Ansøger antager, at den gennemsnitlige behandlingstid for behandling med abirateron og enzalutamid er hhv. 10,6 måneder og 13,3 måneder, hvilket er et gennemsnit for behandlingstiden før og efter kemoterapi baseret på kliniske fase III-studier [4–6]. Behandlingstidene på 10,6 måneder og 13,3 måneder anvender ansøger for alle behandlingslinjer med abirateron og enzalutamid i efterfølgende



behandling. For radium-223 antager ansøger en gennemsnitlig behandlingstid på 6 cyklusser (med en cykluslængde på 4 uger) samt en gennemsnitlig behandlingstid på 6 cyklusser (med en cykluslængde på 3 uger) for docetaxel og cabazitaxel for alle behandlingslinjer i efterfølgende behandling. Ansøger antager, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed med ADT i mCRPC-stadiet er 106 uger svarende til den vægtede gennemsnitlige varighed af, hvor længe en patient er i mCRPC-stadiet på darolutamid og ADT.

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af de lægemidler, der gives intravenøst, hvilket er gældende for docetaxel, cabazitaxel og radium-223. Til at estimere ressourceforbruget forbundet med administration anvender ansøger 2020 DRG-taksten 11MA98 (MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) på 1.932 DKK.

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget er ikke enige med ansøger i andelen af patienter, der modtager både 1. linje-, 2. linje- og 3. linjebehandling, idet en stor del af patienterne vil stoppe i behandling undervejs. Fagudvalget estimerer, at 80 % vil modtage 1. linjebehandling, 50 % vil modtage 2. linjebehandling, og 33 % vil modtage 3. linjebehandling. Fagudvalget er heller ikke enige i ansøgers fordeling af behandlinger i de tre efterfølgende behandlingslinjer. Fagudvalgets estimering af fordelingen af efterfølgende behandling kan ses i Tabel 12.

Tabel 12: Fagudvalgets estimat af fordeling af efterfølgende behandling.

Behandling i mCRPC	Darolutamid			ADT		
	1. linje	2. linje	3. linje	1. linje	2. linje	3. linje
Behandlingslinje i mCRPC	1. linje	2. linje	3. linje	1. linje	2. linje	3. linje
Abirateron	0 %	0 %	10 %	0 %	0 %	5 %
Enzalutamid	0 %	0 %	0 %	80 %	0 %	0 %
Docetaxel	100 %	0 %	0 %	20 %	100 %	0 %
Cabazitaxel	0 %	95 %	0 %	0 %	0 %	90 %
Radium-223	0 %	5 %	90 %	0 %	0 %	5 %

Ansøger antager, at behandlingsvarigheden for abirateron og enzalutamid vil være den samme, uanset hvilken behandlingslinje lægemidlerne gives i. Fagudvalget vurderer dog, at der vil være forskel afhængigt af behandlingslinjen. Derudover vurderer fagudvalget, at patienter i ADT-behandling vil have længere behandling i efterfølgende behandlingslinjer. Fagudvalgets estimater for behandlingstid for efterfølgende behandlingslinjer bygger på medianer, idet de ikke har et bud på gennemsnit, se Tabel 13.



Tabel 13: Fagudvalgets estimat af behandlingstid for efterfølgende behandlingslinjer.

Behandlingslinje	Behandlingslængder for darolutamid	Behandlingslængder for ADT
1. linjebehandling	10 måneder	15 måneder
2. linjebehandling	8 måneder	10 måneder
3. linjebehandling	4 måneder	8 måneder

Sekretariatet bemærker, at SPC'et ikke beskriver en maksimal behandlingsvarighed på cabazitaxel på 10 cyklusser, som ansøger har antaget. I dansk klinisk praksis kan cabazitaxel gives i mere end 10 cyklusser, dog vurderer fagudvalget, at medianen er 7 cyklusser. Fagudvalget vurderer derudover, at filgrastim gives som profylaktisk behandling til 50 % af de patienter, som behandles med cabazitaxel, for at minimere risikoen for hæmatologisk toksicitet. For docetaxel anslår fagudvalget, at den mediane behandlingsvarighed for patienter, der behandles med docetaxel, er 8 cyklusser, mens den mediane behandlingsvarighed for patienter, der behandles med radium-223, anslås at være 3,5 cyklusser. Disse ovennævnte ændringer inkluderer sekretariatet i egen hovedanalyse. Samlet har disse ændringer en vis betydning for analysens resultat. Sekretariatet opdaterer derudover også 2020 DRG-taksterne til 2021 DRG-takster.

Sekretariatet vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med efterfølgende behandling, idet anvendte behandlingstid bygger på medianer i stedet for gennemsnit. Sekretariatet vælger derfor at udarbejde en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandling ekskluderes.

Sekretariatet ændrer andelen af patienter, der fortsætter i efterfølgende behandling, fordelingen af efterfølgende behandling og behandlingstidene af efterfølgende behandlingslinjer, således at disse bygger på fagudvalgets estimater. Derudover opdaterer sekretariatet DRG-taksterne for et ambulant besøg. Sekretariatet vælger at udarbejde en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandling ekskluderes.

4.2.5 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger relateret til transport og patienttid i forbindelse med administration og monitorering på hospitalet. Ansøger antager, at administration af subkutane injektioner tager 1 time og intravenøs infusion varer 3 timer.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og en transportomkostning på 100 DKK, jf. Medicinrådets Værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøgers estimerede patienttid og transport kan ses i Tabel 14.



Tabel 14: Ansøgers estimat af effektiv patienttid og transport pr. år.

Lægemiddel	Patienttid (timer)	Transport (antal gange)
Monitorering		
nmCRPC	2	2
mCRPC	12	12
Administration		
ADT	4	4
Docetaxel	18	6
Cabazitaxel	18	6
Radium-223	18	6

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at subkutan injektion med ADT varer 30 min., mens intravenøs infusion varer 1,5 time. Fagudvalgets estimerede patienttid og transport kan ses i Tabel 15. Fagudvalgets estimater vedr. patienttid og transport for docetaxel, cabazitaxel og radium-223 varierer også fra ansøgers, idet fagudvalget antager en anden behandlingsvarighed for disse lægemidler. Desuden ekskluderes monitorering i mCRPC, hvorfor patienttid og transport også her varierer fra ansøgers analyse.

Tabel 15: Fagudvalgets estimat af effektiv patienttid og transport pr. år.

Lægemiddel	Patienttid (timer)	Transport (antal gange)
Monitering		
nmCRPC	2	2
mCRPC	-	-
Administration		
ADT	1	2
Docetaxel	12	8
Cabazitaxel	10,5	7
Radium-223	5,25	3,5

Sekretariatet ændrer varigheden af subkutan injektion til 30 min. og intravenøs infusion til 1,5 time i egen hovedanalyse.



4.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen. Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

- Tidshorisont 5 år og 15 år
- Diskontering af omkostninger 0 % og 5 %
- *Baseline* metastaseantagelser baseres på MFS-BME
- Spild ekskluderes
- Ekstrapolering af MFS med hhv. log-normal funktion og Weibull-funktion
- Ekstrapolering af ToT med hhv. generaliseret gamma-funktion og Weibull-funktion
- Ekstrapolering af OS med hhv. Weibull-funktion og log-logistisk funktion
- *Half-cycle correction* anvendes ikke
- Ekstrapolering af både MFS og OS med Weibull-funktion
- Anvendelse af OS-kurve for ITT-populationen

Sekretariatets vurdering

Sekretariatet vurderer, at ansøgers følsomhedsanalyser er relevante. Sekretariatet præsenterer resultatet af ansøgers følsomhedsanalyser, som undersøger behandlingsvarigheden for darolutamid, da disse har betydning for analysens resultat. Som tidligere beskrevet ønsker fagudvalget en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsvarigheden for darolutamid øges til 3 år. Sekretariatet vælger derudover også at præsentere ansøgers følsomhedsanalyser, hvor ToT ekstrapoleres med de parametriske funktioner generaliseret gamma og Weibull, hvilket giver en behandlingsvarighed på hhv. ■■■ år og ■■■ år. Sekretariatet vælger derudover at præsentere følsomhedsanalysen, hvor antagelser for *baseline* metastaser bliver talt som events ved dag 0 (MFS-BME) samt en følsomhedsanalyse, hvor data for OS er justeret for cross-over. I tillæg til ansøgers følsomhedsanalyser udarbejder sekretariatet en følsomhedsanalyse, hvor enhedsomkostningerne for et ambulant besøg med en sygeplejerske øges til 1.906 DKK og en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandling ekskluderes.

Sekretariatet vælger at præsentere et udvalg af ansøgers følsomhedsanalyser og yderligere en følsomhedsanalyse udarbejdet af sekretariatet.

4.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 16 opsummeres basisantagelserne for ansøgers hovedanalyse sammenlignet med de ændringer, som sekretariatet har lavet i egen hovedanalyse.



Tabel 16: Basisantagelser for ansøgers og sekretariatets hovedanalyse.

Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet
Tidshorisont	10 år	10 år
Diskonteringsrate	4 %	3,5 %
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostninger Efterfølgende behandling Patientomkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostninger Efterfølgende behandling Patientomkostninger
Behandlingslinje	1. linjebehandling	1. linjebehandling
Anvendt OS-data:	Justeret for <i>cross-over</i>	ITT-populationen
Parametriske funktioner for ToT for darolutamid:	Gompertz	Gompertz
Parametriske funktioner for MFS		
Darolutamid:		
ADT:	Gompertz	Gompertz
	Gompertz	Gompertz
Parametriske funktioner for OS		
Darolutamid:		
ADT:	Gompertz	Gompertz
	Gompertz	Gompertz
Behandlingsvarighed i nmCRPC-stadiet		
Darolutamid:	■ år	■ år
ADT:	■ år	■ år
Behandlingslængder af efterfølgende behandling		
Darolutamid:	Ikke estimeret pr. behandlingslinje	1. linje = 10 måneder 2. linje = 8 måneder 3. linje = 4 måneder
ADT:	Ikke estimeret pr. behandlingslinje	1. linje = 15 måneder 2. linje = 10 måneder 3. linje = 8 måneder
Inkludering af spild	Ja	Ja



5. Resultater

5.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

Sekretariatets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, men med følgende justeringer:

- Der anvendes ujusteret data for ITT-populationen i stedet for data justeret for *cross-over*
- Ændring af fordelingen af ADT-behandling: 50 % leuprorelin og 50 % triptorelin
- Ekskludering af monitoreringsomkostninger i mCRPC-stadiet
- Ændring af andel af patienter, der modtager efterfølgende behandling
- Ændring af fordelingen af efterfølgende behandling
- Ændringer af behandlingstid for efterfølgende behandlingslinjer
- Ændring af administrationstid brugt ved subkutan injektion og intravenøs infusion
- Opdatering af diskonteringsrenten
- Opdatering af DRG-takster

Den inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 10 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 690.000 DKK.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 17.

Tabel 17: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med ADT, DKK, diskonterede tal.

	Darolutamid	ADT	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bivirkningsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



tidshorisont startende fra år 1. Ansøgers estimat af antal patienter årligt i budgetkonsekvenserne kan ses i Tabel 19.

Tabel 19: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Darolutamid	■	■	■	■	■
ADT	■	■	■	■	■
Anbefales ikke					
Darolutamid	■	■	■	■	■
ADT	■	■	■	■	■

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at darolutamid vil have et noget højere markedsoptag, hvis lægemidlet anbefales. Fagudvalget anslår, at darolutamid vil have 90 % markedsoptag i år 1 og 100 % i de resterende år, se Tabel 20.

Tabel 20: Fagudvalgets estimat af antal nye patienter pr. år.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Darolutamid	90	100	100	100	100
ADT	10	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Darolutamid	0	0	0	0	0
ADT	100	100	100	100	100

Sekretariatet udfører egen budgetkonsekvensanalyse, hvor markedsoptaget for darolutamid ændres til 90 % i år 1 og 100 % i de resterende år.

6.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

Sekretariatet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Markedsoptaget for darolutamid ændres til 90 % i år 1 og 100 % i de resterende år.



Sekretariatet estimerer, at anvendelse af darolutamid vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Udføres analysen med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 67 mio. DKK i år 5.

Resultatet af budgetkonsekvensanalysen er præsenteret i Tabel 21.

Tabel 21: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7. Diskussion

Behandling med darolutamid er forbundet med inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med ADT. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for darolutamid.

7.1 Usikkerheder

Analysens resultat er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for darolutamid, og derfor har behandlingsvarigheden for darolutamid stor betydning. Fagudvalget vurderer, at den favorable bivirkningsprofil for darolutamid gør, at patienterne potentielt kan være i behandling i længere tid end de [REDACTED] år, der er antaget i sekretariatets hovedanalyse. Hvis behandlingsvarigheden øges til [REDACTED] år og 3 år, da stiger de inkrementelle omkostninger med hhv. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK pr. patient.

Efterfølgende behandling har en vis betydning for analysens resultat. Dette hænger sammen med, at de efterfølgende behandlingslinjer, som patienter tilbydes, når de progredierer på ADT, i gennemsnit er dyrere behandlinger end darolutamid. Samtidig har tiden i mCRPC også en betydning, idet patienter, der behandles med ADT, har ca. 10 måneder ekstra i mCRPC, hvor patienterne modtager behandling. Hvis efterfølgende behandling ekskluderes, stiger de inkrementelle omkostninger med ca. [REDACTED] DKK pr. patient.



8. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark - Cancerregisteret 2017 [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-ograpporter/sygdomme/cancerregisteret>.
2. Fizazi, K. et al (2019). Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*.
3. Fizazi K. et al (2020). Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamid. *New England Journal of Medicine*. 383(11):1040-1049.
4. Scher, H. I. et al (2012) Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 367 (13): 1187-97.
5. Beer, T.M. et al (2014) Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 371 (18): 1755-6.
6. Ryan. et al (2015) Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall study analysis of a randomised, double-blind, placebo-controll.



9. Bilag

9.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 10 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 22.

Tabel 22: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, diskonterede tal.

	Darolutamid	ADT	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bivirkningsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel, estimerer ansøger, at anvendelse af darolutamid i kombination med ADT vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 23.

Tabel 23: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	24-03-2021
Leverandør	Bayer
Lægemiddel	Darolutamid (Nubeqa)
Ansøgt indikation	Darolutamid er indiceret til behandling af voksne mænd med ikke-metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC), som har høj risiko for at udvikle metastatisk sygdom.

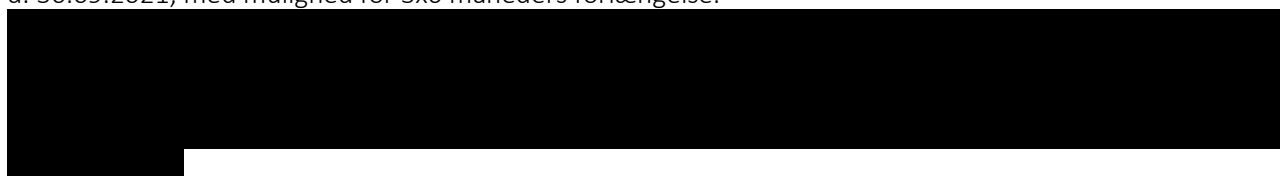
Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende betinget pris på darolutamid:

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	Forhandlet SAIP (DKK)	Rabatprocent ift. AIP
Darolutamid *	300 mg	112 stk.	28.128,66		

*Dosis 600 mg x 2

Der er indgået en aftale mellem Amgros og leverandøren, med kontraktstart d. 25.03.2021, som løber indtil d. 30.09.2021, med mulighed for 3x6 måneders forlængelse.



Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi har opnået den bedst mulige pris. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

- Leverandøren lægger vægt på at lægemidlet har fået en **moderat** klinisk merværdi.

[Redacted text]

Konklusion

Det er Amgros vurdering, at vi på har opnået den bedst mulige pris.

[Redacted text]

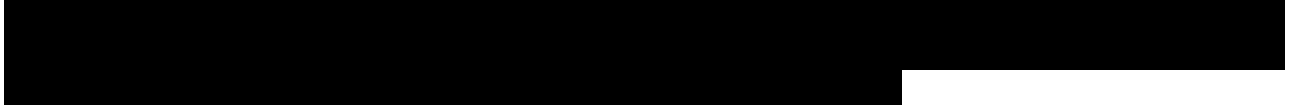
Relation til markedet

I nedenstående tabel ses den årlige lægemiddelpris for de tre lægemidler, der er godkendt i EMA til patienter med ikke-metastatisk kastrationsresistent prostatacancer.

Lægemiddel	Beslutning	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	Pakninger 1 år	SAIP (DKK)	1 års behandling (DKK)
Apalutamid	Anbefales 27/1	240 mg	112 stk.	13,04	[Redacted]	[Redacted]
Enzalutamid	Genansøgt primo 2021	160 mg	112 stk.	13,04	[Redacted]	[Redacted]
Darolutamid	Beslutning rådsmøde Marts 2021	1200 mg	112 stk.	13,04	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Status fra andre lande



Bayers comments on MR evaluation of NUBEQA in combination with ADT vs ADT alone in patients with high risk nmCRPC

We want to thank the Medicine Council (MR) for a detailed assessment of both the added medical value and the cost analysis for NUBEQA+ADT vs ADT alone. We have no objections to the conclusion. We are overall pleased that NUBEQAs outcome in relation to QoL and safety parameters are recognised. On page 21 it is mentioned that NUBEQA and Erleada are comparable on effect and safety. In relation to that we would however like to highlight the following:

We agree that the efficacy parameters between NUBEQA and other ARIs are comparable, which is also shown in a Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) where no significant difference was found in Metastasis-free survival (MFS) (Jiang et al 2020). The Overall Survival (OS) results were not finalized at that point in time but the risk reduction in each trial are similar (HR for NUBEQA, Erleada and Xtandi were 0.69 (CI: 0.51-0.89), 0.78 (CI: 0.64–0.96) and 0.73(CI: 0.61-0.89) respectively) (Fizazi et al 2020, Smith et al 2020, Sternberg et al 2020).

NUBEQA+ADT is however the only ARI that has an adverse event (AE) profile comparable to ADT alone. In the absence of head to head comparisons, a MAIC was conducted taking differences in baseline and inclusion criteria into account. It is shown that NUBEQA has numeric advantages over Erleada (and Xtandi) on AEs leading to both treatment discontinuation and death. NUBEQA had a statistically significant lower risk of falls, fracture, and rash compared to Erleada, and a lower risk of falls, dizziness, mental impairment, fatigue (all grades) and severe fatigue compared to Xtandi (Jiang et al 2020). This is reflecting NUBEQAs flexible and polar molecular structure resulting in a negligible blood-brain barrier penetration that may reduce central nervous system (CNS) side effects. Another true advantage with NUBEQA in relation to the other ARIs that needs to be highlighted is its weak potential as an inducer of the CYP proteins, in particular CYP3A4 and CYP2C9. Strong inducers of CYP proteins result in lower levels and lack of effect of substances metabolised via these proteins which is a problem in the ageing population with several concomitant medications. This advantage of NUBEQA is also attributed to its molecular structure.

Regarding the cost analysis, we have no objections to the base case conducted by the Secretariat. Nevertheless, it should be outlined that the exclusion of monitoring costs in mCRPC is a conservative assumption. NUBEQA prolongs both time in MFS and OS. Thus, this is an adjustment that is not taking the whole benefit of ARIs, in this case NUBEQA, into account even though the impact on the results are minimal. Thereby also monitoring costs in the nmCRPC state should be excluded to maintain a fair comparison.

Note that the evaluation was run during 2020, thus we used a discount rate of 4% as outlined in the MR handbook¹. We see however that the ministry of finance implemented changed the discount rate from Jan 2021 onwards.

¹

https://medicinraadet.dk/media/pqkfj2oj/metodevejledning_for_omkostningsanalyser_af_nye_l%C3%A6gemidler_og_indikationer_i_hospitals_sektoren-vers-_1-8_februar_adlegacy.pdf

References

Fizazi, K. (2020) Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide, *Engl J Med.* 383(11):1040-1049

Jiang, S. et al (2020) Safety outcomes of darolutamide vs. apalutamide and enzalutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): Matching-adjusted indirect comparisons. Presented at ASCO 2020, May 29–31, Chicago, IL

Jiang, S. et al (2020) Darolutamide versus apalutamide and enzalutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): Matching-adjusted indirect comparisons. Presented at Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) 2020 Annual Meeting, April 21–24, Houston, T

Smith, M. R. et al (2020). Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol.*

Sternberg, C.N. et al (2020) Enzalutamide and survival in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer, *N Engl J Med.* 382:2197-2206

Medicinrådets vurdering vedrørende darolutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	24. februar 2021
Dokumentnummer	108082
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	3
2.	Begreber og forkortelser.....	5
3.	Introduktion	6
3.1	Højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft.....	6
3.2	Darolutamid	7
3.3	Nuværende behandling	7
4.	Metode.....	7
5.	Resultater	8
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
5.1.1	Litteratur	8
5.1.2	Databehandling og analyse.....	10
5.1.3	Evidensens kvalitet	10
5.1.4	Effektestimater og kategorier.....	11
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	21
6.	Andre overvejelser	22
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	22
8.	Referencer	22
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	23
10.	Versionslog	25
11.	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	26
11.1	Cochrane – risiko for bias.....	26
11.2	GRADE	27

©Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. februar 2021



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at darolutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) til højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft giver en moderat merværdi sammenlignet med ADT alene. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres..

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

ADT:	Androgen deprivationsterapi
CI:	Konfidensinterval (<i>confidence interval</i>)
CRPC:	Kastrationsresistent prostatakæft (<i>castration resistant prostate cancer</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FACT-P:	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
nmCRPC	Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft (<i>non-metastatic castration resistant prostate cancer</i>)
PSA:	Prostataspecifikt antigen
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af darolutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Bayer AB. Vi modtog ansøgningen den 9. december 2020.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har darolutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med ADT alene til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft?

3.1 Højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft

Prostatakraft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakraft manifesterer sig især efter 60-års alderen [1]. I 2018 blev der registreret 4.620 nye sygdomstilfælde [1]. Ved udgangen af 2018 var antallet af mænd med prostatakraft i Danmark 42.318 [1]. I perioden 2016-2018 var overlevelsen 99 % efter 1 år og 89 % efter 5 år [2].

Patienter med prostatakraft, der endnu ikke har modtaget kastrationsbehandling (ADT) eller responderer på behandling med ADT, kaldes kastrationssensitive. De fleste kastrationssensitive prostatakrafttilfælde vil over tid udvikle sig til kastrationsresistente. Kastrationsresistent prostatakraft (CRPC) defineres ved serum testosteron i kastrationsniveau (< 0,5 ng/mL eller 1,7 nmol/L) og progression enten biokemisk eller radiologisk [3]. Fagudvalget estimerer, at ca. 1.500 udvikler CRPC årligt [4].

Patienter med CRPC opdeles i to grupper i forhold til tilstedeværelse af metastaser. Ikke-metastaserende CRPC (nmCRPC) defineres som CRPC uden påviste fjernmetastaser. De fleste patienter med nmCRPC er asymptomatiske og har forholdsvis god livskvalitet. Sygdommen betegnes som højrisiko nmCRPC i de tilfælde, hvor fordoblingstiden af prostata specifikt antigen (PSA) er på 10 måneder eller mindre. PSA er en af de mest betydende faktorer for prognose før igangsættelse af behandling samt monitorering af behandlingseffekt. PSA-fordoblingstid på 10 måneder eller mindre er forbundet med en øget risiko for udvikling af metastaser [5]. Fagudvalget vurderer, at 100 patienter årligt vil være kandidater til behandling med darolutamid.

Median metastasefri overlevelse blandt mænd med højrisiko nmCRPC er mellem 16-18 måneder [5]. Fagudvalget estimerer, at medianoverlevelsen for patienter med højrisiko nmCRPC er ca. 3 år. Det anslås, at 5-års-overlevelsen er ca. 20 % [5].



3.2 Darolutamid

Darolutamid er et antiandrogen, som virker ved at hæmme signalering fra androgenreceptorer, hvorved aktiviteten af androgener blokeres. Darolutamid gives i kombination med ADT.

ADT virker ved at reducere androgenproduktionen i testiklerne men påvirker ikke androgenproduktionen i binyrerne eller i tumoren i prostata, hvorfor testosteron stadig kan detekteres i serum. Behandling med darolutamid i kombination med ADT vil resultere i, at effekten af tilstedeværende androgener reduceres [6,7].

Darolutamid er godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til behandling af voksne patienter med højrisiko nmCRPC i kombination med ADT [7].

Den anbefalede dosis af darolutamid er 600 mg (to tabletter á 300 mg) to gange dagligt. Behandlingen fortsættes indtil udvikling af metastaser eller intolerable uønskede hændelser.

3.3 Nuværende behandling

I udgangspunktet tilbydes patienter med højrisiko nmCRPC behandling med livsforlængende sigte. Patienterne behandles med ADT, enten ved bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH)-analoger [3].

Apalutamid i kombination med ADT er den 27. januar 2021 anbefalet af Medicinrådet til patienter med nmCRPC.

4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende darolutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.



5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøgningen baserer sig på to artikler fra det kliniske studie ARAMIS [8,9], der er angivet i protokollen [10]. Desuden er anvendt data fra EMAs European public assessment report (EPAR) og produktresumé for darolutamid [6,7].

Studiekarakteristika

ARAMIS (NCT02200614) er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase 3-studie. Det inkluderer 1509 patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft. Patienterne blev randomiseret 2:1 til behandling med darolutamid (600 mg) (955 patienter) eller placebo (554 patienter) to gange dagligt. Alle patienter modtog fortsat behandling med ADT. Patienterne er stratificeret efter PSA-fordoblingstid (< 6 måneder mod ≥ 6 måneder) og brug af lægemidler rettet mod knoglerne (osteoclaster) (ja mod nej).

Studiets primære endepunkt er metastasefri overlevelse (MFS). Studiets sekundære endepunkter er samlet overlevelse (OS), tid til smerteprogession, tid til første skeletalrelaterede hændelse og tid til igangsættelse af cytotoxisk kemoterapi.

Patientrapporterede endepunkter er livskvalitet målt med spørgeskemaerne Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) og European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D-3L).

Baselinekarateristika

Nedenfor rapporteres de relevante baselinekarakteristika for patienter i darolutamid- og placebogruppen i ARAMIS (tabel 1). Fagudvalget vurderer overordnet set, at studiepopulationen er sammenlignelig med en dansk patientpopulation. Desuden vurderer fagudvalget, at der ikke er betydende forskelle i baselinekarateristika mellem de to behandlingsarme i studiet.

**Table 1. Baseline characteristics for patients in ARAMIS**

	Darolutamid (n = 955)	Placebo (n = 554)
Alder, år		
Median	74	74
Range	48-95	50-92
PSA fordoblingstid		
Median, mdr.	4.4	4.7
≤ 6 mdr., n (%)	667 (69,8)	371 (67,0)
> 6 mdr., n (%)	288 (30,2)	183 (33,0)
Brug af knogle-targeteret lægemiddel, n (%)		
Ja	31 (3,2)	32 (5,8)
Nej	924 (96,8)	522 (94,2)
Antal tidligere hormonbehandling for prostatakræft, n (%)*		
1	177 (18,5)	103 (18,6)
≥ 2	727 (76,1)	420 (75,8)
Ikke relevant	51 (5,3)	31 (5,6)
ECOG performance status, n (%)		
0	650 (68,1)	391 (70,6)
1	305 (31,9)	163 (29,4)

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (performance status); PSA – prostate specific-antigen; PSADT – prostate-specific antigen fordoblingstid. * Hyppige tidligere hormonbehandling for prostatacancer (modtaget af ≥ 10 % af alle patienter) inkluderer leuprolide (52 %), goserelin (32 %), triptorelin (29 %), bicalutamide (66 %), flutamide (13 %) og cyproterone (11 %).



5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Data fra ARAMIS-studiet er tilgængelige fra to data cut-offs:

- I den primære analyse blev anvendt data med cut-off den 3. september 2018 [8]. På det tidspunkt var den mediane opfølgningstid 17,9 måneder. Der blev påvist statistisk signifikans for det primære endepunkt MFS og alle sekundære endepunkter. Analyse af det primære effektmål MFS blev dermed udført, da 437 patienter havde haft en hændelse (metastase eller død). Studieblindingen blev herefter brudt, hvorefter de tilbageværende 170 patienter i placeboarmen krydsede over til den aktive darolutamid-behandlingsarm.
- Den endelige analyse havde data cut-off den 15. november 2019 [9]. På det tidspunkt var den mediane opfølgningstid 29,0 måneder. Resultatet for OS er baseret på den endelige analyse efter 254 OS-hændelser.

Effektanalyser er udført i intention-to-treat (ITT)-populationen, som inkluderer alle patienter, der er randomiseret.

Analysen af MFS er censureret for metastaser ved randomisering, idet et retrospektivt review af baselineskanninger klassificerede et antal patienter med baselinemetastaser (5,2 % i darolutamidarmen og 7,0 % i placeboarmen) [8,9]. Resultaterne præsenteres også uden censurering. Fagudvalget vurderer, at den censurerede analyse er mest anvendelig, hvorfor vurderingen baseres på den. Den ucensurerede analyse anvendes som supplement.

Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der er randomiseret og har modtaget mindst én behandlingsdosis (954 patienter behandlet med darolutamid og 554 behandlet med placebo) og er i denne ansøgning foretaget på det endelige datasæt.

Resultater for livskvalitet er baseret på data fra det første data cut-off (september 2018).

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1).

Der er nedgraderet ét niveau for risiko for bias for alle effektmål, da inklusionskriterierne i studiet retrospektivt har vist sig ikke at være tilstrækkeligt overholdt. Der er nedgraderet ét niveau for inkonsistens for alle effektmål, fordi der kun er ét studie. Der er ikke nedgraderet for indirekthed, da der er overensstemmelse mellem studiepopulationen og den danske population, og ingen betydelige forskellige, hvad angår behandlingspraksis. Der er nedgraderet ét niveau for unøjagtighed for effektmålet



grad 5 bivirkninger og grad 3-4 uønskede hændelser, da konfidensintervallet indeholder en beslutningsgrænse. Der er nedgraderet ét niveau for effektmålene skeletrelaterede hændelser og livskvalitet målt ved FACT-P, da 'optimal information size' (OIS) ikke er opfyldt.

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Vurdering af risikoen for bias fremgår af bilag 1.

5.1.4 Effektestimer og kategorier

I tabellen herunder (tabel 2) fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Tabel 2. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet			
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi				
Samlet overlevelse (OS)	Median OS i antal måneder (MKRF: 6 mdr.)	Kritisk	Ikke nået	Kan ikke kategoriseres	HR 0,69 (0,53; 0,88)	Moderat merværdi	Moderat merværdi			
	OS-rate ved 3 år (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	5,7 %-point (ikke bestemt) ²	Kan ikke kategoriseres						
Bivirkninger / uønskede hændelser	Andel patienter med grad 5 bivirkninger (MKRF: 2 %-point)	Kritisk	-0,29 %-point (-0,8; 0,28) ³	Ingen dokumenteret merværdi	RR 0,29 (0,03; 3,91) ³	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi			
	Andel patienter med grad 3-4 uønskede hændelser (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	4,6 %-point [redacted]	Kan ikke kategoriseres				RR [redacted]	Kan ikke kategoriseres	Ingen dokumenteret merværdi
	Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne	Vigtig	Narrativ vurdering							
Metastasefri overlevelse (MFS)	Median MFS i antal måneder ¹ (MKRF: 12 mdr.)	Vigtig	18,4 mdr. (ikke angivet)	Kan ikke kategoriseres	HR 0,36 (0,29; 0,44)	Stor merværdi	Stor merværdi			
	MFS-rate ved 3 år ¹ (MKRF: 20 %-point)	Vigtig	28,5 %-point (ikke beregnet) ²	Kan ikke kategoriseres						



Skeletrelaterede hændelser (SRE'er)	Andel patienter, der er fri for skeletrelaterede hændelser efter 3 år (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	3,8 %-point (0,2; 7,4)	Ingen dokumenteret merværdi	HR 0,48 (0,29; 0,82)	Moderat merværdi	Lille merværdi
Livskvalitet	Andel patienter, som oplever en ≥ 10 points reduktion fra baseline ved kort (2-6 måneder) og lang (> 6 måneder) (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	[REDACTED]	Ingen dokumenteret merværdi	HR 0,80 (0,70; 0,91)	Merværdi af ukendt størrelse	Merværdi af ukendt størrelse

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Moderat

Kvalitet af den samlede evidens Meget lav

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, RR = relativ risiko, ¹resultater fra den censurerede analyse, ²ikke beregnet, da der ikke findes standardmetode, ³beregnet af Medicinrådets sekretariat, ⁴ved 16 uger.



Samlet overlevelse (OS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet samlet overlevelse (OS) kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi forbedret OS med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling.

Median OS blev ikke nået i nogle af armene ved den endelige analyse og kan derfor ikke bestemmes. Derfor kan den foreløbige værdi af darolutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Den absolutte forskel i OS ved en overlevelseshastighed på 60 % vurderes ved aflæsning på Kaplan-Meier-kurven til ca. 8 måneder.

OS-raten ved 3 år er 82,6 % (79,6; 85,5) for darolutamidgruppen mod 76,9 % (72,4; 81,4) for placebogruppen [9]. Det svarer til en absolut forskel på 5,70 %-point, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel afspejler dermed en klinisk relevant effektforskel. Dog findes der ikke en standardmetode til at beregne konfidensintervallet for forskellen i rate, og derfor kan den foreløbige værdi af darolutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel (hazard ratio (HR): 0,69 (0,53; 0,88) [9], som fremgår af tabel 2, har darolutamid foreløbigt en merværdi af moderat størrelse vedr. samlet overlevelse.



Fagudvalget vurderer, at darolutamid aggregeret har en moderat merværdi vedr. samlet overlevelse. Der er opnået merværdi af moderat størrelse for den relative effektforskel. Fagudvalget vurderer, at den absolutte forskel underbygger denne værdi, idet punkttestimatet for forskellen i OS-raten ved 3 år ligger over den mindste klinisk relevante forskel.

Bivirkninger / Uønskede hændelser

Grad 5 bivirkninger

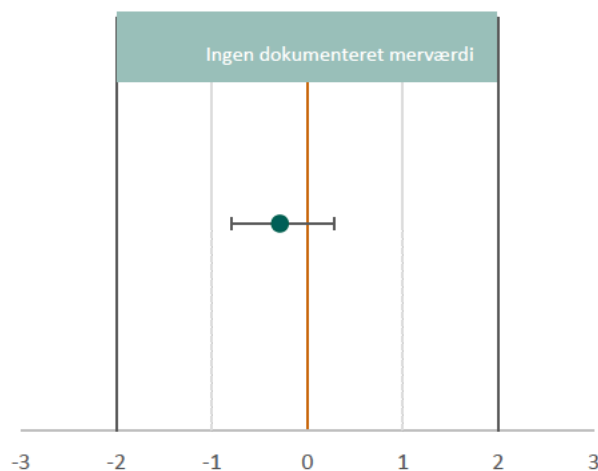
Som beskrevet i protokollen er effektmålet grad 5 bivirkninger kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det omhandler mortalitet som følge af behandling.

Ved den endelige analyse var i alt 38 patienter (4,0 %) døde som følge af uønskede hændelser i armen behandlet med darolutamid og 19 patienter (3,4 %) i armen behandlet med placebo. De hyppigste grad 5 uønskede hændelser (> 1 patient) i darolutamidgruppen var død (0.4 %), hjertesvigt (0.3 %), hjertestop (0.2 %), generel forværring af fysisk helbred (0.2 %) og lungeemboli (0.2 %); og i placebogruppen hjertesvigt og hjertestop (0.5 % hver) og akut respiratorisk svigt (0.4 %) [6].



Det bemærkes, at der forekom i alt 11 (1.2 %) hjertekarrelaterede dødsfald i darolutamidgruppen og 8 (1.4 %) i placebogruppen.

Der er rapporteret 1 (0,1 %) grad 5 bivirkning i darolutamidgruppen (perforation af tyndtarmen) og 2 (0.4 %) i placebogruppen (myokardieinfarkt, intrakraniel blødning) [6]. Det svarer til en absolut forskel på -0,29 %-point (-0,8; 0,28) (beregnet af Medicinrådets sekretariat), hvilket ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 2 %-point.



Figur 1: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for grad 5 bivirkninger. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. Negative værdier indikerer her, at interventionen er bedre end komparator.

Den absolutte forskel er vist i figur 1 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har darolutamid foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. grad 5 bivirkninger.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2 (RR: 0,29 (0,03; 3,91)) (beregnet af Medicinrådets sekretariat), kan darolutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Dette skyldes få hændelser og derfor stor usikkerhed omkring effektestimatet, hvilket afspejles i et bredt konfidensinterval.

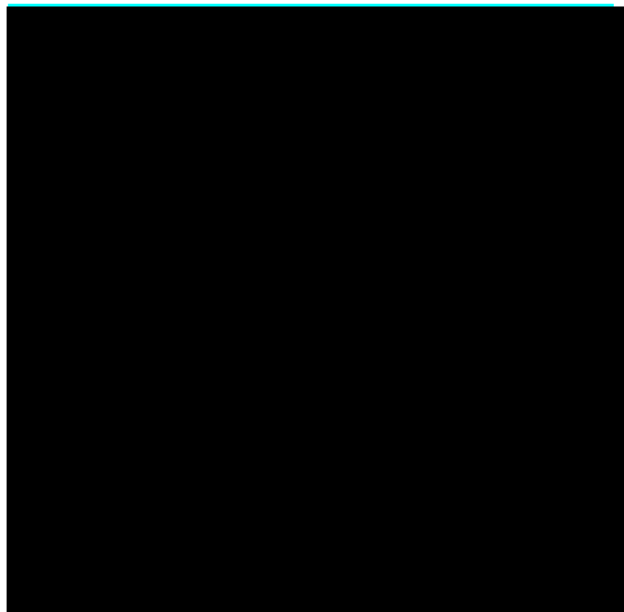
Fagudvalget vurderer, at darolutamid aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. grad 5 bivirkninger. Det understøttes af de få observerede hændelser i begge grupper, som indikerer, at der ikke er forskel på de to behandlinger, hvad angår grad 5 bivirkninger.



Grad 3-4 uønskede hændelser

Som beskrevet i protokollen er effektmålet grad 3-4 uønskede hændelser vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det har betydning for den enkelte patients livskvalitet og efterlevelse af behandling.

251 patienter ud af 954 patienter (26,3 %) behandlet med darolutamid og 120 ud af 554 patienter (21,7 %) behandlet med placebo oplevede mindst en uønsket hændelse af grad 3-4 . Det svarer til en absolut forskel på 4,6 %-point [redacted] hvilket ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point.



Figur 2: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for grad 3-4 uønskede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. Negative værdier indikerer her, at interventionen er bedre end komparator.

Den absolutte forskel er vist i figur 2 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af darolutamid vedr. grad 3-4 uønskede hændelser ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2 [redacted] (upublicerede data), kan værdien af darolutamid foreløbigt ikke kategoriseres vedr. grad 3-4 uønskede hændelser.

Grad 3-4 uønskede hændelser (darolutamid vs. placebo) af særlig interesse inkluderer træthed (0,4 % vs. 0,9 %), fraktur (1,0 % vs. 0,9 %), udslæt (0,2 % vs. 0,2 %), hypertension



(3,5 % vs. 2,3 %), hjertearytmier (1,8 % vs. 0,7 %), koronararteriesygdom (2,0 % vs. 0,4 %) og hjertesvigt (0,4 % vs. 0 %) [9].

Iskæmisk hjertesygdom er nævnt som en almindelig bivirkning i produktresuméet for darolutamid (forekommer blandt $\geq 1/100$ til $< 1/10$) [7].

Fagudvalget bemærker desuden, at andelen af patienter, der stoppede behandlingen på grund af uønskede hændelser, var sammenlignelige mellem darolutamidgruppen (8,9 %) og placebogruppen (8,7 %) [8].

Endvidere fremhæver fagudvalget, at patienter med tidligere krampeanfald eller tilstande, der prædisponerer for krampeanfald, blev tilladt i ARAMIS, og krampeanfald optrådte med samme incidens i begge behandlingsarme (0,2 %). EMAs produktresumé indeholder ingen advarsel omkring brug af darolutamid i disse patienter [7].

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Som beskrevet i protokollen ønskes en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for lægemidlet baseret på EMAs produktresumé. Ansøger har leveret en narrativ beskrivelse af udvalgte grad 3-4 uønskede hændelser baseret på ARAMIS [9]. I stedet for denne beskrivelse vil der i overensstemmelse med protokollen blive lagt vægt på en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen for darolutamid baseret på EMAs produktresumé [7], som følger nedenfor.

De hyppigst observerede bivirkninger er træthed og kraftesløshed. Andre væsentlige bivirkninger omfatter iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt og frakturer. Fagudvalget vurderer, at den højere forekomst af hjerterelaterede hændelser i darolutamidarmen sammenlignet med placebo med overvejende sandsynlig kan forklares ved den længere behandlingstid i denne arm.

Produktinformationen for darolutamid nævner, at effekt og sikkerhed for patienter med klinisk signifikant hjertesygdom inden for de sidste 6 måneder ikke er etableret. Patienter med klinisk signifikant hjertesygdom bør behandles for disse i henhold til etablerede behandlingsvejledninger.

Samlet vurdering vedr. grad 3-4 uønskede hændelser og kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at darolutamid har ingen dokumenteret merværdi sammenlignet med gældende standardbehandling vedr. grad 3-4 uønskede hændelser og den kvalitative gennemgang af bivirkninger. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.

Fagudvalget vurderer, at darolutamid generelt er veltolereret, og at bivirkningsprofilen er håndterbar i klinisk praksis.



Metastasefri overlevelse (MFS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet metastasefri overlevelse (MFS) vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det belyser perioden under sygdomsforløbet, hvor sygdommen er i ro og således ikke har metastaseret. Udvikling af metastaserende sygdom er forbundet med kræftrelaterede komplikationer og øget risiko for død.

I den censurerede analyse af medianen, som tager højde for tilstedeværelse af metastaser ved baseline, er median MFS for patienter behandlet med darolutamid og placebo henholdsvis 40,5 og 22,1 måneder [upublicerede data]. Det svarer til en absolut forskel i median MFS på 18,4 måneder til fordel for darolutamid, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 12 måneder. Det er ikke muligt at beregne konfidensintervallet for forskellen i medianen, da der ikke findes en standardmetode til det, og derfor kan den foreløbige værdi af darolutamid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

For den ucensurerede analyse er den absolutte forskel i MFS 22,0 måneder til fordel for darolutamid (darolutamid 40,4 måneder vs. placebo 18,4 måneder) [8], hvilket er i overensstemmelse med den censurerede analyse.

Ved 3 år er 57,3 % (49,2; 65,4) metastasefri i darolutamidgruppen, mens 28,8 % (17,2; 40,3) er metastasefri i placebogruppen (censureret analyse) [upublicerede data]. Det svarer til en absolut forskel på 28,5 %-point, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 20 %-point. For den ucensurerede analyse er forskellen 27,5 %-point (darolutamid 54,3 % vs. placebo 26,8 %) [8].

Punktestimatet for den absolutte effektforskel i MFS-rate ved 3 år afspejler en klinisk relevant effektforskel. Dog kan konfidensintervallet ikke beregnes, og derfor kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel for den censurerede analyse, som fremgår af tabel 2 (HR 0,36 (0,29; 0,44)), har darolutamid foreløbigt en stor merværdi vedr. metastasefri overlevelse.

Den relative effektforskel for den ucensurerede analyse er HR 0,41 (0,34; 0,50).

Fagudvalget vurderer, at darolutamid aggregeret har en stor merværdi vedr. metastasefri overlevelse. Der er opnået stor merværdi for den relative effektforskel. De absolutte forskelle underbygger denne værdi, da forskellen for median MFS og MFS-raten ved 3 år overstiger den mindste klinisk relevante forskel væsentligt.

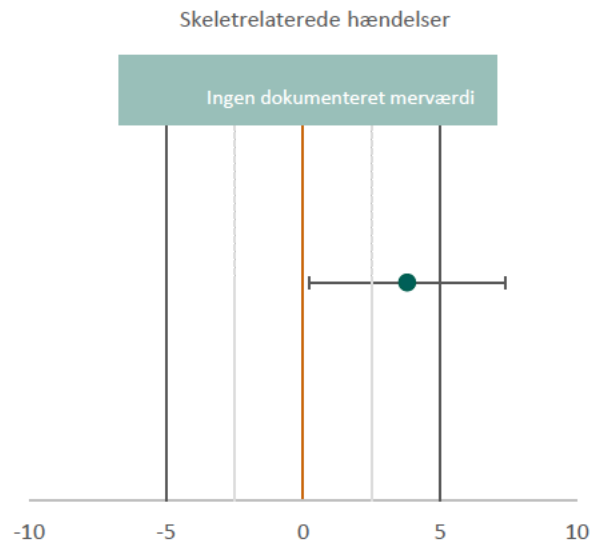
Skeletrelaterede hændelser

Som beskrevet i protokollen er effektmålet skeletrelaterede hændelser vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi.

Ved 3 år er 96,2 % (94,6; 97,9) frie for skeletrelaterede hændelser i darolutamidgruppen, mens 92,4 % (89,2; 95,6) er frie for skeletrelaterede hændelser i placebogruppen [9]. Det



svarer til en absolut forskel på 3,8 %-point (0,20; 7,4), hvilket ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point.



Figur 3: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for skeletrelaterede hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. Positive værdier indikerer her, at interventionen er bedre end komparator.

Den absolutte forskel er vist i figur 3 ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har darolutamid foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. skeletrelaterede hændelser.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2 (HR 0,48 (0,29; 0,82)) har darolutamid foreløbigt en moderat merværdi vedr. skeletrelaterede hændelser.

Fagudvalget vurderer, at darolutamid aggregeret har lille merværdi vedr. skeletrelaterede hændelser. Dette skyldes, at den MKRF for den absolutte forskel ikke er nået, selvom den relative forskel indikerer en moderat merværdi.

Livskvalitet målt ved FACT-P

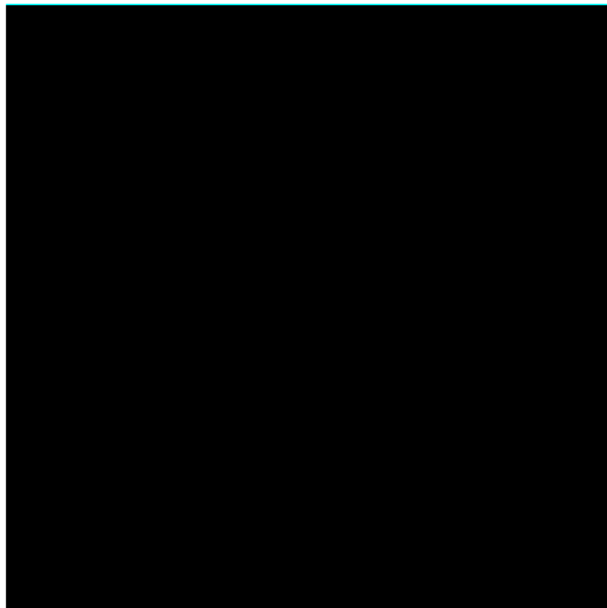
Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet målt ved FACT-P vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi behandling med darolutamid er livsforlængende og ikke-kurativ. De fleste nmCRPC-patienter er asymptomatiske og har



forholdsvis god livskvalitet. Forventningen er, at dette effektmål kan give en indikation af, om eventuelle bivirkninger ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet.

Andelen af patienter, der oplever ≥ 10 points reduktion fra baseline ved 16 uger er [redacted] i darolutamidgruppen og [redacted] i placebogruppen. Det svarer til en forskel på [redacted] og den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point er ikke opnået.

Den absolutte forskel er vist i figur 4 nedenunder.



Figur 4: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for livskvalitet målt ved FACT-P ved 16 uger. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. Negative værdier indikerer her, at interventionen er bedre end komparator.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har darolutamid foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. livskvalitet.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2 (HR 0,80 (0,70; 0,91)), har darolutamid en merværdi af ukendt størrelse vedrørende livskvalitet.

Fagudvalget vurderer, at darolutamid aggregeret har en merværdi af ukendt størrelse vedr. livskvalitet målt ved FACT-P, idet den relative effektforskel viser en forbedret livskvalitet over behandlingsforløbet.



5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at darolutamid i kombination med ADT til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft giver en moderat merværdi sammenlignet med ADT alene.

I den samlede vurdering har fagudvalget lagt vægt på, at darolutamid:

- har moderat merværdi vedr. det kritiske effektmål samlet overlevelse.
- har stor merværdi vedr. det vigtige effektmål metastasefri overlevelse. Fagudvalget vurderer, at forlænget metastasefri overlevelse har stor værdi for patienten, da det er et udtryk for perioden under sygdomsforløbet, hvor sygdommen er i ro, og patienten oftest er symptomfri.
- har ingen dokumenteret merværdi vedr. det kritiske effektmål grad 5 bivirkninger og det vigtige effektmål grad 3-4 uønskede hændelser. Kun en enkelt grad 5 uønsket hændelse (perforation af tyndtarmen) i gruppen behandlet med darolutamid er vurderet at være relateret til lægemidlet. Fagudvalget fremhæver desuden, at bivirkningsprofilen vurderes acceptabel og håndterbar i klinisk praksis.
- har merværdi af ukendt størrelse for det vigtige effektmål livskvalitet.

Samlet set understreger fagudvalget, at gevinsten på samlet overlevelse og metastasefri overlevelse samt de håndterbare bivirkninger betyder, at darolutamid er en vigtig behandling til patienter med høj-risiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft.

Fagudvalget bemærker, at der ikke er evidens for at give behandlinger med samme virkningsmekanisme som darolutamid sekventielt.

Fagudvalget finder, at apalutamid og darolutamid kan ligestilles som behandling af patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft, idet effekt og bivirkninger vurderes sammenlignelige.

Fagudvalget bemærker, at de ikke forventer forskelle i brugen af darolutamid og apalutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakkræft. Dette omfatter tids- og ressourceforbrug forbundet med lægemiddelspild, opstart, monitorering og seponering af behandling. Ligeledes forventer fagudvalget, at der ikke vil være forskelle i patientpræferencer mellem behandling med de to lægemidler.



6. Andre overvejelser

Fagudvalget er opmærksomme på, at en eventuel indplacering af darolutamid og andre lægemidler inden for samme lægemiddelklasse tidligt i behandlingsforløbet vil få betydning for valg af behandling i senere behandlingslinjer, da Medicinrådet forudsætter, at lægemidler med samme virkningsmekanisme ikke anvendes sekventielt.

7. Relation til behandlingsvejledning

Der foreligger en RADS-behandlingsvejledning, men denne inkluderer ikke patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft (nmCRPC).

8. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark 2018 - Cancerregisteret. 2019.
2. Sundhedsdatastyrelsen. Kræftoverlevelse i Danmark 2004-2018 - Cancerregisteret. 2020.
3. DUCG - Dansk Urologisk Cancer Gruppe. DaProCa Årsrapport 2018. 2019.
4. RADS. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2015;
5. Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2017;120(5):E80–6.
6. European Medicines Agency (EMA). Nubeqa: EPAR - Public Assessment Report. 2020.
7. European Medicines Agency (EMA). Nubeqa: EPAR- Product information. 2020.
8. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235–46.
9. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1040–9.
10. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af darolutamid til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakæft. :1–14.



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Joen Sveistrup Afdelingslæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Simon Buus Afdelingslæge.	Region Midtjylland
Michael Borre Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med.	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen Overlæge	Region Syddanmark
Mads Hvid Aaberg Poulsen Afdelingslæge, lektor	Region Syddanmark
Lisa Lindeborg Afdelingslæge	Region Sjælland
Redas Trepiaikas Overlæge	Region Sjælland
Rikke Tandrup Nielsen Overlæge	Region Hovedstaden
Jesper Hallas Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Marie Thue Pank Afdelingslæge	Dansk Urologisk Selskab
Ole Jensen Patient/Patientrepræsentant	Danske Patienter



Sammensætning af fagudvalg

Leif Otterstrøm
Patient/Patientrepræsentant

Danske Patienter

**Tidligere medlemmer,
som har bidraget til arbejdet**

Udpeget af

Annette Nørkær Pedersen
Afdelingsleder, farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	24. februar 2021	Godkendt af Medicinrådet.



11. Bilag 1: Evidensens kvalitet

11.1 Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Table B1. Vurdering af risiko for bias ARAMIS, NCT02200614

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering er generet ved hjælp af Interactive Response Technology (IRT). Patienterne er stratificeret efter PSA-fordoblingstid (< 6 måneder mod ≥ 6 måneder), brug af lægemidler rettet mod knoglerne (osteoclaster) ved randomisering (ja mod nej). Ingen betydelige forskelle i baselinekarakteristika.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Allokering til behandling er dobbelt-blindet. Studieblindingen blev brudt efter første data-cut (MFS-analyse), hvorefter de tilbageværende 170 patienter (31 %) i placeboarmen krydsede over til den aktive behandlingsarm.
Manglende data for effektmål	Lav	Transparent frafald, som ikke forventes at introducere risiko for bias. Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der har modtaget mindst en dosis.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Effektmålene forventes ikke påvirket grundet blinding. Afblinding ved den primære analyse kan influere alle effektmål på nær OS og MFS. Kriterier for alvorligheden af uønskede hændelser er dog prædefineret og påvirkes ikke.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Protokol er offentlig tilgængelig. Der rapporteres på alle effektmål.
Overordnet risiko for bias	Lav	



11.2 GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – Darolutamid i kombination med ADT sammenlignet med ADT alene til behandling af højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft

Table B2. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt				
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Darolutamid+ADT	Placebo+ADT	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed	
OS – Median OS i antal måneder (opfølgning: median 29 mdr.)													
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Ikke nået	Ikke nået	HR: 0,69 (0,53; 0,88)	-	⊕⊕○ ○ Lav	Kritisk	
OS – OS-rate ved 3 år (opfølgning: median 52 mdr.)													
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	82,6 %	76,9 %	HR: 0,69 (0,53; 0,88)	5,7 %-point (ikke beregnet)	⊕⊕○ ○ Lav	Kritisk	
Andel patienter med grad 5 bivirkninger													
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	1/954 (0,1 %)	2/554 (0,4 %)	RR 0,29 (0,03; 3,91)	-0,29 %-point (-0,8; 0,28)	⊕○○ ○ Meget lav	Kritisk	
Andel patienter med grad 3-4 uønskede hændelser													



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Darolutamid+ADT	Placebo+ADT	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	251/954 (26,3 %)	120/554 (21,7 %)		4,6 %-point	⊕○○ ○ Meget av	Vigtig
MFS - Median MFS i antal måneder												
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	40,5 mdr.	22,1 mdr.	-	18,4 mdr. (ikke angivet)	⊕⊕○ ○ Lav	Vigtig
MFS - MFS-rate ved 3 år												
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	547/955 (57,3 %)	160/554 (28,8 %)	HR: 0,36 (0,29; 0,44)	28,5 %-point (ikke beregnet)	⊕⊕○ ○ Lav	Vigtig
Skeletrelaterede hændelser (SRE'er)												
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	919/955 (96,2 %)	512/554 (92,4 %)	HR 0,48 (0,29; 0,82)	3,8 %-point (0,2; 7,4)	⊕○○ ○ Meget lav	Vigtig
Livskvalitet målt ved FACT-P ved 16 uger												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Darolutamid+ADT	Placebo+ADT	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	167/955 (17,5 %)	117/554 (21,1 %)	HR 0,80 (0,70; 0,91)	-3,6 %-point (-7,8; 0,61)	⊕○○○ ○ Meget lav	Vigtig

Kvalitet af den samlede evidens Meget lav

^a Der er nedgraderet ét niveau, da inklusionskriterierne i studiet retrospektivt har vist sig ikke at være godt nok overholdt

^b Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^c Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse.

^d Der er nedgraderet ét niveau, da kriteriet for optimal information size ikke er opfyldt.

Application for the assessment of NUBEQA (darolutamide)

**Treatment of adult men with non-metastatic castration resistant prostate cancer
(nmCRPC) who are at high risk of developing metastatic disease**

Contents

1	Basic information.....	3
1.1	Contact information	3
1.2	Overview of the pharmaceutical	3
2	Abbreviations.....	4
3	Summary.....	5
4	Literature search.....	6
4.1	Relevant studies	6
4.2	Main characteristics of included studies	6
5	Clinical question	7
5.1	Clinical question 1.....	7
5.2	Presentation of ARAMIS	7
5.2.1	Primary endpoint.....	10
5.2.2	Secondary endpoints	10
5.3	ARAMIS results	12
5.3.1	Comparative analyses.....	12
6	Subsequent treatment	25
7	Health Economic analysis of NUBEQA.....	26
7.1	Overview on the cost-effectiveness analysis.....	26
7.2	Model structure.....	27
7.3	ADT is the relevant comparator	27
7.4	Model settings in base case.....	28
7.5	Effectiveness data: Overall survival	28
7.6	Effectiveness data: Metastasis-free survival	31
7.7	Effectiveness data: Time on treatment	33
7.8	Adverse Events	35
7.9	Drug costs and administration costs	37
7.10	Subsequent treatment costs	38
7.11	Other resource use	40
7.12	Summary of key model assumptions	41
8	Results	42
8.1	Base case results.....	42
8.2	Scenario analysis.....	43
9	Budget impact	44
10	References.....	45

1 Basic information

1.1 Contact information

Name	Annegret Trinczek
Title	Market Access Lead/Health Economist
Area of responsibility	Health Economics
Phone	+46 70 949 43 17
E-mail	Annegret.trinczek@bayer.com
Name	Lena Thyrell
Title	Medical Advisor, Oncology
Area of responsibility	Medical
Phone	+46 768 51 53 37
E-mail	Lena.thyrell@bayer.com

1.2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	NUBEQA
Generic name	Darolutamide
Marketing authorization holder in Denmark	Bayer A/S
ATC code	L02BB06
Pharmacotherapeutic group	Hormone antagonists and related agents, anti-androgens
Active substance(s)	Darolutamide
Pharmaceutical form(s)	Tablets
Mechanism of action	Darolutamide is an androgen receptor (AR) inhibitor that has a unique flexible polar substituted pyrazole structure that binds with high affinity directly to the ligand binding domain of the androgen receptor. NUBEQA competitively inhibits both androgen binding, AR nuclear translocation and AR mediated transcription. Darolutamide's major metabolite, keto darolutamide, exhibited similar in vitro activity to darolutamide. NUBEQA decreases prostate tumor cell proliferation leading to potent antitumor activity.
Dosage regimen	The recommended dose is 600 mg (2 x 300 mg tablets) to be taken twice daily. Total 1200 mg per day. NUBEQA should be taken together with food for maximal bioavailability.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Treatment of adult men with non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC) who are at high risk of developing metastatic disease.
Other approved therapeutic indications	N/A
Will dispensing be restricted to hospitals?	No
Combination therapy and/or co-medication	Medical castration with a luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) analogue should be continued during treatment in patients not surgically castrated.
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Each package contains 112 tablets x 300 mg.
Orphan drug designation	N/A

2 Abbreviations

Abbreviation / term	Definition
ADT	Androgen deprivation therapy
AE	Adverse event
AIC	Akaike information criterion
AST	Aspartate aminotransferase
AR	Androgen receptor
ARI	Androgen receptor inhibitor
AUA	American Urology Association
BIC	Bayesian information criterion
BMC	Baseline metastases censored at Day 0
BME	Baseline metastases counted as events at Day 0
BMD	Bone mineral density
CI	Confidence interval
CNS	Central nervous system
CRPC	Castration-resistant prostate cancer
DB	Double blind
DRG	Diagnosis-related group
EAIR	Exposure Adjusted Incidence Rates
EBRT	External Beam Radiation Therapy
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment report
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy - prostate
FAS	Full analysis set
FDA	Food and drug administration
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
HCRU	Health care resource use
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health related quality of life
HTA	Health technology assessment
KM	Kaplan-Meier
LHRH	Leutinizing-hormone releasing hormone
mCRPC	Metastatic castration-resistant prostate cancer
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MFS	Metastasis-free survival
NEC	Not elsewhere classified
nmCRPC	Non-metastatic castration-resistant prostate cancer
NR	Not reached
OL	Open label
OS	Overall survival
P.P.	Percentage point
PCS	Prostate cancer-related symptoms
PPP	Pharmacy purchasing price
PPS	Post-progression survival
PRO	Patient reported outcome
PSA	Prostate-specific antigen
PSADT	Prostate-specific antigen doubling time
PT	Preferred term
QoL	Quality of life
RPSFT	Rank preserving structural failure time
RR	Relative Risk
SOC	System organ class
SPC	Summary of product characteristics
SRE	Skeletal related events
SSE	Symptomatic skeletal event
TEAE	Treatment emergent adverse events
ToT	Time on treatment

3 Summary

NUBEQA in combination with androgen deprivation therapy (NUBEQA+ADT) was granted marketing approval on 28 March 2020 for the treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC) in men with high risk of developing metastasis.

nmCRPC is a distinct clinical state within prostate cancer characterised by biochemical failure such as rising PSA after local treatment i.e. surgery/radiotherapy, or hormonal therapy, without evidence of detectable disease by imaging (Scher et al 2015). Prognosis after metastasis is poor (Beer et al 2017). Without treatment, patients with nmCRPC have a median OS of approximately 4 years (Smith et al 2013).

Androgen stimulation is a major driver of progression to metastatic disease, and recently approved therapeutic options have been developed to block stimulation and delay disease progression. The goal of treating nmCRPC, an in large asymptomatic disease state, is to extend survival by delaying progression to metastatic disease which in turn increases the risk of skeletal related events and bone pain. It is, however, also important to carefully balance the introduction of treatment-related adverse events (AEs) and their subsequent adverse impact on quality of life (QoL) in an elderly population with complex comorbidities, increased frailty and concomitant medications (Winters-Stone et al 2017).

Today, men with nmCRPC are managed with continued treatment with ADT and active surveillance.

NUBEQA+ADT was the first Androgen Inhibitor Receptor (ARI) to show statistically significant effect on Overall Survival (OS). Furthermore, NUBEQA also shows an adverse event profile comparable to ADT alone. The effectiveness and safety of NUBEQA+ADT compared to placebo+ADT (i.e. ADT alone) was evaluated in the ARAMIS-trial, a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study including 1509 patients with high risk nmCRPC.

Results from the ARAMIS-trial demonstrated superiority of NUBEQA+ADT over ADT alone with a 59% risk reduction of metastases or death (HR: 0.413, CI: 0.341-0.500, $p < 0.000001$) (i.e. baseline metastasis not censored). NUBEQA+ADT increased median Metastasis-free Survival (MFS) with almost 22 months.

NUBEQA+ADT showed a statistically significant increase in OS over ADT alone with a 31% risk reduction for death (HR: 0.685, CI: 0.533 - 0.881, $p = 0.003048$).

Overall, the incidence of individual treatment emergent AEs was below 10% in both treatment arms except for fatigue. The rates of falls, bone fractures, seizure, and mental impairment were similar in both arms. NUBEQA+ADT demonstrates a tolerability comparable to ADT alone, which is shown in both the total rate of adverse events and in the rates of seriousness. Deaths due to treatment were similar in both study arms (4.0% vs 3.6%). The occurrence of grade ≥ 3 fatigue was lower with NUBEQA+ADT compared to ADT alone.

We compare NUBEQA+ADT to ADT alone for the treatment of men with high risk nmCRPC in a cost analysis. The model includes three health states: Metastatic progression free health state, metastatic health state and death. All patients enter the model at the nmCRPC health state without metastasis and are at risk of metastatic progression or death. Upon metastatic progression, patients move to the mCRPC health state where they are at risk of death. Probability of an event in the respective health state is directly derived from the ARAMIS-trial. Extrapolation is done by applying parametric survival curves.

The incremental discounted total costs (based on Pharmacy Purchasing Price, PPP) for NUBEQA+ADT versus ADT are ██████████. Scenario analysis show that the result remains robust. Bayer aims to submit a net-price for NUBEQA.

4 Literature search

The Medicine Council has not requested a new literature search as the main clinical trial ARAMIS (Fizazi et al 2019, Fizazi et al, 2020) fulfils the requirements of answering the clinical questions. In addition to the ARAMIS-trial (publications and Data on File), EMA's SPC has been used to address the questions asked.

4.1 Relevant studies

Relevant studies included in the assessment is specified in table 1.

Table 1. Relevant studies

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and completion date)	Relevant for clinical question 1
Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer, K Fizazi et al, N Engl J Med. 2019 Mar 28,380(13):1235-1246 Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide, K Fizazi et al, N Engl J Med 2020 Sept 10, 383(11):1040-1049 <u>Other publications:</u> Evaluation of Clinically Relevant Drug-Drug Interactions and Population Pharmacokinetics of Darolutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of Pre-Specified and Post Hoc Analyses of the Phase III ARAMIS-trial, N Shore et al, Target Oncol. 2019 Oct,14(5):527-539	ARAMIS	NCT02200614	September 2014 to November 2019	Evaluation of the efficacy and safety of NUBEQA+ADT for delaying metastasis and death in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer.

4.2 Main characteristics of included studies

The ARAMIS-trial is presented in more detail in section 5.1.1 and 5.1.2.

5 Clinical question

5.1 Clinical question 1

The Medicine Council has requested Bayer to describe what value NUBEQA, in combination with ADT, demonstrates compared to ADT alone in patients with high risk nmCRPC. PICO factors are summarized in table 2.

Table 2. PICO factors

Population:	Patients with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). High risk is defined as PSA doubling time of 10 months or less and PSA \geq 2 ng / ml.
Intervention:	NUBEQA, 600 mg twice daily, in combination with ADT.
Comparator:	ADT alone.
Outcomes:	Efficacy and safety outcomes are described in 5.3.1 and summarized in Appendix 1.

5.2 Presentation of ARAMIS

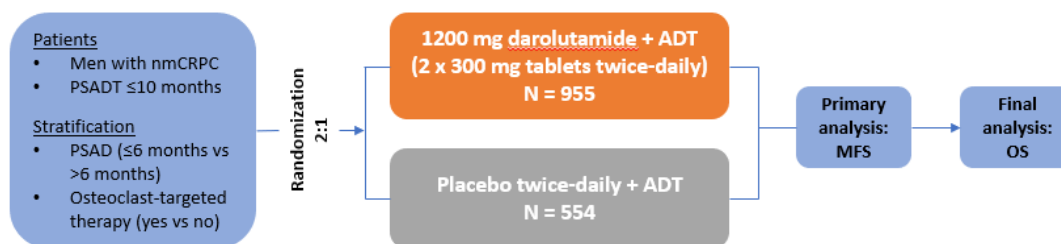
The ARAMIS-trial is a multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 study. Enrolment started September 2014. The last patient visit for the primary endpoint MFS was in September 2018 with a final analysis for OS and Time on Treatment (TOT) in November 2019.

The primary endpoint MFS was according to the statistical plan not followed-up after the primary analysis. The follow-up time for OS was longer and measured at the final analysis in November 2019 in order to reach statistical power according to plan.

After the results of the primary end-point analysis were found to be positive, unblinding of the treatment assignments occurred, and patients in the placebo group were permitted to cross-over to receive open-label NUBEQA treatment. At the time of the prespecified final analysis, which had been planned to be performed after approximately 240 deaths had occurred, overall survival and all other secondary end points were evaluated.

To be eligible for the ARAMIS-trial the patients had to have the diagnosis nmCRPC, have a PSA baseline level \geq 2 ng/mL and a PSA doubling time less or equal to 10 months (Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020). Figure 1 shows an overview of the trial design. Key inclusion and exclusion criteria are specified in table 3.

Figure 1. Overview on ARAMIS-trial design



Source: Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020

Table 3. Inclusion and exclusion criteria in the ARAMIS-trial

Key Inclusion Criteria	Key Exclusion Criteria
<ul style="list-style-type: none"> • Males aged ≥ 18 years • Histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma of prostate without neuroendocrine differentiation or small cell features • CRPC defined as 3 rising PSA levels after the nadir taken ≥ 1 week apart during ADT. • Castrate level of serum testosterone (< 1.7 nmol/l [50 ng/dl]) on GnRH agonist or antagonist therapy or after bilateral orchiectomy. Patients who have not undergone bilateral orchiectomy must continue GnRH therapy during the study • PSADT ≤ 10 months and PSA ≥ 2 ng/ml at screening • ECOG performance status of 0-1 	<ul style="list-style-type: none"> • History of metastatic disease at any time or presence of detectable metastases by blinded central reading within 42 days prior to start of study treatment. Presence of pelvic lymph nodes < 2 cm in short axis below the aortic bifurcation is allowed • Symptomatic local-regional disease that requires medical intervention including moderate/severe urinary obstruction or hydronephrosis due to PC • Prior treatment with: <ul style="list-style-type: none"> ○ Second-generation ARIs such as Xtandi , ARN-509, ODM-201, other investigational ARIs ○ CYP17 enzyme inhibitor such as abiraterone acetate, TAK-700; or <ul style="list-style-type: none"> ○ oral ketoconazole longer than for 28 days • Prior chemotherapy or immunotherapy for PC, except adjuvant/neoadjuvant treatment completed > 2 years before randomisation • Radiation therapy (EBRT), brachytherapy, or radiopharmaceuticals) within 12 weeks before randomisation <p>Treatment with an osteoclast-targeted therapy (bisphosphonate or denosumab) to prevent SREs within 12 weeks before randomisation. Patients receiving osteoclast-targeted therapy to prevent bone loss at a dose and schedule indicated for osteoporosis may continue treatment at the same dose and schedule</p>

Key: AR: androgen receptor; CRPC: castration-resistant prostate cancer; EBRT: external beam radiation therapy; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GnRH: gonadotropin-releasing hormone; PSADT: prostate-specific antigen doubling time; SRE: skeletal-related event.

Baseline characteristics

A total of 1 509 patients were randomly assigned to treatment with 955 patients assigned to the NUBEQA+ADT arm and 554 patients assigned to the ADT alone arm. Patients were randomised 2:1 to either NUBEQA (600 mg b.i.d. total daily dose = 1200 mg) in combination with ADT or matching placebo (b.i.d.) in combination with ADT. Randomization was stratified according to PSA doubling time (≤ 6 months vs ≥ 6 months) and use of osteoclast therapy. Treatment was provided until confirmed metastasis or intolerable adverse events (Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020).

Patients who were randomised had a median age of 74 years. The demographics and baseline characteristics were well balanced between the treatment arms. Median PSA doubling time was similar between the treatment arms, with most patients having a PSA doubling time of ≤ 6 months at baseline. Most patients had an ECOG performance status of 0, indicating good functional health (Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020).

Baseline characteristics are outlined in Table 4 below (Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020).

Table 4. Baseline characteristics in the ARAMIS-trial

	Nubeqa + ADT (N = 955)	Placebo+ADT (N = 554)
Age, years		
Median	74	74
Range	48-95	50-92
Race, n (%)		
Missing ^a	36 (3.8)	19 (3.4)
Asian	122 (12.8)	71 (12.8)
Black or African American	28 (2.9)	24 (4.3)
Other	9 (0.9)	6 (1.1)
White	760 (79.6)	434 (78.3)
Geographical region, n (%)		
North America	108 (11.3)	76 (13.7)
Asia Pacific	119 (12.5)	67 (12.1)
Rest of the world (ROW)	728 (76.2)	411 (74.2)
Median time from initial diagnosis to randomization, months	86.15	84.23
Median serum PSA level, ng/ml	9.030	9.670
PSA doubling time		
Median, months	4.389	4.650
≤ 6 months, n (%)	667 (69.8)	371 (67.0)
> 6 months, n (%)	288 (30.2)	183 (33.0)
Use of bone sparing agent, n (%)		
No	924 (96.8)	522 (94.2)
Yes	31 (3.2)	32 (5.8)
Number of prior hormonal therapies, n (%)^b		
1	177 (18.5)	103 (18.6)
≥ 2	727 (76.1)	420 (75.8)
Not applicable	51 (5.3)	31 (5.6)
ECOG performance status, n (%)		
0	650 (68.1)	391 (70.6)
1	305 (31.9)	163 (29.4)

Key: ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (performance status); PSA – prostate-specific antigen; PSADT – prostate-specific antigen doubling time

^a Data collection for race is not permitted in some countries (e.g. France).

^b Common previous hormonal therapies for prostate cancer (received by ≥10% of all patients) included leuprolide (52%), goserelin (32%), triptorelin (29%), bicalutamide (66%), flutamide (13%), and cyproterone (11%).

In total 1 509 patients were included in the ARAMIS-trial. Of them 955 patients were assigned to the NUBEQA +ADT arm and 554 patients were assigned to the ADT alone arm. Patients were randomised 2:1 to either NUBEQA (600 mg b.i.d. total daily dose = 1200 mg) in combination with ADT or matching placebo (b.i.d.) in combination with ADT. Randomization was stratified according to PSA doubling time (≤ 6 months vs ≥ 6 months) and use of osteoclast therapy. Treatment was provided until confirmed metastasis or intolerable adverse events (Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020).

Main study characteristics are summarized in Appendix 2.

5.2.1 Primary endpoint

The primary efficacy variable MFS is defined as the time from randomisation to confirmed evidence of metastasis or death from any cause, whichever occurs first.

The primary analysis evaluating MFS was performed when 385 MFS events had occurred, since this would provide approximately 91% power to detect a statistically significant difference in MFS, with a 2-sided log-rank test and a 0.05 level of significance.

With 40 months accrual time and a dropout rate of 40%, the study would require approximately 1 500 patients (1 000 patients in the NUBEQA+ADT arm, 500 patients in the ADT alone arm) to achieve the targeted approximately 385 MFS events.

All patients entering the study should have no metastases as assessed during the independent eligibility review of radiological images. The blinded central imaging review for efficacy was performed by a separate pool of radiologists who also performed the imaging review for eligibility. During the central efficacy imaging review, all scans, including the baseline scans, were reviewed again and some patients were retrospectively classified with metastases at baseline (5.2% in the NUBEQA+ADT arm and 7.0% in the ADT alone arm). The primary analysis did not censor baseline metastasis but instead accounted the occurrence of metastasis as an event (Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020).

To account for patients with metastases at baseline, the FDA and EMA analyses have taken separate approaches. EMA's opinion is that patients with metastases at baseline are to be censored at date of randomisation in order to better quantify the true treatment effect. This is done because baseline metastases are not informative of treatment effect and including patients with metastases at baseline could lead to underestimation of the treatment effect. Hence, results for MFS are also presented where patients with documented metastasis at baseline are censored at randomisation. As mentioned, the primary endpoint MFS was according to the statistical plan not followed-up after the primary analysis.

5.2.2 Secondary endpoints

Secondary endpoints were tested with the hierarchical gatekeeping procedure in the following order:

- OS – defined as the time from randomisation to death due to any cause
- Time to pain progression – defined as the time from randomisation to pain progression
- Time to first symptomatic skeletal event (SSE) – defined as the time from randomisation to the occurrence of the first SSE. An SSE is defined as external beam radiation therapy (EBRT) to relieve skeletal symptoms, new symptomatic pathologic bone fracture, occurrence of spinal cord compression, or tumor-related orthopedic surgical intervention.
- Time to cytotoxic chemotherapy – defined as the time from randomisation to the start of the first cytotoxic chemotherapy cycle.

Secondary end points were evaluated in a hierarchical order, with a two-sided significance level of 0.05 split between the primary analysis (0.0002) and the final analysis (0.0498) by a rho-family spending function with a parameter rho of 10; overall survival, the time to pain progression, the time to first use of cytotoxic chemotherapy, and the time to first symptomatic skeletal event were tested sequentially.

The primary test of statistical significance occurred at the time of the MFS analysis and the final test occurred after approximately 240 OS events (actual number 254). The OS information fraction was used to determine the alpha spending and significance threshold for the other secondary endpoints at the interim analysis. For

the final analysis the remaining alpha available and the observed numbers of events at interim and final analysis for each endpoint were used to determine the significance thresholds of secondary endpoints.

At the interim analysis, 136 OS events were reached, the interim α and interim z-boundary used were 0.0002 and $z_1 = 3.757$, respectively. At the final analysis, the α and z-boundary used were 0.0498 and $z_2 = 1.960$, respectively (Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020).

5.3 ARAMIS results

The results of the ARAMIS-trial are presented in section 5.3.1 Comparative analysis.

5.3.1 Comparative analyses

Overall survival

OS was defined as time from randomization to death due to any cause and was analysed in the final analysis (cut-off being November 2019). Although showing a statistically significant prolongation of survival and a reduced risk of death with 31%, median OS was not reached in any of the trial arms and thus cannot be determined.

In the final OS analysis, a total of 254 events had occurred. In the ADT alone arm 19.1% (106 events in 554 patients) of the patients had died, compared to 15.5% (148 events in 955 patients) in the NUBEQA+ADT arm. NUBEQA+ADT showed a statistically significant increase in survival over ADT alone (HR: 0.685, CI: 0.533 - 0.881, $p = 0.00305$). The alpha level had been pre-specified to 0.0498 (Fizazi et al 2020).

After meeting the primary endpoint, the ARAMIS-trial was unblinded and 170 patients who were receiving ADT alone crossed over to NUBEQA+ADT. To account for patients in the ADT arm that crossed over to the NUBEQA arm, the OS endpoint was analysed using a crossover adjustment method following the primary analysis (September 2018) using the Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) method. The algorithm is relevant as it is a randomization based-method and assumes that the relative treatment effect for patients who crossed over to the other treatment arm is the same as patients that were originally randomized to the intervention arm (Latimer 2020). Furthermore RPSFT is preserving the randomization.

The RPSFT method estimates OS measured from the time of switch in treatment. [REDACTED]

Figure 2a below shows the Kaplan Meier (KM) curve for NUBEQA+ADT compared to ADT. After 18 months, the two curves separate, with the ADT arm experiencing a greater rate of deaths. The difference between the curves continue until approximately 55 months, where the ADT arm levels off (Fizazi et al 2020).

Figure 2 a. KM figure: OS unadjusted for cross-over (Fizazi et al 2020)

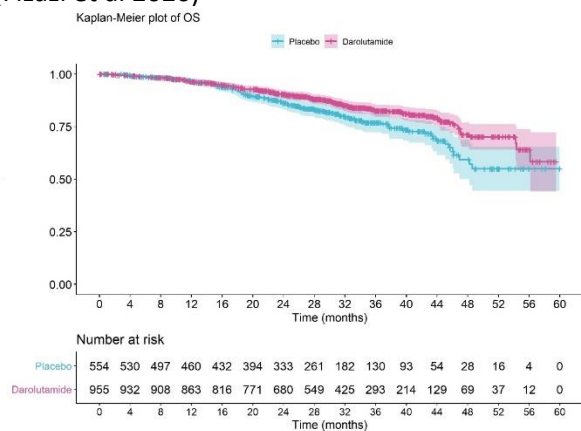


Figure 2 b. KM figure: OS adjusted for cross-over (RPSFT) (Data on file 2020)



As stated above, median OS in any of the trial arms had not been reached at the end of trial with a median follow-up time of 29.11 months. We have however extrapolated data with a parametric survival approach (see a detailed outline in section 7.5). In the base-case we use the Gompertz function. After extrapolation, NUBEQA+ADT had an estimated median OS of 67.2 months compared to 51.5 months in the ADT alone arm, giving a difference of 15.7 months of median OS (based on extrapolation) (Source: Cost analysis model). A scenario analysis was run with the parametric survival approach Weibull as this was both the statistical best fit and less conservative as in the base case. Applying the parametric survival approach Weibull, the estimated median OS is 81.87 months for NUBEQA+ADT and 59.95 months for ADT alone giving a difference of 22.92 months.

Overall, the estimations of median OS above are in line with the reported median OS from the SPARTAN-trial (apalutamide), where Erleada showed similar median OS of 73.9 vs 59.9 months in Erleada+ADT and placebo+ADT arms respectively (Smith et al 2020). Extrapolated median OS for NUBEQA+ADT is also comparable to the median OS from the PROSPER-trial in which Xtandi+ADT showed a median OS of 67.0 months vs 56.3 months for placebo+ADT (Stenberg et al 2020).

The observed HR for death in ARAMIS, SPARTAN and PROSPER are 0.69, 0.78 and 0.73 respectively. The greatest risk reduction of death is seen in the ARAMIS trial.

Table 5 below summarizes the OS outcomes.

Table 5. Overall survival

Outcome	Study arm	Result (95% CI)	Difference	Estimated relative difference in effect		
				Hazard/Odds /Risk ratio	95% CI	P value
Median OS (months)	NUBEQA+ADT (N=955)	NR	-	-	-	-
	ADT alone (N=554)	NR				
Extrapolated Median OS (months)	NUBEQA+ADT (N=955)	67.2	15.7	-	-	-
	ADT alone (N=554)	51.5				
3-year survival (% patients)	NUBEQA+ADT (N=955)	82.6% (79.6-85.5)	5.7 p.p.	HR: 0.685	0.533–0.881	0.003048
	ADT alone (N=554)	76.9% (72.4-81.4)				
4-year survival (% patients)	NUBEQA+ADT (N=955)	71.2% (65.4-77.0)	11.8 p.p.			
	ADT alone (N=554)	59.4% (50.0-68.7)				
4-year survival cross-over adjusted (RPSFT) (% patients)	NUBEQA+ADT (N=955)	71.2% (65.4-77.0)	A (A-A)	[REDACTED]		
	ADT alone (N=554)	A (A-A)				
Description of methods used for estimation						
Description of methods used for estimation: Hazard ratio and 95% CI was based on Cox Regression Model, stratified PSADT (<= 6 months vs. > 6 months) and use of osteoclast-targeted therapy.						
Two-sided p-value from log rank test.						
The extrapolated median OS is estimated via the base case survival model (Gompertz).						
NR = Not reached						
A: Value cannot be estimated due to censored data.						

Source: Fizazi et al 2020

Treatment with NUBEQA+ADT has shown an almost 6 percentage point (p.p.) difference compared to ADT alone at a 3-years timepoint. This difference increased at 4-years survival, shown to be almost 12 p.p. Median OS was not reached, but when extrapolated, median OS favours treatment with NUBEQA+ADT showing a 16 respective 22 months longer OS as compared to ADT alone. The risk reduction for death is 31%. Thus, NUBEQA shows the relevant clinical difference as pre-specified in the protocol of MR.

Adverse Events

NUBEQA+ADT demonstrates a tolerability comparable to ADT alone, which is shown in both the total rate of adverse events (AE) and in the rates of seriousness. An AE was considered as treatment emergent (TEAE) if it was observed during treatment or within the post-treatment time window of 30 days.

The incidences of TEAEs remained low and similar between treatment arms over the extended treatment duration, which results were recently published by Fizazi et al 2020 in the supplementary appendix (https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2001342/suppl_file/nejm2001342_appendix.pdf).

Any TEAEs was experienced in 85.7% of patients in the NUBEQA+ADT arm compared to 79.2% of patients in the ADT alone arm. Most of the reported TEAEs were of grade 1 and 2 and only 26.1% (NUBEQA+ADT) and 21.8% (ADT alone) were graded as serious AEs.

Table 6. Adverse Events

Outcome	Study arm	No of patients with event	%	Difference p.p.
Any adverse event	NUBEQA+ADT (N=954)	818	85.7%	6.5%
	ADT alone (554)	439	79.2%	
Grade 3 or 4	NUBEQA+ADT (N=954)	251	26.3%	4.6%
	ADT alone (554)	120	21.7%	
Grade 5	NUBEQA+ADT (N=954)	38	4.0%	0.6%
	ADT alone (554)	19	3.4%	
Serious	NUBEQA+ADT (N=954)	249	26.1%	4.3%
	ADT alone (554)	121	21.8%	
Leading to discontinuation	NUBEQA+ADT (N=954)	85	8.9%	0.2%
	ADT alone (554)	48	8.7%	

Source: Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020, Data on file 2020

The low share of serious adverse events was reflected in the grade of discontinuation of study drug treatment which was 8.9% in the NUBEQA+ADT arm and 8.7% in the ADT alone arm. Important to note is that these numbers were unchanged between primary and final analysis, hence a longer treatment duration did not impact discontinuation rates (Fizazi et al 2020).

The most common TEAEs leading to permanent study drug discontinuation in the NUBEQA plus ADT arm were cardiac failure and death. When the incidence of cardiac events was adjusted for treatment duration (i.e. treatment exposure), there was no increased incidence noted. Also important is that a higher percentage of patients in the NUBEQA+ADT arm had a medical history of cardiac arrhythmia at baseline than patients in the ADT alone arm (46.1% compared to 40.3%).

Adverse Events Grade 5

Grade 5 TEAEs were similar in both trial arms and experienced in n=38 (4.0%) (NUBEQA+ADT) and n=19 (3.4%) (ADT alone) respectively. Hence, there is only a difference of 0.6 p.p. between treatment with NUBEQA+ADT and ADT alone. Only n=1 (0.1%) death (due to small intestinal perforation) in the NUBEQA+ADT group was considered to have a causal relationship to treatment with NUBEQA+ADT. For the ADT alone group, n=2 (0.4%) deaths (1 due to myocardial infarction and intracranial haemorrhage each) were considered to be

Grade 5 TEAEs (%) that were reported in more than 2 patients in any treatment arm/period are specified in below table.

Table 7. Grade 5 TEAEs reported in more than 2 patients

	NUBEQA+ADT DB, n (%)	ADT alone DB, n (%)	NUBEQA+ADT DB+OL, n (%)
Cardiac failure	4 (0.4)	3 (0.5)	6 (0.6)
Death	4 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.4) (no events during OL period)
Pneumonia	2 (0.2)	0 (0)	3 (0.3)
Cardiac arrest	2 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.2) (no events during OL period)

DB = Double blind; OL = Open label

Of total deaths, most occurred later than 30 days after the last dose of study drug administered. In table 8 below an overview of when death occurred is presented.

Table 8 Overview of all deaths

	NUBEQA+ADT		ADT alone	
	Patients	%	Patients	%
All deaths	134	14.0%	101	18.2%
Death during first to last dose of study drug	14	1.5%	7	1.3%
Deaths up to 30 days after last dose of study drug	23	2.4%	12	2.2%
Deaths later than 30 days after last dose of study drug	97	10.2%	82	14.8%

Source: Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020, Data on file 2020

Prostate cancer was the most common cause of death in both trial arms and was reported as a reason in 56.0% of all deaths in the NUBEQA+ADT arm and in 54.5% of all deaths in the ADT alone arm (Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020, Data on file 2020).

Adverse Events Grade 3-4

Overall, the incidence of individual TEAEs was below 10% in both treatment arms except for fatigue. Grade 3-4 of fatigue was more common (0.9%) in the ADT alone arm than with NUBEQA+ADT treatment (0.4%). The rates of falls, bone fractures, seizure, and mental impairment were similar in both arms irrespective of grade. Rash (any grade) was associated with an observed higher incidence in the NUBEQA+ADT arm (3.1%) compared to the ADT alone arm (1.1%) and therefore its occurrence may have a causal role, however Grade 3-4 rash occurred at the same low level in both treatment arms (0.2%) (Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020). Key adverse events of interest are listed in the table below.

Table 9 outlines also the Exposure adjusted incidence rates (EAIR) for any grade per 100 person year (Fizazi et al 2020).

Table 9. Key adverse events

n (%)	NUBEQA+ADT N=954					ADT N=554 alone				
	Any grade		Grade 3-4		EAIR for any grade per 100 Py	Any grade		Grade 3-4		EAIR for any grade per 100 Py
	no. of pat.	%	no. of pat.	%		no. of pat.	%	no. of pat.	%	
Fatigue	126	13.2	4	0.4	8.3	46	8.3	5	0.9	7.4
Bone fracture	52	5.5	10	1.0	3.4	20	3.6	5	0.9	3.2
Falls (including accident)	50	5.2	9	0.9	3.3	27	4.9	4	0.7	4.3
Weight decreased (any event)	40	4.2	0	0.0	2.6	14	2.5	0	0.0	2.2
Asthenic conditions	38	4.0	2	0.2	2.5	17	3.1	2	0.4	2.7
Rash	30	3.1	2	0.2	2.0	6	1.1	1	0.2	1.0
Seizure	2	0.2	0	0.0	0.1	1	0.2	0	0.0	0.2
Mental impairment disorders	19	2.0	3	0.3	1.3	10	1.8	0	0.0	1.6
Depressed mood disorders	21	2.2	1	0.1	1.4	10	1.8	0	0.0	1.6
Hypertension	74	7.8	33	3.5	4.9	36	6.5	13	2.3	5.8
Hot flush	57	6.0	0	0.0	3.8	25	4.5	0	0.0	4.0
Cardiac arrhythmias	70	7.3	17	1.8	4.6	24	4.3	4	0.7	3.8
Coronary artery disorders	38	4.0	19	2.0	2.5	15	2.7	2	0.4	2.4
Heart failure	18	1.9	4	0.4	1.2	5	0.9	0	0.0	0.8

EAIR; Exposure Adjusted Incidence Rates

Source: Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020, Data on file 2020

Narrative description of adverse events

Below follows a narrative description of selected adverse events.

Fatigue

Fatigue is a common and recognized problem for men with prostate cancer undergoing ADT and fatigue was also the most frequently reported adverse event in ARAMIS-trial. 13.2% of the patients in the NUBEQA+ADT group and in 8.3% in the ADT alone group reported fatigue. The occurrence of grade ≥ 3 fatigue demonstrated to be lower with NUBEQA+ADT compared to ADT alone.

Even though fatigue was the most reported TEAEs leading to dose reduction in both study arms, less than 1% in each study arm (0.7% in NUBEQA+ADT and 0.4% in ADT alone) had a dose reduction due to this (Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020).

Bone fracture

ADT is associated with an increased risk for osteoporosis and osteopenia. Within the first year of ADT, absolute loss of bone mineral density (BMD) is approximately 5% (Hamilton EJ et al, 2010). The decreased BMD and increased risk of osteoporosis induced by ADT in men with prostate cancer is linked to an increased risk of fracture, which in turn is associated with increased risk of mortality (Michaelson MD et al, 2008, Sharifi N et al, 2005, Beebe-Dimmer JL et al, 2012).

Bone fractures occurred in 5.5% of patients in NUBEQA+ADT arm and in 3.6% of patients in ADT alone arm. When adjusted for the difference in treatment duration between the treatment arms, the rates were comparable (3.4 vs. 3.2 per 100 patient year, respectively). Only about 1% of the bone fractures in respective treatment arms were reported as grade ≥ 3 . No study drug discontinuation was reported due to bone fracture in NUBEQA+ADT treated patients (Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020).

Falls (including accident)

Long-term ADT is associated with an increased risk for falls and injury, likely due to loss of muscle mass and muscular deconditioning (Winters-Stone KM et al, 2017).

Treatment-emergent events of fall were reported in 5.2% vs. 4.9% of patients in the NUBEQA+ADT and ADT alone arms, respectively. After adjustment for the difference in treatment duration between the treatment arms, the rates were 3.3 vs. 4.3 per 100 PY, respectively.

The events of fall were reported with worst grade of 1 or 2 in severity in majority of affected patients. Falls with worst grade of 3 was reported at a similar level in both the NUBEQA+ADT arm and ADT alone arm (0.9% vs. 0.7%).

No dose reductions nor permanent discontinuation of study treatment were reported due to falls (Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020).

Cardiovascular disorders

ADT is associated with metabolic changes contributing to insulin resistance and dyslipidemia, which predispose patients to an increased risk for cardiovascular disorders (Michaelson MD et al, 2008). Epidemiological data indicate that patients treated with a GnRH agonist may have a higher risk of coronary heart disease or myocardial infarction than non-recipients of ADT (Keating NL et al 2006).

The overall incidence of TEAEs under the term cardiac disorders (cardiac arrhythmias, coronary artery disorders and heart failures) was higher in the NUBEQA+ADT arm compared to ADT alone arm (13.3% vs.

7.8%, respectively). The difference was observed across all grades, except for grade 5 TEAEs where the incidence was comparable between the treatment arms (1.2% vs. 1.4%, respectively).

Acute myocardial infarction occurred in 0.5% of patients treated with NUBEQA+ADT and 0.4% of patients treated with ADT alone. Grade 5 event occurred 0.1% of patients treated with NUBEQA+ADT and none of patients treated with ADT alone.

2.4% of the patients in the NUBEQA+ADT arm experienced atrial fibrillation, which is somewhat higher than in the ADT alone arm (1.6%). Most of the events were reported as grade 1 or 2 in both treatment arms. Grade 4 was the worst grade and occurred in one patient in each trial arm respectively.

Ischemic heart disease occurred in 3.2% of patients treated with NUBEQA+ADT and in 2.5% of patients treated with ADT alone. Grade 5 events were similar in both treatment arm and occurred in 0.3% of patients treated with NUBEQA+ADT and 0.2% of patients treated with ADT alone. Heart failure occurred in 1.9% of patients treated with NUBEQA+ADT and in 0.9% of patients treated with ADT alone (Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020; Data on file 2020).

The incidence of the majority of TEAEs within the coronary artery disorders was comparable between the NUBEQA+ADT and ADT alone DB arms. The incidence of major drivers within the coronary artery disorders (PTs coronary artery disease and angina pectoris) was slightly higher in NUBEQA+ADT DB arm compared to ADT alone DB arm; however, no relevant increase in incidence was observed over time in NUBEQA+ADT treated patients. A potential confounder interpretation of this difference has been considered and it is worth noting that a higher proportion of abnormalities in medical history in the SOC cardiac disorders (46.3% vs. 40.4%) and the pertinent breakdown levels e.g. cardiac conduction disorders (19.1% vs. 16.6%), coronary artery disorders NEC (9.6% vs. 8.3%), ischemic coronary artery disorders (10.6% vs. 8.8%), and rate and rhythm disorders NEC (6.4% vs. 3.6%) in the NUBEQA+ADT arm compared to ADT alone arm, respectively was observed (Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020, Data on file 2020).

Nervous system disorders

The overall incidence of TEAEs in the nervous system disorders was higher in the NUBEQA+ADT arm compared to ADT alone arm (16.9% vs. 14.4%, respectively), but ADT alone had higher incidence of grade ≥ 3 than NUBEQA+ADT.

Cerebral infarction (worst grade 3) occurred in 0.2% of patients treated with NUBEQA+ADT. There was no occurrence of cerebral infarction of patients treated with ADT alone.

There were no reported cases with intracranial hemorrhage in the NUBEQA+ADT arm and only 0.2% in the ADT alone arm (Grade 5).

In both treatment arm there was low incidences of cerebrovascular disorders and there was no evidence for increased risk with NUBEQA+ADT compared to ADT alone.

As NUBEQA has a low penetration of the blood brain barrier, patients with a history of seizure were allowed to enter the trial. The incidence of seizure events reported during the trial treatment was low and similar in both treatment arms (0.1% in NUBEQA+ADT arm and 0.2% in ADT alone arm). Seizures were reported with worst grade 2 in both treatment arms (Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020).

Vascular disorders

TEAEs of hypertension (including blood pressure increase, blood pressure systolic increase, essential hypertension and hypertension) occurred in 7.8% of patients in the NUBEQA+ADT arm and in 6.5% of patients in the ADT alone arm. Hypertension with worst grade of 3 was experienced by 3.2% and 2.2% of patients in the NUBEQA+ADT and ADT alone arms, respectively. No evidence was found for an increased risk for hypertension for NUBEQA+ADT treatment compared to ADT alone treatment.

0.1% of the patients in the NUBEQA+ADT arm experienced venous thrombosis (grade 2) and 0.2% in the ADT alone arm experienced venous thrombosis (grade 3) (Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020; Data on file 2020).

Hematological and biochemical laboratory abnormalities

Neutrophil count decreased

Neutrophil count decreased was reported as a laboratory abnormality in 19.6% of patients treated with NUBEQA+ADT and in 9.4% of patients treated with ADT alone. The median time to nadir was 256 days. The laboratory tests abnormalities manifested predominantly as grade 1 or 2 intensity. Neutrophil count decreased of grade 3 and 4 was reported in 3.5% and 0.5% of patients, respectively. Only one patient permanently discontinued NUBEQA+ADT due to neutropenia. Neutropenia was either transient or reversible (88% of patients) and were not associated with any clinically relevant signs or symptoms (NUBEQA SPC).

Bilirubin increased

Bilirubin increased was reported as a laboratory abnormality in 16.4% of patients treated with NUBEQA+ADT and in 6.9% of patients treated with ADT alone. The episodes were predominantly of grade 1 or 2 intensity, not associated with any clinically relevant signs or symptoms, and reversible after NUBEQA+ADT was discontinued. Bilirubin increased of grade 3 was reported in 0.1% of patients treated with NUBEQA+ADT and in 0% of patients treated with ADT alone. There were no occurrences of grade 4 abnormalities. In the NUBEQA+ADT arm, the mean time to first onset of increased bilirubin was 153 days, and the mean duration of the first episode was 182 days. No patients were discontinued from treatment due to increase in bilirubin (NUBEQA SPC).

AST increased

AST increased was reported as a laboratory abnormality in 22.5% of patients treated with NUBEQA+ADT and in 13.6% of patients treated with ADT alone. The episodes were predominantly of grade 1 or 2 intensity, not associated with any clinically relevant signs or symptoms, and reversible after NUBEQA+ADT was discontinued. AST increased of grade 3 was reported in 0.5% of patients treated with NUBEQA+ADT and in 0.2% of patients treated with ADT alone. There were no occurrences of grade 4 abnormalities. In the NUBEQA+ADT arm, the mean time to first onset of increased AST was 258 days, and the mean duration of the first episode was 118 days. No patients were discontinued from treatment due to increase in AST (NUBEQA SPC).

Metastasis free survival (MFS)

Delaying metastatic disease is an important goal of therapy as metastatic disease can lead to a cascade of unfavourable consequences, including bone pain, skeletal related events (SREs), and the initiation of cytotoxic chemotherapy. Further nmCRPC is associated with high risk for progression and cancer-specific mortality.

The primary efficacy variable MFS was defined as time from randomization to confirmed evidence of metastasis or death from any cause, whichever occurred first.

Results from the ARAMIS-trial demonstrate superiority of NUBEQA+ADT over ADT alone with a 58.7% risk reduction of metastases or death (HR: 0.413, CI: 0.341-0.500, $p < 0.000001$) (i.e. baseline metastasis not censored). Patients in the NUBEQA+ADT arm had a median MFS of 40.4 months compared to 18.4 months for patients in ADT alone arm. Thus, NUBEQA+ADT increased median MFS with almost 22 months.

As outlined, during the central efficacy review a secondary review of metastases was conducted identifying 5.2% patients in the NUBEQA+ADT arm and 7.0% patients in the ADT alone arm with baseline metastases. Results are in line with the additional analysis: when censoring patients with metastasis at baseline NUBEQA+ADT reduces the risk of metastases by 64.4% (HR: 0.356 (0.287-0.441), $p < 0.000001$) (Fizazi et al 2019, Data on file 2019).

Overall, post-baseline metastasis occurs more frequently with ADT alone compared to NUBEQA+ADT. Both the non-censored and the censored KM curves show significantly longer MFS times for the NUBEQA+ADT arm vs the ADT alone arm as presented in Figure 3a and 3b.

Figure 3a. Kaplan-Meier Curves of Metastasis-Free Survival with Baseline Metastasis Non-Censored

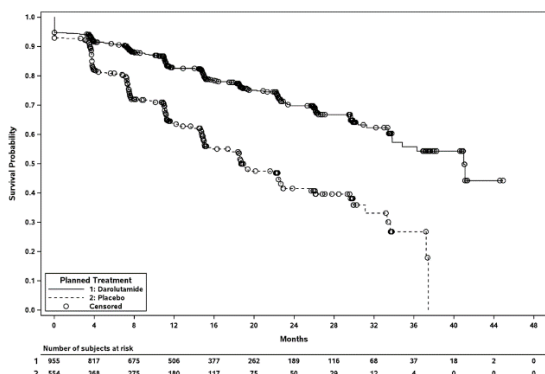
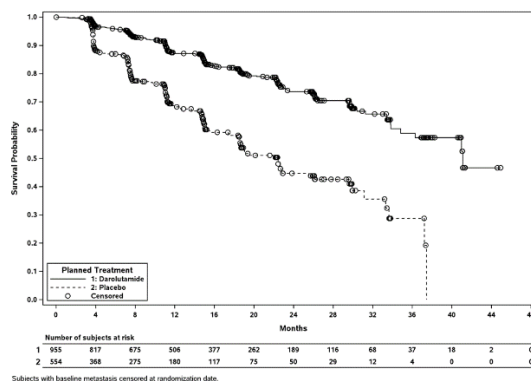


Figure 3b. Kaplan-Meier Curves of Metastasis-Free Survival with Baseline Metastasis Censored



Source: Fizazi et al 2019, Data on file 2019

Table 10 below summarizes MFS details for non-censored as well as censored data.

Table 10. Metastasis Free Survival

Outcome	Study arm	Result (95% CI)	Difference	Estimated relative difference in effect		
				Hazard/Odds /Risk ratio	95% CI	P value
Median MFS non-censored (months)	NUBEQA+ADT (N=955)	40.37 (34.33-NR)	21.94	HR: 0.413	0.341-0.500	<0.000001
	ADT alone (N=554)	18.43 (15.51-22.34)				
3-year MFS rate non-censored (%)	NUBEQA+ADT (N=955)	54.3% (46.6-62.0)	27.5 p.p.			
	ADT alone (N=554)	26.8% (16.0-37.5)				
Median MFS censored (months)	NUBEQA+ADT (N=955)	40.51 (35.78-NR)	18.43	HR: 0.356	0.287-0.441	< 0.000001
	ADT alone (N=554)	22.08 (18.33-25.76)				
3-year MFS rate censored (%)	NUBEQA+ADT (N=955)	57.3% (49.2-65.4)	28.5 p.p.			
	ADT alone (N=554)	28.8% (17.2-40.3)				
Description of methods used for estimation						
HRs were based on Cox regression models. The analysis was stratified according to PSA doubling time (≤ 6 months or >6 months) and the use of osteoclast-targeted therapy at randomisation. NR = Not reached						

Source: Fizazi et al 2019, Fizazi 2020, Data on file 2019

The Medicine Council considers MFS as an important efficacy value for nmCRPC. It is assessed that the smallest clinically relevant difference for the median MFS is 12 months and that MFS rate in absolute difference shall be 20 p.p. This is met with NUBEQA+ADT which has a 3-year difference of 22 months and 27.5 p.p. compared to ADT alone.

Symptomatic Skeletal Event

Symptomatic Skeletal Event (SSE) can, as outlined in the protocol, be defined as reduction of SSE or time to first SSE. In the ARAMIS-trial the latter was a secondary outcome and is outlined here in order to answer the clinical question from MR.

Time to first SSE is defined as the time from randomisation to the occurrence of the first SSE. An SSE is defined as EBRT to relieve skeletal symptoms, new symptomatic pathologic bone fracture, occurrence of spinal cord compression, or tumor-related orthopedic surgical intervention.

In total, a low number of patients with SSEs were reported in the trial. In the NUBEQA+ADT arm 29 patients (3.0%) were reported with SSEs compared to 28 patients (5.1%) in the ADT alone arm. The observations after 3 years showed that NUBEQA+ADT had a higher event free rate than ADT alone (96.2% [95% CI: 94.6-97.9] vs 92.4% [95% CI: 89.2-95.6]). Results favored NUBEQA+ADT over ADT alone with a HR of 0.484 (CI: 0.287-0.815; p = 0.005294) (Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020).

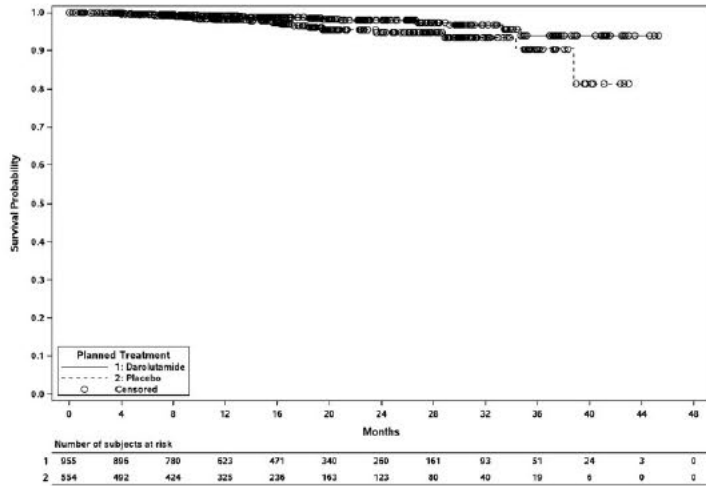
Table 11. Symptomatic skeletal event

Outcome	Study arm	Result (95% CI)	Difference	Estimated relative difference in effect		
				Hazard/Odds /Risk ratio	95% CI	P value
3-year SSE-free rate (% patients)	NUBEQA+ADT (N=955)	96.2% (94.6-97.9)	3.8 p.p. (0.002-0.074)	HR: 0.484	0.287-0.815	0.005294
	Placebo + ADT (N=554)	92.4% (89.2-95.6)				
Description of methods used for estimation						
<p>Percentages for the type of SSE were manually calculated by treatment arm from the number of patients with event. Hazard ratio and 95% CI was based on Cox Regression Model, stratified PSADT (<= 6 months vs. > 6 months) and use of osteoclast-targeted therapy.</p> <p>Median and 95% CIs computed using Kaplan-Meier estimates.</p> <p>All analyses for the placebo group include the 170 patients who crossed over to receive darolutamide during the open-label period.</p> <p>NR = Not reached</p>						

Source: Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020, Data on file 2020

The median time to first SSE was not reached in either of the treatment arms. The below KM curves (figure 4) show a significant longer time to first SSE for the NUBEQA+ADT arm vs for the ADT alone arm.

Figure 4 Time to first SSE



Source: Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020, Data on file 2020

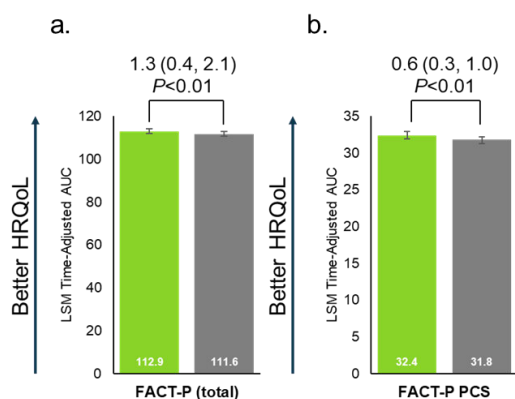
Health-related quality of life (HRQoL)

Several patients reported outcome (PRO) analyses were performed in the ARAMIS-trial, among them was FACT-P (total score and PCS subscale). The completion rates for FACT-P questionnaires were comparable between treatment arms (Data on File). The final analyses of HRQoL variables were performed using the primary completion cut-off data (September 2018).

FACT-P total score

FACT-P total score was assessed at baseline, at the 16-week visit and at the end-of-study treatment visit. Patients were defined as having total QoL deterioration if they experienced a decrease of ≥ 10 points in FACT-P total score at 16 weeks compared with baseline. Deterioration from baseline in FACT-P total score was compared between treatment arms using a Cochran-Mantel-Haenszel test. Analyses for FACT-P total score was performed at week 16 (Fig 5 below) and at the end-of-study treatment visits (Fizazi et al 2019; Data on File). The difference in total score of 1.3 between study arms was statistically significant, however not reaching a difference of 10 points and considered clinically meaningful.

Figure 5 LSM time adjusted AUC for FACT-P total (a.) and FACT-PCS subscale (b.)



Source: Fizazi et.al 2019

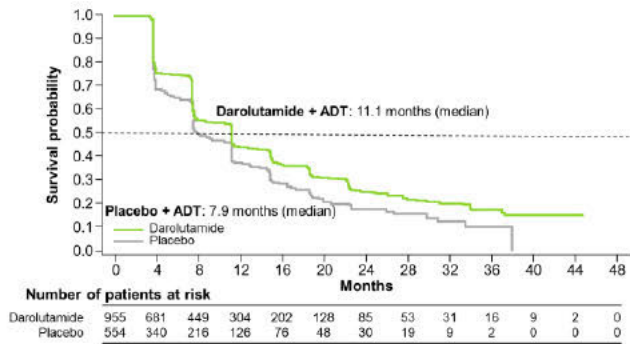
PCS subscale score

PCS subscale score was analysed at baseline, at every 16-week visit and at the end-of- study treatment visit.

At baseline, mean PCS subscale scores were similar between the treatment arms (Data on File). General decreases in mean values from baseline for PCS subscale scores were observed in both treatment arms, but there were no clinically meaningful differences (MID = 3) between the treatment arms at any of the time points. Figure x b shows a statistically significant, however not clinically meaningful, difference between study arms in PCS subscale at 16 weeks of 0.6.

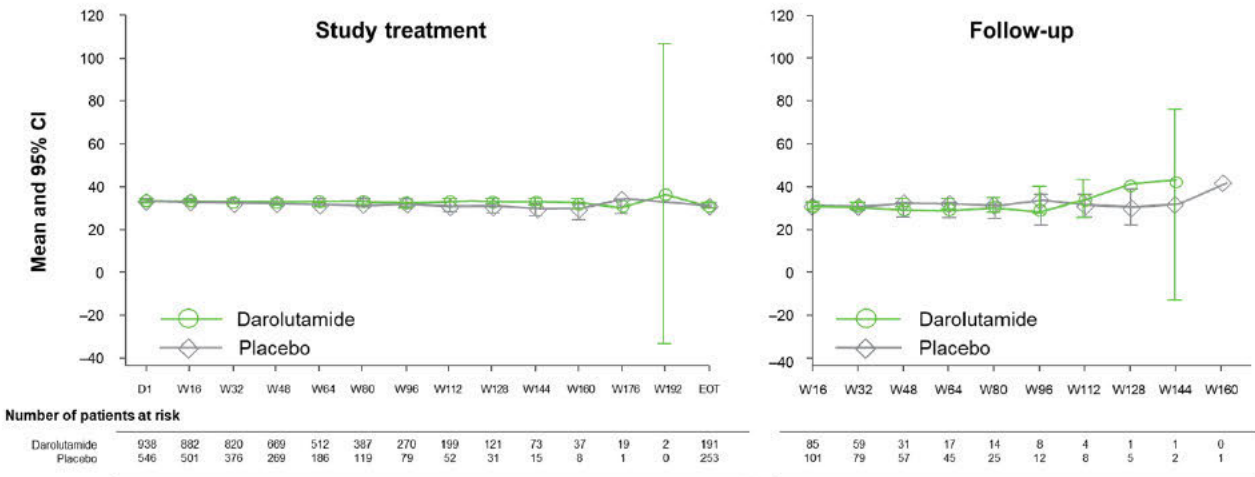
As earlier presented (unpublished) and seen in the Kaplan-Meyer curve in Figure 6 the times to deterioration in PCS sub score were longer in the NUBEQA arm than in the ADT arm, with a median time to deterioration in PCS sub score of 11.07 months (95% CI: [11.04, 11.14]) in the NUBEQA arm compared with 7.88 months (95% CI: 7.46-11.07) in the ADT arm, which is a benefit of 3.19 months for NUBEQA+ADT.

Figure 6. Times to deterioration in PCS sub score



Looking at FACT-P PCS scores over time shows that NUBEQA maintains QoL for patients with nmCRPC. Figure 7 below shows mean PCS scores during study treatment and follow up (Unpublished and Data on File).

Figure 7 FACT-P PCS scores during study and follow up. Higher scores indicate better QoL.



The Medicine Council requests data on the share of patients with an equal or more than 10 %-point reduction from baseline after 1) 16 weeks and 2) longer follow up. The data we have at present (unpublished) show that at 16 weeks there is a difference in 3.6 percentage points favouring NUBEQA with respect to FACT-P total score deterioration (table 12). Corresponding data for end of study treatment visit is not available, however looking at PCS subscale over time (Figure 7) shows a sustained QoL for patients receiving NUBEQA as compared to ADT alone.

Table 12. Patient reported outcomes

	NUBEQA+ADT (N = 955)	Placebo + ADT (N = 554)	p-value
FACT-P PCS: Median time (months) to deterioration in months (95% CI)	11.1 (11.0, 11.1)	7.9 (7.5, 11.1)	P = 0.0005

6 Subsequent treatment

The subsequent treatment options and distributions are based on two Swedish Key Opinion Leaders. We estimate that this clinical practise is also applicable in Denmark. Clinical experts outline that ARI should not be administered subsequently. A patient should rather receive ARI and chemotherapy after each other. Nevertheless, some patients might not tolerate chemotherapy. ADT is given as background therapy in all lines.

Table 13. Overview on subsequent treatment

Treatment in nmCRPC	NUBEQA+ADT	ADT alone
First line treatment in progressed state, mCRPC	Docetaxel (90%) ZYTIGA (10%)	XTANDI (25%) ZYTIGA (25%) Docetaxel(50%)
Second line treatment in progressed state, mCRPC	ZYTIGA (75%) JEVTANA (12,5%) XOFIGO (12,5%)	XTANDI (25%) ZYTIGA (25%) Docetaxel (40%) XOFIGO (10%)
Third line treatment in progressed state, mCRPC	BSC (50%) JEVTANA (20%) XOFIGO (10%) Docetaxel (20%)	BSC (50%) JEVTANA (20%) XOFIGO (10%) Docetaxel (20%)

7 Health Economic analysis of NUBEQA

A cost analysis has been undertaken based on a model that simulates the long-term effectiveness and costs of NUBEQA+ADT compared to ADT alone in Denmark. The modelled patient population are men with high risk nmCRPC.

The model includes three health states: Metastatic progression free health state, metastatic health state and death. All patients enter the model at the nmCRPC health state without metastasis and are at risk of metastatic progression or death. Upon metastatic progression, patients move to the mCRPC health state and are at risk of death. Probability of an event in the respective health state is directly derived from the ARAMIS-trial.

Extrapolation is done by applying parametric survival curves. All fitted standard parametric curves including exponential, log-normal, log-logistic, Gompertz, Weibull and generalized gamma are considered, compared and assessed using the below goodness-of-fit criteria:

- Akaike information criterion (AIC) and Bayesian information criterion (BIC) – smaller AIC/BIC values indicate a better statistical fit. In general, models with a difference in AIC and BIC of less than 5 are assumed to be of equal statistical fit
- A visual inspection of the fitted curves – the fitted parametric survival model curves are overlaid on the KM curves to assess how closely the model data matches the observed non-parametric estimates of survival.

Pharmaceutical Purchase Price (PPPs) are used in the cost analysis, but Bayer intends to participate in a price negotiation with Amgros.

7.1 Overview on the cost-effectiveness analysis

The model is comparing NUBEQA+ADT versus ADT alone. ADT is given as leuprorelin in a subcutaneous form administered by a nurse. The model is using MFS and OS as outcomes of effect as well as data on adverse events of grade 3 and 4 from the ARAMIS-trial.

The patient population is men that are diagnosed with prostate cancer, are castration resistant without metastatic disease but are at high risk of developing this.

This corresponds to the patient population enrolled in the ARAMIS-trial. The start age in the model is 73.6 years, which is the average age at base line in the ARAMIS-trial. Men in the age group of 60-74 years have the highest incidence of prostate cancer in Denmark (Sundhedsdatastyrelsen, 2019). We have not found median age groups for the different stages of prostate cancer. Due to that NUBEQA is used in average 2-3 years before developing metastases, we conclude that the starting age of 73.6 years is reasonable.

NUBEQA is given at a dose of 600mg (two 300mg tablets) twice daily and is administered orally. Patients receiving NUBEQA continue with ADT (Leuprorelin) as background therapy. ADT is given subcutaneously every three months during nurse visits. For patients that have earlier been surgically castrated, no androgen deprivation is needed to maintain castrate levels of testosterone. This is in line with the ARAMIS-trial where 5% and 6% of the patients in the NUBEQA+ADT and ADT alone arm respectively did not receive previous hormonal therapy agents as they underwent surgical castration (Fizazi et al 2019). We have not included this in the model as the fraction not receiving ADT is almost similar in both arms and thus cancel each other out. Furthermore, the difference between the NUBEQA+ADT arm and the ADT alone arm is only one p.p. lower for the NUBEQA+ADT arm making this conservative assumption.

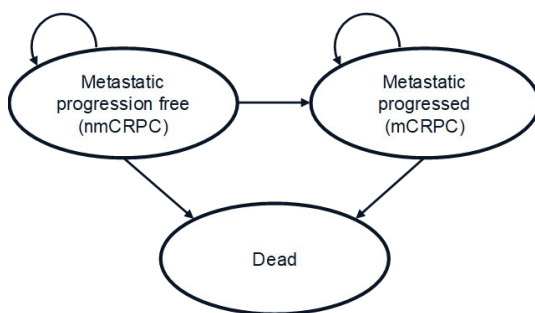
7.2 Model structure

The model is a partitioned survival model with three health states – nmCRPC (metastatic progression free), mCRPC (metastatic progressed) and death.

Data from the ARAMIS-trial is used to inform clinical efficacy and safety, treatment duration and QoL model inputs. Costs are summarized over the whole model time horizon, in this case 10 years, in order to capture events over the remaining life years.

All patients enter the model at the nmCRPC health state without metastasis and are at risk of metastatic progression or death. Upon metastatic progression patients move to the mCRPC health state. The model structure is shown in Figure 8 below.

Figure 8. Model structure



A partitioned survival model is well fitted in situations where effectiveness is directly linked to the outcomes used and reported in the ARAMIS-trial. Using the ARAMIS data direct estimates are made on the proportion of patients in the nmCRPC, mCRPC and dead health states, where nmCRPC = MFS, mCRPC = OS – MFS, and dead = 1 – OS.

For patients treated with NUBEQA+ADT, the nmCRPC health state is further partitioned into active treatment and no active treatment based on modelled time on treatment (ToT) for NUBEQA+ADT. Note, background ADT is still used in the no active treatment phase within the nmCRPC health state. Clinical experts outline that patients remain on the same ADT regimen over the whole course of disease.

Key model outcomes include absolute and incremental costs, life years. Scenario analysis are performed.

7.3 ADT is the relevant comparator

ADT (Leuprorelin) as a mono therapy is the relevant comparator to NUBEQA:

- ADT is the current standard of care in high risk nmCRPC
- ADT is regarded as cost effective in high risk nmCRPC
- No other therapy is currently reimbursed in high risk nmCRPC

Furthermore, NUBEQA+ADT is compared head-to-head versus ADT+placebo in the ARAMIS-trial.

Other androgen receptor inhibitor (ARI) treatments include ERLEADA (apalutamide) and XTANDI (enzalutamide), which also are indicated for the treatment of high risk nmCRPC patients. The effectiveness regarding MFS is similar between the ARI treatments. Of the current ARI treatment alternatives, NUBEQA has a more favourable adverse event profile.

7.4 Model settings in base case

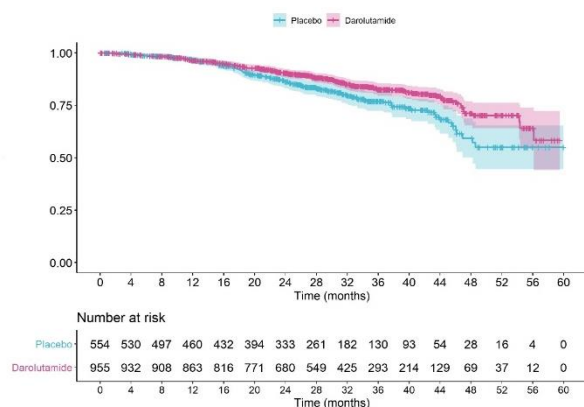
- Lifetime horizon is applied to the model and the base case time horizon is 10 years
- 28-day cycle length, with a half-cycle correction applied
- Discount rate is 4 % in the base case
- The ARAMIS-trial provides the effectiveness and safety data for both treatment arms:
 - MFS, OS, ToT patient-level data used for fitting parametric survival models for the NUBEQA+ADT and ADT arm
 - Symptomatic Skeletal Event (SSE) and adverse events rates for the NUBEQA+ADT and ADT arm
 - Baseline patient characteristics such as age, weight, height and body surface area

7.5 Effectiveness data: Overall survival

The final data cut (November 2019) is used to show the OS for NUBEQA+ADT. The HR for OS between NUBEQA+ADT and ADT alone is HR: 0.685 (CI: 0.533-0.881; p=0.00305) showing a 31.5% risk reduction for death when treated with NUBEQA+ADT rather than ADT alone (Fizazi et al 2020).

The KM curves for the NUBEQA+ADT compared to ADT alone are close between 0 and approximately 18 months. After 18 months, the two curves separate, with the ADT arm experiencing a greater rate of deaths. The difference between the curves continue until approximately 55 months, where the ADT arm levels off. Median OS for NUBEQA +ADT is not reached even at a follow-up time of 29.11 months for the full-analysis, see the figure below.

Figure 9. Kaplan Meier curve of OS for NUBEQA+ADT and ADT alone (Fizazi et al 2020)

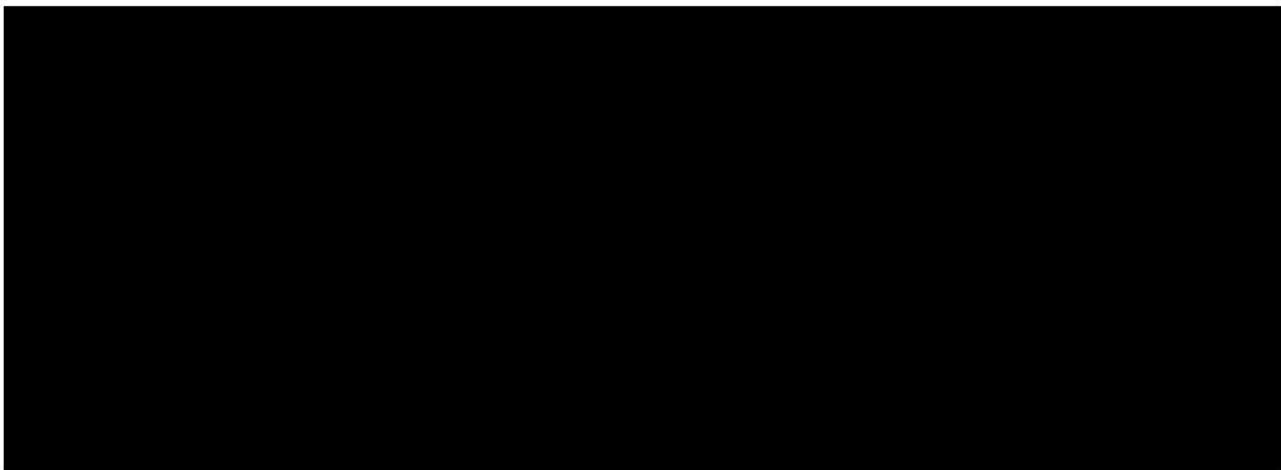


During the primary analysis of the ARAMIS-trial, September 2018, NUBEQA+ADT showed significant improved MFS compared to ADT as well as improved OS. NUBEQA+ADT increased MFS with 18-22 months compared to ADT alone depending on censoring method. Hence, patients from the ADT alone arm were allowed to switch treatment from ADT alone to NUBEQA+ADT after the primary analysis. 170 patients who were still receiving ADT alone crossed over to NUBEQA+ADT.

To account for patients in the ADT arm that crossed over to the NUBQA+ADT arm, we adjust for cross-over using the Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) method within the economic model. The RPSFT method estimates OS measured from the time of switch in treatment. The method assumes that the benefit of the treatment is the same whether it has been received from the time of randomization or only received later as a switch treatment.

The base-case scenario is based on the cross-over adjusted OS curve.

Of the best-fitting models, the Gompertz model is selected for the model base case, and Weibull is explored in scenario analyses. The Weibull curves tends to have flat tails (decreasing mortality risk over time) which may be deemed implausible. Gompertz has the most conservative estimate of absolute OS for the NUBEQA+ADT and ADT arms amongst the best-fitting models. Nevertheless, the assumption might be too conservative why a scenario analysis is run on Weibull. The Medicine Council has outlined that nmCRPC patients today have a 3-year survival rate with current treatment and that the 5-year survival is about 20%. The final base case OS curve for NUBEQA+ADT and ADT are presented in Figure 12a. Note also our comparison on median OS between the ARAMIS, SPARTAN and PROSPER trial outlines in section 5.3.1.



Extrapolation of cross-over unadjusted OS curve (scenario analysis)

The model fitted parametric statistics are presented when using the unadjusted cross-over OS curve in Table 14b. Considering both AIC and BIC statistics, the Weibull is the best fitting models for NUBEQA+ADT. In the placebo arm the log-logistic is the best fitting models. The same parametric function is also best suited when using the adjusted cross-over OS curve. Figure 11c and 11d show the extrapolation curved for NUBEQA+ADT and ADT alone respectively.

Table 14b. AIC and BIC values for separately fitted parametric survival model curve for crossover unadjusted OS curve

Distribution	NUBEQA+ADT		ADT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	2,868.4	2,873.2	1,984.9	1,989.2
Generalised gamma	2,839.2	2,853.8	1,948.4	1,961.4
Gompertz	2,839.5	2,849.2	1,956.2	1,964.8
Log-logistic	2,839.9	2,849.7	1,946.7	1,955.3
Log-normal	2,849.6	2,859.4	1,948.9	1,957.5
Weibull	2,838.4	2,848.1	1,946.9	1,955.6

7.6 Effectiveness data: Metastasis-free survival

NUBEQA+ADT significantly increases MFS with 18-22 months compared to ADT alone.

As outlined in the medical section, scans from the baseline assessment in the ARAMIS-trial have been re-analysed by a blinded central review group. The review group identified patients with metastases at baseline who had not been identified at the time of randomisation by the investigators. 5.2% in the NUBEQA+ADT arm have metastasis at baseline and 7.0% in the ADT arm.

It is not relevant to modify the intention-to-treat analysis removing the baseline metastases patients (as identified by blinded central review) because it would break the randomisation of the ARAMIS-trial. Thus, in order to account for affected MFS results two alternative censoring rules are used:

- BMC = baseline metastases censored at Day 0
- BME = baseline metastases counted as events at Day 0

The model base case uses the BMC analysis because:

- By definition, patients with confirmed baseline metastases should not contribute to the analysis. Of the two alternatives, the BMC censoring rule has a smaller impact on the relevant analyses
- The primary MFS analysis in the ARAMIS-trial is based on metastases identified by blinded central review (not by investigators), and exclusion criteria for ARAMIS prohibit patients with metastases at baseline.

Nevertheless, in the clinical setting metastasis might be missed which is why Bayer has made a BME analysis as an alternative scenario.

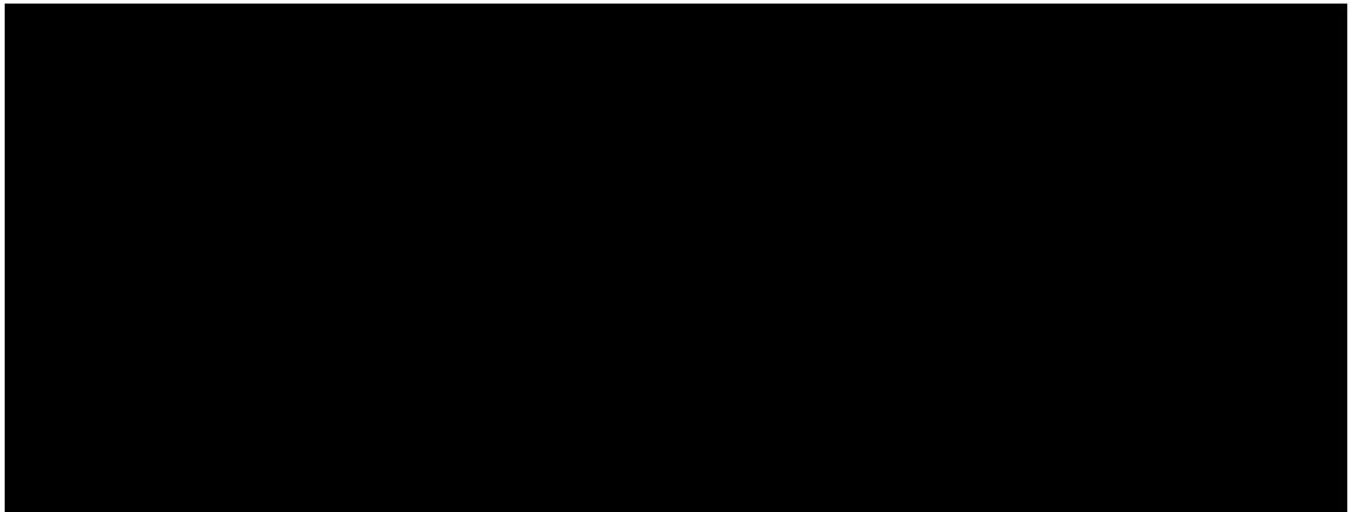
The 3 September 2018 data cut is used in the analysis since it is the last available data for MFS. At that point there were 171 and 221 events in 955 patients in the NUBEQA+ADT arm for MFS-BMC and MFS-BME respectively. In the ADT arm there were 177 and 216 events in 554 patients in the ADT arm for MFS-BMC and MFS-BME respectively. Censored and non-censored MFS data can be found in table 15 and KM-curves are shown in figure 13a and 13b.

In order to estimate MFS over a life-time horizon, extrapolation is necessary after end of trial data. Extrapolation is done by fitting parametric functions using the patient level data for both treatment arms.

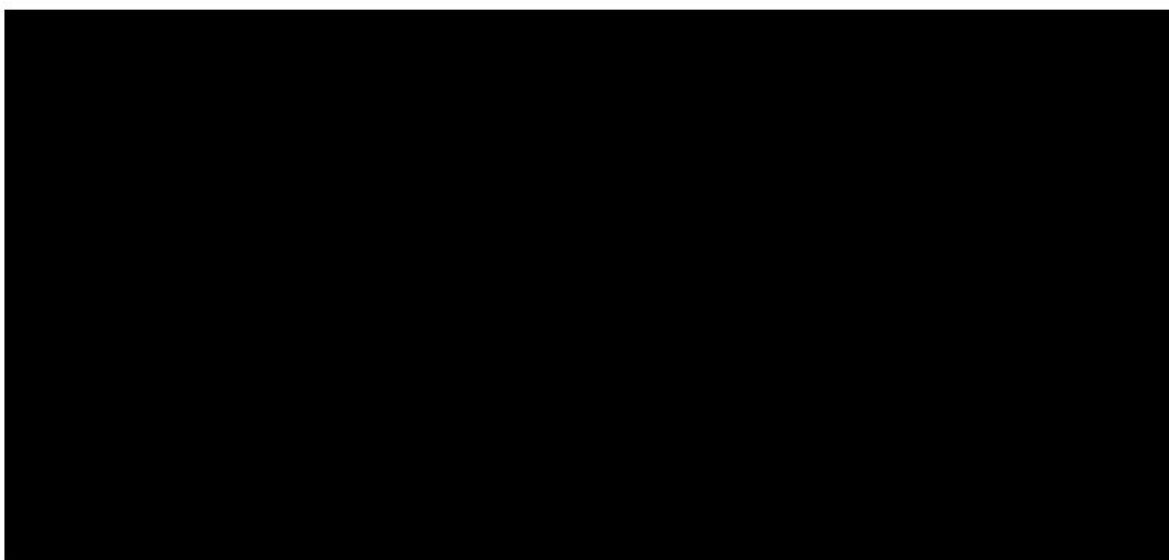
Table 15. AIC and BIC values for separately fitted parametric survival model curves: MFS-BMC analysis

Distribution	NUBEQA+ADT		ADT	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	3 029.3	3 034.2	2 801.2	2 805.5
Generalized gamma	3 001.4	3 015.9	2 752.8	2 765.7
Gompertz	3 015.6	3 025.4	2 794.3	2 802.9
Log-logistic	3 002.6	3 012.3	2 769.5	2 778.1
Log-normal	2 999.5	3 009.2	2 756.7	2 765.4
Weibull	3 004.1	3 013.8	2 777.9	2 786.6

Among the best-fitting models, the Gompertz model is used as the model base case and log-normal, and Weibull are explored in scenario analyses. The Gompertz model is deemed most appropriate for the base case because it is consistent with the choice of base case OS parametric survival curves and the reduced risk of the extrapolated MFS being higher than the extrapolated OS for the same treatment arm.



The final MFS curve for NUBEQA+ADT and ADT are presented in Figure 14.



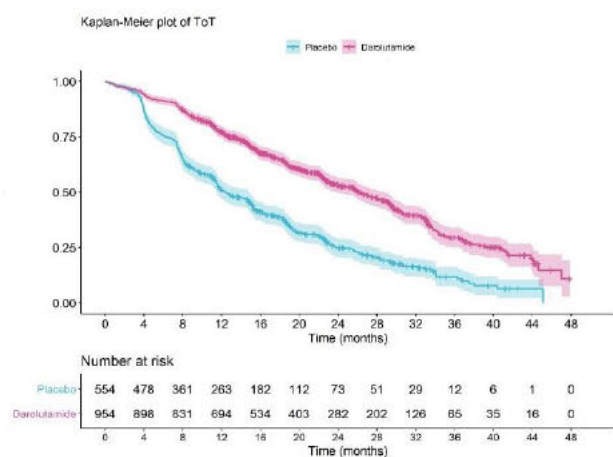
7.7 Effectiveness data: Time on treatment

Median treatment duration is 25.14 months (CI: 0.0-58.9 months) for patients in the NUBEQA+ADT arm. 22% receive equal or longer treatment than 36 months. The cost model uses only the NUBEQA+ADT curve to estimate the cost of treatment as ADT is continuously used as background therapy.

Figure 15 presents the KM curve of Time on treatment (ToT) by treatment arm.

For the approximately first 3 months, the KM curves for the two treatment arms are the same (as there have not been any planned visits during this period). After approximately 3 months the KM curve for the ADT arm is consistently lower than the KM curve for the NUBEQA+ADT arm. Each curve shows significant drops at 4-month intervals, corresponding to the planned visits during the trial, where patients are most likely to discontinue treatment due to adverse events or sign of progression. Patients may have also discontinued treatment at unplanned visits in the 4 months between scheduled visits.

Figure 15. KM-curve for ToT



Considering the AIC/BIC statistics and visual fit to the observed KM data, generalized gamma, Gompertz, log-normal and Weibull are the best fitting models, as they all fitted the observed KM data well within the trial follow-up period. Among the best-fitting models, the Gompertz model is used as model base case.

Together with generalized gamma, it is the only model deemed to extrapolate ToT for NUBEQA+ADT in a clinically plausible way, because all of the other models estimated that some patients would still be on active treatment after 10 years, which is not clinically plausible. Overall Gompertz is more conservative and has a better AIC/BIC than generalized gamma.

Table 16. AIC and BIC values for separately fitted parametric survival model curve for ToT

Distribution	NUBEQA+ADT	
	AIC	BIC
Exponential	7 874.0	7 878.9
Generalized Gamma	7 817.8	7 832.3
Gompertz	7 817.6	7 827.3
Log-logistic	7 850.4	7 860.2
Log-normal	7 922.4	7 932.1
Weibull	7 822.3	7 832.0

The Parametric survival curve are shown in Figure 16 and the final base case TOT curve for NUBEQA+ADT is presented in Figure 17.



Based on clinical background ADT is applied for the entire nmCRPC health state both in the NUBEQA+ADT arm as well as ADT alone arm.

7.8 Adverse Events

The low propensity of NUBEQA+ADT for dizziness and fatigue, along with less neurocognitive impairment, minimizes the possibility of falls and fractures in nmCRPC patients, and can help patients avoid these costly AEs and help to preserve QoL.

In the model, AEs and SSEs for nmCRPC patients have a negative impact on patients' HRQoL and increase costs. In the model, all Grade 3 and 4 AEs that occurred in $\geq 5\%$ (any Grade AEs) of patients in either group for the NUBEQA+ADT or ADT arms in the ARAMIS-trial were included in the model using the 2018 data cut. The duration of adverse events and SSEs which are used for estimating the impact of adverse events and SSEs on QoL are taken from the PREVAIL trial reported in the NICE evaluation, which is similar as in the FINOSE evaluation for Xtandi (FINOSE 2019). Adverse events are included as a one-off cost based on the AE rates shown in the table below.

The model only considers adverse events and SSEs associated with the initial nmCRPC treatments. Adverse events and SSEs which are associated with subsequent mCRPC treatments are not considered in the model. The table below summarizes the adverse events and SSE rates used in the model.

Table 17. Overview on included adverse events

AE rates	NUBEQA+ADT (ARAMIS N=954)	ADT (ARAMIS N=554)
Anemia	0.008	0.004
Arthralgia	0.003	0.004
Back pain	0.004	0.002
Diarrhea	-	0.002
Fatigue	0.004	0.009
Hypertension	0.031	0.022
Nausea	0.002	-
Pain in an extremity	-	0.002
Urinary retention	0.016	0.020
Urinary tract infection	0.006	0.005
Spinal cord compression	0.002	0.002
Pathological bone fracture	-	0.002

Adverse events: Costs

Costs for managing AE and SSEs are applied as one-off costs at the beginning of the model for each modelled treatment arm based on specific rates of adverse events and SSEs and the same unit costs of adverse events and SSEs. Unit costs for managing adverse events and SSEs are sourced from DRG Takster 2020. The one-off adverse events and SSE costs applied to each treatment arm are summarized in the table below.

The adverse events included are of grade 3-4 category as they generate resource use. Clinical experts state that each event requires a physician visit thus an ambulate care visit is scheduled. This is a conservative approach as there might however be double counting considering that patients are followed-up every three months. Anemia is a severe adverse event where acute help might be necessary with blood transfusion.

Table 18 Adverse events and SSEs cost in the model

	Unit cost (DKK)	Source
AEs		
Anemia	55 653.50	Average: 16MA05 Hæmolystiske anæmier og anæmier forårsaget af enzymatiske forstyrrelser m.m.; 16MP06 Mangelanæmier
Arthralgia	1932.00	11MA98-MDC11 1 1-dagsgruppe, Langliggertakst 0 CRPC
Back pain	1932.00	11MA98-MDC11 1 1-dagsgruppe, Langliggertakst 0 CRPC
Diarrhea	1932.00	11MA98-MDC11 1 1-dagsgruppe, Langliggertakst 0 CRPC
Fatigue	1932.00	11MA98-MDC11 1 1-dagsgruppe, Langliggertakst 0 CRPC

Hypertension	1932.00	11MA98-MDC11 1 1-dagsgruppe, Langliggertakst 0 CRPC
Nausea	1932.00	11MA98-MDC11 1 1-dagsgruppe, Langliggertakst 0 CRPC
Pain in an extremity	1932.00	11MA98-MDC11 1 1-dagsgruppe, Langliggertakst 0 CRPC
Urinary retention	1932.00	11MA98-MDC11 1 1-dagsgruppe, Langliggertakst 0 CRPC
Urinary tract infection	1932.00	11MA98-MDC11 1 1-dagsgruppe, Langliggertakst 0 CRPC
SSE		
Spinal cord compression	45 532.00	Dekompression, 08MP06 - DRG Takster 2020
Pathological bone fracture	98 060.00	Combined cost of: Radiation to bone - Strålebehandling, kompleks, 3-4 fraktioner, 27MP02 - DRG Takster 2020 Surgery to bone - Øvrige kirurgiske procedurer, ryg/hals, 08MP62 - DRG Takster 2020 Chemoterapi - Kemoterapi, basis, 27MP24 - DRG Takster 2020 Source: https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering/takster-drg/takster-2020

Table 19. Adverse events and SSE one-off costs used in the model

Treatment arm	AEs one-off costs (DKK)	SSEs one-off costs (DKK)
NUBEQA+ADT	596.31	95.45
ADT	326.46	259.19

Table 20. Adverse events and SSE rates used in the model

	NUBEQA+ADT (ARAMIS) n=954	ADT (ARAMIS) n=554
AE rates (Grade 3/4)		
Anemia	0.008	0.004
Arthralgia	0.003	0.004
Back pain	0.004	0.002
Diarrhea		0.002
Fatigue	0.004	0.009
Hypertension	0.031	0.022
Nausea	0.002	
Pain in an extremity		0.002
Urinary retention	0.016	0.020
Urinary tract infection	0.006	0.005
SSE rates (one off)		
Spinal cord compression	0.002	0.002
Pathological bone fracture		0.002
Source: Fizazi et al, 2019; Data on file 2020		

7.9 Drug costs and administration costs

Costs for administration, side effects and diagnosis are mostly derived from the DRG Taksten 2020.

Drug costs in the nmCRPC state

The treatment costs for one month of NUBEQA is 28 128.66 DKK per package (112 tablets a 300mg). Bayer aims to participate in price negotiation with AMGROS. Results in the model are though based on the PPP for NUBEQA.

ADT given in the form of Leuprorelin 11.25 mg has a cost per month of 844.19 DKK. Drug costs are shown in the table below. Wastage is not included as NUBEQA is a tablet that is not shared. Further treatment follows the TOT from the ARAMIS trial. Wastage is included only for vials.

Table 21. Drug costs

Drug	Concentration	Pack/vial size	Dose per pack/vial	PPP (per pack) DKK	Dosing	Cost per model cycle DKK	Source for drug costs
NUBEQA	300mg	112 tablets	33 600mg	28 128.66	1 200mg daily, oral	28 128.66	Medicinpriser.dk
ADT (Leuprorelin)							
Leuprorelin (3 months depot)	11.25mg	1 injection	11.25mg	2 753.05	11.25mg, for 3 months depot	844.19	Medicinpriser.dk
Total ADT costs							
First cycle	844.19						
Thereafter	844.19						

Apart from the ADT arm, the costs for the ADT arm are also applied to the treatment arm of NUBEQA+ADT until metastatic progression. Bayer estimates in the model base case that a full vial will be used without vial sharing. This is clinical practice in Sweden for drugs taken intravenously and Bayer assumes that this is applicable also in Denmark.

ADT is given every three months in combination with nursing visits, who's time is representing the administration cost for ADT.

7.10 Subsequent treatment costs

The subsequent treatment options and distributions are based on two Swedish Key Opinion Leaders. We estimate that this clinical practise is also applicable in Denmark. Clinical experts outline that ARI should not be administered subsequently. A patient should rather receive ARI and chemotherapy after each other. Nevertheless, some patients might not tolerate chemotherapy.

The model has one mCRPC health state, so the subsequent treatment inputs in the model represent a basket of subsequent treatments used in all lines of mCRPC treatments as seen in the table below. ADT is given continuously in combination with all treatment alternatives.

Table 22 Overview on subsequent treatment

Treatment in nmCRPC	NUBEQA +ADT	ADT alone
First line treatment in progressed state, mCRPC	Docetaxel (90%) ZYTIGA (10%)	XTANDI (25%) ZYTIGA (25%) Docetaxel (50%)
Second line treatment in progressed state, mCRPC	ZYTIGA (75%) JEVTANA (12,5%) XOFIGO (12,5%)	XTANDI (25%) ZYTIGA (25%) Docetaxel (40%) XOFIGO (10%)
Third line treatment in progressed state, mCRPC	BSC (50%) JEVTANA (20%) XOFIGO (10%) Docetaxel (20%)	BSC (50%) JEVTANA (20%) XOFIGO (10%) Docetaxel (20%)

The subsequent treatment types and distributions in the model only affect the costs and are assumed to have no impact on efficacy. This is a limitation of the model as the modelled efficacy is linked to the subsequent treatments received in the clinical trials. It is estimated that of all patients who received first-line mCRPC treatment, 75% would receive second-line treatment and 50% would receive third line mCRPC.

ZYTIGA and XTANDI are assumed to have a mean treatment duration of 10.6 months (average of pre-chemo 13.8 months and 7.4 months post-chemo) and 13.25 months (average of pre-chemo 18.2 months and 8.3 months post-chemo) respectively, which are based on the respective clinical phase 3 study (Fizazi et al 2012; Scher et al 2012; Beer et al 2014; Ryan et al 2015). For XOFIGO, the mean duration of treatment is estimated to 6 x 4-weekly cycles and for docetaxel and JEVTANA the mean durations are estimated to 6 x 3-weekly cycles respectively. The cost of prednisolone/prednisone in combination with ZYTIGA, docetaxel and JEVTANA are added on in the model. Also, docetaxel is combined with dexamethason as premedication 12 hours, 3 hours and 1 hour a 8 mg. ADT is given as continuous background therapy. The mean duration of ADT subsequent treatment is assumed to be the weighted average duration of how long a patient remains in the progressive state on NUBEQA+ADT and ADT alone being 106 weeks.

BSC is represented by treatment with prednisolone/prednisone and occurs similar between the treatment arms. Thus, the costs cancel each other out.

It is further assumed that for all patients who received first-line mCRPC treatment, 75% and 50% would receive second line and third line mCRPC treatments.

Drug acquisition and administration costs associated with subsequent treatments for mCRPC are provided in Table 23 and 24.

Table 23. Subsequent treatment drug costs and dosing

Drug	Concentration	Pack/vial size	Dose per pack/vial	Cost (per pack), DKK	Dosing	Cost model per cycle, DKK	Source
Docetaxel	20.0mg	1.0ml	20mg	71.00	75mg/m ² Q3W, IV	400.00	Medicinpriser.dk
	20.0mg	4.0ml	80mg	150.00			Medicinpriser.dk
	20.0mg	8.0ml	160mg	309.00			Medicinpriser.dk
ZYTIGA	500.0mg	56 tablets	28000mg	21 075.12	1000mg daily, oral	21 075.12	Medicinpriser.dk (500 mg, 56 tabs)
XOFIGO	1000.0mg	6.0ml	6000kBq	32 780.00	55kBq/kg Q4W, IV	32 780.00	Bayer (Xofigo, 6 ml, 1000 mg)
JEVTANA	40.0mg	1.5ml	60mg	28 309.52	25mg/m ² Q3W, IV	37 746.03	Medicinpriser.dk
XTANDI	40.0mg	112 tablets	4480mg	21 535.81	160mg daily, oral	21 535.81	Medicinpriser.dk (40 mg, 112 tabs)
Prednisone	50mg	30 tablets	1500mg	56.38	10mg daily, oral	31.57	Medicinpriser.dk (5 mg, 100 tabs)
Prednisolone	10.0mg	100 tablets	1000mg	123.95	10mg daily, oral	23.14	Medicinpriser.dk (5 mg, 300 tabs)

Table 24. Administration costs for treatments in mCRPC

Treatments	Cost per administration, DKK	Cost model cycle, DKK	Type of administration	Source
Docetaxel	1 932.00	2 576.00	Intravenous infusion	DRG-takst 2020: 11MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, BWAA62 - Medicingivning ved intravenøs infusion
Jevtana	1 932.00	2 576.00		
Radium-223	1 932.00	1 932.00	Radiation therapy	DRG-takst 2020: 11MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, BWAA90 - Medicingivning ved anden specificeret måde

It is assumed that the administration takes circa three hours with intravenous chemotherapy infusion. Weighted one-off costs of subsequent treatments are estimated for each modelled arm based on the distribution of patients receiving each type of subsequent treatment, resulting in one-off weighted subsequent treatment drug costs of 274 948 and 336 098 DKK and drug administration costs of 15 504 DKK and 13 041 DKK for the NUBEQA+ADT arm and ADT arm respectively. These one-off costs are applied to patients who had metastatic progression in each model cycle as seen in the table below.

Table 25. Subsequent treatment costs applied in the model

Treatment	Average one-off drug costs, DKK	Average one off-drug admin costs, DKK
ADT	22 402.47	-
ZYTIGA	243 158.92	-
XTANDI	310 190.17	-
Docetaxel	2 243.50	11 592.00
XOFIGO	196 680.00	11 592.00
JEVTANA	169 980.22	11 592.00
No treatment / BSC	-	-

7.11 Other resource use

Healthcare resource use assumptions and utilisation for the nmCRPC and mCRPC states are based on expert opinions.

Based on Swedish clinical expert opinion, it is assumed that all treatment arms have the same healthcare resource use. Unit costs are sourced from relevant DRG-takster. The table below outlines the assumed resource use and costs.

Table 26. Resource use

Resource	nmCRPC- frequency per model cycle (28 days)		mCRPC- frequency per model cycle (28 days)	Unit cost	Source
	NUBEQ A	ADT	All arms		
Outpatient visit – consultant	0.17	0.17	0.33	1 932	11MA98-MDC11 1 1-dagsgruppe, Langliggertakst 0 CRPC
Outpatient visit – nurse	0.33	0.33	1.00	554	https://medicinraadet.dk/media/weslftgk/vaerdisaetning-af-enhedsomkostninger-vers-13_adlegacy.pdf
CT scan	0.01	0.01	0.03	1 862	CT-scanning, ukompliceret, el. osteodensitometri 30PR07 - DRG takster 2020
Bone scan	0.01	0.01	0.03	747	Røntgenundersøgelse (alm), kompliceret 30PR17 - DRG Takster 2020
Full blood count	0.33	0.33	1.00	-	Included in Outpatient visit - nurse
Liver function test	0.33	0.33	1.00	60	ASAT+ ALAT–Rigshospitalets metodeliste 2020 https://labportal.rh.dk/Metodeliste.asp?Pris=Show
Kidney function test	0.33	0.33	1.00	89	Prislista 2019 (Dansk P-albumin (ALB) 28 DKK https://labportal.rh.dk/Metodeliste.asp)
PSA count	0.33	0.33	1.00	91	PSAT P-Prostata-specifikt antigen; massek. https://labportal.rh.dk/Metodeliste.asp
Radiography/MRI scan	0.01	0.01	0.03	2 348	MR-scanning, ukompliceret, 30PR03 - DRG Taksten 2020
ECG	0.01	0.01	-	600	https://www.aleris-hamlet.dk/hospital/hjertesygdomme/ekg-elektrokardiogram/priser-ekg-elektrokardiogram/
Ultrasound	0.01	0.01	0.03	1 526	UL-scanning, kompliceret 30PR10 - DRG Taksten 2020

All patients are assumed to incur a palliative care cost before death. A one-off terminal care cost of 88 801.00 DKK (DRG takster 2020: Specialiseret Palliativ indsats, Stor) is applied to all patients who die in each model cycle. This accounts for both treatment arms. Patients that die from CRPC are assumed to be frail and require specialist palliative care. The cost is varied in the OSWA showing limited impact to the incremental cost.

Indirect costs are included as both transportation costs (100 DKK per occasion) and loss of income (179 DKK per hour) in line with the MR guidelines. Note that the modelled patient population is of a mean age of 74 years which means that they are retired from work. Indirect costs are attached to hospital and physician visits.

7.12 Summary of key model assumptions

A summary of key model assumptions for the model base case is detailed in Table 27.

Table 27. Overview on key assumptions

Assumption	Assumption description	Justification
Time horizon	10 years (lifetime horizon)	The economic model runs for 10 years to reflect a life-time horizon. The impact of varying the time horizon on the results is tested in scenario analysis.
NUBEQA and ADT MFS curve	Gompertz	The Gompertz curve is selected for the base case as it had a good visual and statistical fit (based on the AIC and BIC statistics) and provided a plausible extrapolation. Alternative plausible parametric survival curves are explored in scenario analysis.
NUBEQA and ADT OS curve	Gompertz	

8 Results

8.1 Base case results

Results in the base case present the comparison of NUBEQA+ADT to ADT alone. Treatment duration is taken from the ARAMIS-trial. OS is modelled using parametric curves according to Gompertz.

The incremental total costs for NUBEQA+ADT versus ADT are 778 016 DKK, see Table 28.

Table 28. Base-case model results: breakdown of costs NUBEQA+ADT compared to ADT

Cost Item	NUBEQA+ADT (DKK)	ADT (DKK)
Drug and admin costs		
Drug and admin costs - MFS background therapy		
Drug and admin costs - PPS		
Monitoring costs - MFS		
Monitoring costs - PPS		
SSE and AE costs		
Indirect costs		
Terminal care costs		
Total costs		
Incremental costs (DKK)		

8.2 Scenario analysis

A scenario analysis was run with the parametric survival approach Weibull as this was both the statistical best fit and a point too conservative. With Weibull for both MSF and OS, the estimated median OS is 81.87 months for NUBEQA+ADT and 59.95 months for ADT alone. The incremental costs are 778 016 DKK.

Table 29 presents the list of scenario analysis explored and the settings for each. Assumptions regarding different time horizons, different OS projection approaches (Weibull and Log-logistics), ToT projection approach (Weibull) and a 0% discount rate have the largest impact on cost-effectiveness results and conclusions. Other scenarios explored had limited impact on the cost-effectiveness results and conclusions.

Table 29. Scenario analysis: settings and results

Parameter	Base-case Setting	Sensitivity Analysis Setting	Incremental costs (DKK)
Base case			
Time horizon	10 years	5 years	
		15 years	
Cost discount	4%	0%	
		5%	
Baseline metastasis assumptions	MFS-BMC	MFS-BME	
Account for drug wastage	Yes	No	
MFS projection approach (MFS-BMC)	Gompertz	Log-normal	
		Weibull	
ToT projection approach	Gompertz	Generalized Gamma	
		Weibull	
OS projection approach	Gompertz	Weibull	
		Log-logistic	
Half-cycle correction	Included	Excluded	
Extrapolation of both MFS and OS	Gompertz	Weibull	
OS data	Cross-over adjusted with RPSFT	Cross-over unadjusted OS-curve	

Further a one-way sensitivity analysis (OWSA) was run including all cost variables and frequencies. Each parameter was varied between its upper and lower bound values. The upper and lower bound values were taken from 95% confidence intervals or estimated based on standard errors and sample size if these data were available. In the absence of these data, the standard error was assumed to be 10% of the mean value, see the sheet *parameters* in the model-file for the lower and upper values and the sheet *OWSA* for the results.

9 Budget impact

Currently, standard of care is ADT alone. [REDACTED]

[REDACTED] According to estimations of fagudvalge 100 patients are candidates for ARI including NUBEQA that as an adverse event profile that is almost similar to ADT alone.

The budget impact model is based on the cost-analysis meaning that all cost variables are included except indirect cost. This means drug costs, costs for disease monitoring treatment of adverse events, subsequent treatment etc. Costs are not discounted and given over a five-year time horizon which thereby reflects costs occurring during a five-year time horizon thereby including all disease stages i.e. metastasis free and metastatic.

Table 30: Amount of new patients per year

	NUBEQA+ADT recommended as standard of care					NUBEQA+ADT not recommended as standard of care				
	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
NUBEQA+ADT	[REDACTED]									
ADT	[REDACTED]									

Based on the base-case assumption the budget impact is shown in the table below (milj DKK).

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
NUBEQA+ADT recommended as standard of care	[REDACTED]				
NUBEQA+ADT not recommended as standard of care	[REDACTED]				
Budget impact	[REDACTED]				

10 References

- Bayer. HTA advisory board: treatment of high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: 2017.
- Beebe-Dimmer, J.L. et al Timing of androgen deprivation therapy use and fracture risk among elderly men with prostate cancer in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(1):70-8.
- Beer, T.M. et al (2014) Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 371 (18): 1755-6.
- Beer, T. M. et al (2017). Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 71(2): 151-154.
- FINOSE (2019) Xtandi (enzalutamide) - FINSOE joint assessment report.
- Fizazi, K. et al (2014). Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose-escalation and randomised phase 2 dose expansion trial. *The lancet oncology* 15(9): 975-985.
- Fizazi, K. et al (2019). Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine.*
- Fizazi K. et al (2020). Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamid. *New England Journal of Medicine.* 383(11):1040-1049.
- Hamilton, E.J. et al (2010) Structural decay of bone microarchitecture in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(12):456-63.
- Keating, N.L., O'Malley, A.J., Smith, M.R. (2006) Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 24(27):4448-56.
- Latimer, N. et al (2020) Methods for estimating survival benefits in the presence of treatment crossover: A simulation study. Available at: https://www.sheffield.ac.uk/polopoly_fs/1.2280381/file/N_Latimer_detailed.pdf. Accessed: 22 April 2020.
- Michaelson, M.D., Cotter, S.E., Gargollo, P.C., Zietman, A.L., Dahl, D.M., Smith, M.R. (2008) Management of complications of prostate cancer treatment. *CA Cancer J Clin.*58(4):196-213.
- NUBEQA SPC. (2020). Summary of Product Characteristics.
- Ryan. et al (2015) Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall study analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:152-60.
- Sharifi, N., Gulley, J.L., Dahut, W.L. (2005) Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA.* 294(2):238-44
- Scher, H. I. et al (2012) Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *New England Journal of Medicine.* 367 (13): 1187-97.
- Scher, H. I., K. Solo, J. Valant, M. B. Todd and M. Mehra (2015). Prevalence of prostate cancer clinical states and mortality in the United States: estimates using a dynamic progression model. *PLoS One* 10(10): e0139440.
- Smith, M. R. et al (2020). Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.011>.
- Smith, M. R. et al (2013). Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *Journal of Clinical Oncology* 31(30): 3800.
- Sternberg, C.N. et al (2020) Enzalutamide and survival in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine.* 382:2197-2206.
- Sundhedsdatastyrelsen (2020). Nye kræfttilfælde i Danmark. *Cancerregisteret* 2018.
- Winters-Stone, K. M., E. Moe, J. N. Graff, N. F. Dieckmann, S. Stoyles, C. Borsch, J. J. Alumkal, C. L. Amling and T. M. Beer (2017). Falls and Frailty in Prostate Cancer Survivors: Current, Past, and Never Users of Androgen Deprivation Therapy. *J Am Geriatr Soc* 65(7): 1414-1419.

Appendix 1

Summary of outcomes

Table A1 Results of ARAMIS trial

Trial name: ARAMIS
 NCT number: NCT02200614

Outcome	Study arm	Result (95% CI)	Absolute Difference	Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Hazard/Odds /Risk ratio	95% CI	P value		
Median (months) OS	NUBEQA+ADT (N=955)	NR	-	-	-	-	Description of methods used for estimation: Hazard ratio and 95% CI was based on Cox Regression Model, stratified PSADT (<= 6 months vs. > 6 months) and use of osteoclast-targeted therapy. Two-sided p-value from log rank test. The extrapolated median OS is estimated via the base case survival model (Gompertz). NR = Not reached A: Value cannot be estimated due to censored data.	Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020, Data on file 2020
	ADT alone (N=554)	NR						
Extrapolated Median (months) OS	NUBEQA+ADT (N=955)	67.2	15.7	-	-	-		
	ADT alone (N=554)	51.5						
3-year survival (% patients)	NUBEQA+ADT (N=955)	82.6% (79.6-85.5)	5.7% p.p.	HR: 0.685	0.533-0.881	0.003048		
	ADT alone (N=554)	76.9 (72.4-81.4)						
4-year survival (% patients)	NUBEQA+ADT (N=955)	71.2% (65.4-77.0)	11.8% p.p.	HR: 0.685	0.533-0.881	0.003048		
	ADT alone (N=554)	59.4% (50.0-68.7)						
[REDACTED]								

Outcome	Study arm	Result (95% CI)	Absolute Difference	Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Risk ratio	95% CI	P value		
Grade 3 or 4 events n (%)	NUBEQA+ADT (N=955)	251 (26.3%)	4.6 p.p. ██████	██████	██████████		The absolute and relative difference were not been estimated as part of the statistical analysis plan for the study but were performed solely for the purpose of this submission.	Fizazi et al 2020, Data on file 2020 EMA NUBEQA 2020
	ADT alone (N=554)	120 (21.7%)	██████					
Grade 5 events n (%)	NUBEQA+ADT (N=955)	38 (4.0%)	0.6 p.p. ██████	██████	██████████	-		
	ADT alone (N=554)	19 (3.4%)	██████					
TEAE grade 5 with causal relationship n (%)	NUBEQA+ADT (N=955)	1 (0.1%)	0.3 p.p. ██████	██████	██████████	-		
	ADT alone (N=554)	2 (0.4%)	██████					
FACT-P PCS, time (months) to deterioration in months	NUBEQA+ADT (N=955)	11.1 (CI 11.0-11.1)	3.2 (CI: NA)	0.796	0.697 -0.908	of 0.000517	FACT-P	Fizazi et al 2020, Data on file 2020
	ADT alone (N=554)	7.9 (CI 7.5- 11.1)						
FACT-P total score at 16 weeks: % of patients with deterioration of FACT-P (95% CI) n (%)	NUBEQA+ADT (N=955)	██████████	██████████	NA	NA	NA	The CI for the absolute difference had not been estimated as part of the statistical analysis plan for the study but were performed solely for the purpose of this submission.	Fizazi et al 2020, Data on file 2020,
	ADT alone (N=554)	██████████						

Outcome	Study arm	Result (95% CI)	Absolute Difference	Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Hazard/Odds /Risk ratio	95% CI	P value		
Median non-censored (months) <i>MFS</i>	NUBEQA+ADT (N=955)	40.37 (34.33-NR)	21.94 p.p.	HR: 0.413	0.341-0.500	<0.000001	HRs were based on Cox regression models. The analysis was stratified according to PSA doubling time (≤6 months or >6 months) and the use of osteoclast-targeted therapy at randomisation. NR = Not reached	Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020, Data on file 2020
	ADT alone (N=554)	18.43 (15.51-22.34)						
3-year MFS rate non-censored (%)	NUBEQA+ADT (N=955)	54.3% (46.6-62.0)	27.5 p.p.	HR: 0.356	0.287-0.441	< 0.000001		
	ADT alone (N=554)	26.8% (16.0-37.5)						
Median censored (months) <i>MFS</i>	NUBEQA+ADT (N=955)	40.51 (35.78-NR)	18.43 p.p.	HR: 0.356	0.287-0.441	< 0.000001		
	ADT alone (N=554)	22.08 (18.33-25.76)						
3-year MFS rate censored (%)	NUBEQA+ADT (N=955)	57.3% (49.2-65.4)	28.5 p.p.	HR: 0.484	0.287-0.815	0.005294		
	ADT alone (N=554)	28.8% (17.2-40.3)						
3-year SSE-free rate (% patients)	NUBEQA+ADT (N=955)	96.2% (94.6-97.9)	3.8 p.p. (0.002-0.074)	HR: 0.484	0.287-0.815	0.005294	Percentages for the type of SSE were manually calculated by treatment arm from the number of patients with event. Hazard ratio and 95% CI was based on Cox Regression Model, stratified PSADT (<= 6 months vs. > 6 months) and use of osteoclast-targeted therapy. Median and 95% CIs computed using Kaplan-Meier estimates. All analyses for the placebo group include the 170 patients who crossed over to receive darolutamide during the open-label period. NR = Not reached	Fizazi et al 2019, Fizazi et al 2020, Data on file 2020
	ADT alone (N=554)	92.4% (89.2-95.6)						

Appendix 2

Table A2 Main study characteristics

Trial name	ARAMIS
NCT number	NCT02200614
Objective	Evaluation of the efficacy of darolutamide for delaying metastasis and death in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer.
Publications – title, author, journal, year	<p>Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer, K Fizazi et al, N Engl J Med. 2019 Mar 28,380(13):1235-1246</p> <p>Other publications: Evaluation of Clinically Relevant Drug-Drug Interactions and Population Pharmacokinetics of Darolutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of Pre-Specified and Post Hoc Analyses of the Phase III ARAMIS-trial, N Shore et al, Target Oncol. 2019 Oct,14(5):527-539</p>
Study type and design	<p>Multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 3 study. Patients had to be diagnosed with nmCRPC, had a PSA baseline level ≥ 2 ng/mL and a PSA doubling time less or equal to 10 months.</p> <p>Enrolled patients were randomly assigned in a 2:1 ratio in a double-blind manner to receive either darolutamide (300 mg x 2, twice daily) with food or matched placebo. Randomisation was stratified according to PSA doubling time (≤ 6 months or > 6 months) and the use of osteoclast-targeted therapy at randomization (yes/no). Patients continued taking the randomly assigned regimen until protocol-defined progression, discontinuation of the regimen because of adverse events, or withdrawal of consent. Patients continued to receive androgen-deprivation therapy throughout the trial.</p>
Follow-up time	Median follow-up time 29.1 months (0.1 to 60.0 months)
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Males aged ≥ 18 years. • Histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma of prostate without neuroendocrine differentiation or small cell features. • CRPC defined as 3 rising PSA levels after the nadir taken ≥ 1 week apart during ADT. • Castrate level of serum testosterone (< 1.7 nmol/l [50 ng/dl]) on GnRH agonist or antagonist therapy or after bilateral orchiectomy. Patients who have not undergone bilateral orchiectomy must continue GnRH therapy during the study. • PSADT ≤ 10 months and PSA ≥ 2 ng/ml at screening. • ECOG performance status of 0-1. <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • History of metastatic disease at any time or presence of detectable metastases by blinded central reading within 42 days prior to start of study treatment. Presence of pelvic lymph nodes < 2 cm in short axis below the aortic bifurcation is allowed. • Symptomatic local-regional disease that requires medical intervention including moderate/severe urinary obstruction or hydronephrosis due to PC. • Prior treatment with: <ul style="list-style-type: none"> ○ Second-generation ARIs such as enzalutamide, ARN-509, ODM-201, other investigational ARIs; ○ CYP17 enzyme inhibitor such as abiraterone acetate, TAK-700; or

	<ul style="list-style-type: none"> ○ oral ketoconazole longer than for 28 days. • Prior chemotherapy or immunotherapy for PC, except adjuvant/neoadjuvant treatment completed > 2 years before randomisation. • Radiation therapy (EBRT), brachytherapy, or radiopharmaceuticals) within 12 weeks before randomisation. • Treatment with an osteoclast-targeted therapy (bisphosphonate or denosumab) to prevent SREs within 12 weeks before randomisation. Patients receiving osteoclast-targeted therapy to prevent bone loss at a dose and schedule indicated for osteoporosis may continue treatment at the same dose and schedule <p>Key: AR: androgen receptor; CRPC: castration-resistant prostate cancer; EBRT: external beam radiation therapy; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GnRH: gonadotropin-releasing hormone; PSADT: prostate-specific antigen doubling time; SRE: skeletal-related event.</p>																																																							
Intervention	<p>A total of 1.509 patients were enrolled and randomized (955 patients to the darolutamide+ADT group and 554 patients to the ADT alone group).</p> <p>The patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive 1200 mg darolutamide (600 mg, given as two 300-mg tablets, twice daily) or placebo while continuing ADT.</p>																																																							
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="485 866 804 969"></th> <th data-bbox="804 866 1118 969">NUBEQA+ADT (N = 955)</th> <th data-bbox="1118 866 1434 969">ADT alone (N = 554)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="485 969 1434 1023">Age, years</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1023 804 1077">Median</td> <td data-bbox="804 1023 1118 1077">74</td> <td data-bbox="1118 1023 1434 1077">74</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1077 804 1131">Range</td> <td data-bbox="804 1077 1118 1131">48-95</td> <td data-bbox="1118 1077 1434 1131">50-92</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="485 1131 1434 1184">Race, n (%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1184 804 1238">Missing^a</td> <td data-bbox="804 1184 1118 1238">36 (3.8)</td> <td data-bbox="1118 1184 1434 1238">19 (3.4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1238 804 1292">Asian</td> <td data-bbox="804 1238 1118 1292">122 (12.8)</td> <td data-bbox="1118 1238 1434 1292">71 (12.8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1292 804 1346">Black or African American</td> <td data-bbox="804 1292 1118 1346">28 (2.9)</td> <td data-bbox="1118 1292 1434 1346">24 (4.3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1346 804 1400">Other</td> <td data-bbox="804 1346 1118 1400">9 (0.9)</td> <td data-bbox="1118 1346 1434 1400">6 (1.1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1400 804 1453">White</td> <td data-bbox="804 1400 1118 1453">760 (79.6)</td> <td data-bbox="1118 1400 1434 1453">434 (78.3)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="485 1453 1434 1507">Geographical region, n (%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1507 804 1561">North America</td> <td data-bbox="804 1507 1118 1561">108 (11.3)</td> <td data-bbox="1118 1507 1434 1561">76 (13.7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1561 804 1615">Asia Pacific</td> <td data-bbox="804 1561 1118 1615">119 (12.5)</td> <td data-bbox="1118 1561 1434 1615">67 (12.1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1615 804 1668">Rest of the world (ROW)</td> <td data-bbox="804 1615 1118 1668">728 (76.2)</td> <td data-bbox="1118 1615 1434 1668">411 (74.2)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="485 1668 1434 1722"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1722 804 1848">Median time from initial diagnosis to randomisation, months</td> <td data-bbox="804 1722 1118 1848">86.15</td> <td data-bbox="1118 1722 1434 1848">84.23</td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1848 804 1928">Median serum PSA level, ng/ml</td> <td data-bbox="804 1848 1118 1928">9.030</td> <td data-bbox="1118 1848 1434 1928">9.670</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="485 1928 1434 1977">PSA doubling time</td> </tr> </tbody> </table>			NUBEQA+ADT (N = 955)	ADT alone (N = 554)	Age, years			Median	74	74	Range	48-95	50-92	Race, n (%)			Missing^a	36 (3.8)	19 (3.4)	Asian	122 (12.8)	71 (12.8)	Black or African American	28 (2.9)	24 (4.3)	Other	9 (0.9)	6 (1.1)	White	760 (79.6)	434 (78.3)	Geographical region, n (%)			North America	108 (11.3)	76 (13.7)	Asia Pacific	119 (12.5)	67 (12.1)	Rest of the world (ROW)	728 (76.2)	411 (74.2)				Median time from initial diagnosis to randomisation, months	86.15	84.23	Median serum PSA level, ng/ml	9.030	9.670	PSA doubling time		
	NUBEQA+ADT (N = 955)	ADT alone (N = 554)																																																						
Age, years																																																								
Median	74	74																																																						
Range	48-95	50-92																																																						
Race, n (%)																																																								
Missing^a	36 (3.8)	19 (3.4)																																																						
Asian	122 (12.8)	71 (12.8)																																																						
Black or African American	28 (2.9)	24 (4.3)																																																						
Other	9 (0.9)	6 (1.1)																																																						
White	760 (79.6)	434 (78.3)																																																						
Geographical region, n (%)																																																								
North America	108 (11.3)	76 (13.7)																																																						
Asia Pacific	119 (12.5)	67 (12.1)																																																						
Rest of the world (ROW)	728 (76.2)	411 (74.2)																																																						
Median time from initial diagnosis to randomisation, months	86.15	84.23																																																						
Median serum PSA level, ng/ml	9.030	9.670																																																						
PSA doubling time																																																								

	Median, months	4.389	4.650
	≤ 6 months, n (%)	667 (69.8)	371 (67.0)
	> 6 months, n (%)	288 (30.2)	183 (33.0)
	Use of bone sparing agent, n (%)		
	No	924 (96.8)	522 (94.2)
	Yes	31 (3.2)	32 (5.8)
	Number of prior hormonal therapies, n (%)^b		
	1	177 (18.5)	103 (18.6)
	≥ 2	727 (76.1)	420 (75.8)
	Not applicable	51 (5.3)	31 (5.6)
	ECOG performance status, n (%)		
	0	650 (68.1)	391 (70.6)
	1	305 (31.9)	163 (29.4)
	<p>Key: ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (performance status), PSA – prostate-specific antigen, PSADT – prostate-specific antigen doubling time</p> <p>^a Data collection for race is not permitted in some countries (e.g. France).</p> <p>^bCommon previous hormonal therapies for prostate cancer (received by ≥10% of all patients) included leuprolide (52%), goserelin (32%), triptorelin (29%), bicalutamide (66%), flutamide (13%), and cyproterone (11%).</p>		
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints: The primary end point was metastasis-free survival, defined as the time from randomisation to confirmed evidence of distant metastasis on imaging or death from any cause, whichever occurred first.</p> <p>Secondary end points: The secondary end points were overall survival, time to pain progression (defined as either an increase of ≥2 points from baseline in the score assessed with the BPI-SF questionnaire or initiation of opioid treatment for cancer pain, whichever occurred first), time to first symptomatic skeletal event (defined as external-beam radiation therapy to relieve skeletal symptoms, new symptomatic pathologic bone fracture, occurrence of spinal cord compression, or tumor-related orthopedic surgical intervention), and time to cytotoxic chemotherapy</p> <p>State the primary and secondary outcomes of the study. E.g.: The primary endpoint was progression-free survival as assessed by the investigator, according to RECIST version 1.1. Secondary endpoints were overall survival, confirmed objective response according to RECIST version 1.1, response duration, progression-free survival assessed by an independent review facility, health-related quality of life (HRQoL) as assessed by QLQ-C30, and safety.</p>		
Method of analysis	The full intention-to-treat population, which was made up of all patients who underwent randomization, was included in the analysis of the primary end point. Data from		

	<p>patients without events were censored at the last assessment date. Kaplan–Meier curves, including median survival times and their 95% confidence intervals, were calculated; the hazard ratio was calculated with a Cox proportional-hazards model. Secondary and exploratory end points were analyzed with the same methods as the primary end point, with the exception of the percentage of patients with PSA response and percentage of patients with deterioration in ECOG performance status, which were analyzed with the Cochran–Mantel–Haenszel test. Secondary end points were evaluated in a hierarchical order, with a significance level of 0.05 split between the primary analysis and final analysis (planned to occur after 240 deaths from any cause) of secondary end points. The end point of overall survival was used to determine the alpha spend and significance threshold for each of the secondary end points. Fizazi et al 2019)</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Medicinrådets protokol
for vurdering af
darolutamid til
behandling af højrisiko
ikke-metastaserende
kastrationsresistent
prostatakræft

Om Medicinerådet

Medicinerådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinerådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinerådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinerådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinerådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinerådets proces og metode, som du kan finde på Medicinerådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinerådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinerådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

Godkendt af Medicinerådet den 17. september 2020

Dokumentnummer 90430

Versionsnummer 1.0

© Medicinerådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinerådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Begreber og forkortelser	3
2	Introduktion	4
2.1	Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft	4
2.2	Darolutamid	4
2.3	Nuværende behandling	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	5
3.2	Effektmål	5
3.2.1	Kritiske effektmål	6
3.2.2	Vigtige effektmål	7
4	Litteratursøgning	8
5	Databehandling og -analyse	8
6	Evidensens kvalitet	10
7	Andre overvejelser	10
8	Relation til behandlingsvejledning	10
9	Referencer	10
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	12
11	Versionslog	13

1 Begreber og forkortelser

ADT	Androgen deprivationsterapi
AE	Uønsket hændelse (<i>Adverse event</i>)
CI	Konfidensinterval
CRPC	Kastrationsresistent prostatakraft (<i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FACT-P	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
ITT	<i>Intention to treat</i>
LHRH	<i>Luteinising Hormone Releasing Hormone</i>
mCRPC	Metastaserende kastrationsresistent prostatakraft (<i>Metastatic CRPC</i>)
MFS	Metastasefri overlevelse (<i>Metastasis free survival</i>)
nmCRPC	Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft (<i>Non-metastatic CRPC</i>)
OS	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP	<i>Per-protocol</i>
PSA	Prostata-specifikt antigen
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SRE	Skeletrelateret hændelse (<i>Skeletal-related event</i>)

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Bayer AB, som ønsker, at Medicinrådet vurderer darolutamid til højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft (nmCRPC). Vi modtog den foreløbige ansøgning den 11. maj 2020.

2.1 Ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakraft

Prostatakraft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakraft manifesterer sig især efter 60-årsalderen [1]. I 2018 blev der registreret 4.674 nye sygdomstilfælde [1]. Ved udgangen af 2018 var antallet af mænd med prostatakraft i Danmark 42.318 [1]. I perioden 2016-2018 var overlevelsen 99 % efter 1 år og 89 % efter 5 år [2].

Patienter med prostatakraft, der endnu ikke har modtaget kastrationsbehandling (androgen deprivationsterapi (ADT)) eller responderer på behandling med ADT, kaldes kastrationssensitive. De fleste kastrationssensitive prostatakrafttilfælde vil over tid udvikle sig til kastrationsresistente. Kastrationsresistent prostatakraft (CRPC) defineres ved serum testosteron i kastrationsniveau ($< 0,5$ ng/mL eller $1,7$ nmol/L) og progression enten biokemisk eller radiologisk [3]. Fagudvalget estimerer, at ca. 1.500 udvikler CRPC årligt [4].

Patienter med CRPC opdeles i to grupper i forhold til tilstedeværelse af metastaser. Ikke-metastaserende CRPC (nmCRPC) defineres som CRPC uden påviste fjernmetastaser. De fleste patienter med nmCRPC er asymptomatiske og har derfor forholdsvis god livskvalitet. Sygdommen betegnes som højrisiko nmCRPC i de tilfælde, hvor fordoblingstiden af prostata-specifikt antigen (PSA) er på 10 måneder eller mindre. PSA er en af de mest betydende faktorer for prognose før igangsættelse af behandling samt monitorering af behandlingseffekt. PSA-fordoblingstid på 10 måneder eller mindre er forbundet med en øget risiko for udvikling af metastaser [5]. Fagudvalget vurderer, at 100 patienter årligt vil være kandidater til behandling med darolutamid.

Median metastasefri overlevelse blandt mænd med højrisiko nmCRPC er mellem 16-18 måneder [5]. Fagudvalget estimerer, at medianoverlevelsen for patienter med højrisiko nmCRPC er ca. 3 år. Det anslås, at 5-årsoverlevelsen er ca. 20 % [5].

2.2 Darolutamid

Darolutamid er godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) til behandling af voksne patienter med højrisiko nmCRPC. Højrisiko defineres som PSA-fordoblingstid på eller under 10 måneder [6,7].

Darolutamid er et antiandrogen, som virker ved at hæmmer signalering fra androgenreceptorer, hvorved aktiviteten af androgener blokeres. Darolutamid gives i kombination med ADT. ADT virker ved at reducere androgenproduktionen i testiklerne men påvirker ikke androgenproduktionen i binyrerne eller i tumoren i prostata, hvorfor testosteron stadig kan detekteres i serum. Behandling med darolutamid i kombination med ADT vil resultere i, at effekten af tilstedeværende androgener reduceres [6,7].

Den anbefalede dosis af darolutamid er 600 mg (to tabletter á 300 mg) to gange dagligt. Behandlingen fortsættes indtil udvikling af metastaser eller intolerable uønskede hændelser. Darolutamid gives i kombination med ADT [6,7].

2.3 Nuværende behandling

I udgangspunktet tilbydes patienter med højrisiko nmCRPC behandling med livsforlængende sigte. Patienterne behandles med ADT, enten ved bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH)-analoger [3].

Der findes på nuværende tidspunkt ikke nogen anden standardbehandling i Danmark til patienter med højrisiko nmCRPC, hvor eneste tegn på sygdomsprogression er stigende PSA-niveau uden radiologisk bevis for fjernmetastaser.

3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vores vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har darolutamid i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med ADT alene til patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft?

Population

Patienter med højrisiko ikke-metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (nmCRPC). Højrisiko defineres som PSA-fordoblingstid på eller under 10 måneder og $PSA \geq 2$ ng/ml.

Intervention

Darolutamid, 600 mg to gange dagligt, i kombination med ADT.

Komparator

ADT.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 1. For hver effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

Tabel 1. Effektmål.

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median OS i antal måneder	6 måneder
			OS-rate ved 3 år	5 %-point
Bivirkninger / uønskede	Kritisk		Andel patienter med grad 5 bivirkninger	2 %-point

hændelser (AE'er)		Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Derudover en kort beskrivelse af hændelserne	
	Vigtig		Andel patienter med grad 3-4 AE'er	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne	Narrativ vurdering
Metastasefri overlevelse (MFS)	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Median MFS i antal måneder	12 måneder
			MFS-rate ved 3 år	20 %-point
Skeletrelaterede hændelser (SRE'er)	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der er fri for skeletrelaterede hændelser efter 3 år	5 %-point
Livskvalitet målt ved FACT-P	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter, som oplever en ≥ 10 points reduktion fra baseline ved kort (ml. 2-6 mdr.) og længere (> 6 mdr.) opfølgningstid	10 %-point

For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

3.2.1 Kritiske effektmål

Samlet overlevelse

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. OS defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til død uanset årsag. For OS anvendes median OS og OS-rate til at vurdere den absolutte effekt.

Fagudvalget betragter OS som et kritisk effektmål, da kastrationsresistent prostatakræft er en dødelig sygdom. Fagudvalget estimerer, at medianoverlevelsen for den pågældende patientgruppe i den eksisterende behandling er 3 år, og det anslås, at 5-års-overlevelsen er ca. 20 % [5]. Fagudvalget vurderer derfor, at en forskel på 6 måneder i median OS og en forskel på 5 procentpoint i andelen af patienter, der er i live efter 3 år, er klinisk relevant.

Bivirkninger grad 5

Fagudvalget vurderer, at grad 5 bivirkninger er særligt kritiske, idet de omhandler mortalitet som følge af behandlingen.

Fagudvalget ønsker en opgørelse over andelen af patienter, der får grad 5 bivirkninger samt en kort beskrivelse af disse og en angivelse af, hvornår i behandlingsforløbet bivirkningen er opstået. Fagudvalget vil kun acceptere en lav forekomst af grad 5 bivirkninger i denne patientpopulation, da patienterne i udgangspunktet er asymptomatiske, metastasefri og har relativ lang forventet overlevelse. Den mindste klinisk relevante forskel sættes til 2 procentpoint.

3.2.2 Vigtige effektmål

Uønskede hændelser grad 3-4

Uønskede hændelser har betydning for den enkelte patients livskvalitet og efterlevelse af behandling. Fagudvalget anser derfor uønskede hændelser grad 3-4 som et vigtigt effektmål.

Fagudvalget ønsker en sammenligning af andelen af patienter, der får uønskede hændelser grad 3-4. Da der typisk er tale om asymptomatiske patienter, betragter fagudvalget selv få tilfælde af uønskede hændelser grad 3-4 som alvorlige. Fagudvalget vil derfor kun acceptere en lille forskel i forekomsten af uønskede hændelser grad 3-4, og den mindste klinisk relevante forskel er sat til 5 procentpoint.

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne for darolutamid med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne. Ansøger bedes derfor bidrage med en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for lægemidlet baseret på EMAs produktresumé. Ved kardiovaskulære hændelser ønsker fagudvalget desuden en opgørelse af type (hjerteinfarkt, cerebralt infarkt, cerebral hæmoragi, atrieflimren, hypertension eller venøs emboli).

Metastasefri overlevelse

Metastasefri overlevelse (MFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression. MFS defineres som tiden fra randomisering til radiologisk progression eller død uanset årsag. Radiologisk progression er defineret ved forekomst af en eller flere knoglemetastaser bestemt ved knogleskanning [8] eller forekomst af bløddelsmetastaser bestemt ved CT- eller MR-skanning i henhold til *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) [9]. Enkelte undersøgelser indikerer, at der er en positiv korrelation mellem MFS og OS hos patienter med nmCRPC, men fagudvalget anser endnu ikke en sådan sammenhæng for veldokumenteret [10,11].

Fagudvalget betragter MFS som et vigtigt effektmål, da det belyser perioden under sygdomsforløbet, hvor sygdommen er i ro. Udvikling af metastaserende sygdom er forbundet med kræftrelaterede komplikationer og øget risiko for død. Median MFS blandt mænd med højrisiko nmCRPC er 16-18 måneder [5]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for median MFS er 12 måneder. Herudover vurderer fagudvalget, at en absolut forskel på 20 procentpoint i MFS-rate ved 3 år sammenlignet med komparator er klinisk relevant.

Skeletrelaterede hændelser

En skeletrelateret hændelse (SRE) er en selvstændig alvorlig begivenhed, som kan være relateret til knoglemetastaser. SRE'er defineres som patologiske frakturer, tværsnitssyndrom, behov for pallierende strålebehandling eller ortopædkirurgisk intervention. Effekt på udviklingen af SRE'er kan angives som en reduktion i antallet af patienter med SRE'er på et givet tidspunkt eller tiden fra randomisering til første SRE.

En stor del af de patienter, som dør af CRPC, vil have knoglemetastaser, hvilket kan resultere i, at patienten får SRE'er. Fagudvalget vurderer, at SRE'er er et vigtigt effektmål, da der er tale om alvorlige tilstande, som er invaliderende for patienten, og kræver behandling og/eller indlæggelse. Fagudvalget ønsker derfor en opgørelse over andelen af patienter, der er fri for SRE'er efter 3 år, og finder, at en forskel på 5 procentpoint er klinisk relevant.

Livskvalitet

Fagvalget betragter livskvalitet som et vigtigt effektmål, idet behandling med darolutamid er livsforlængende og ikke-kurativ. De fleste nmCRPC-patienter er asymptomatiske og har forholdsvis god livskvalitet. Fagudvalget mener derfor, at det er vigtigt at sikre, at patienternes livskvalitet ikke påvirkes i betydelig negativ retning ved behandling med darolutamid. Fagudvalget forventer, at dette effektmål kan give en indikation af, om eventuelle bivirkninger ved produktet påvirker patienternes livskvalitet.

Fagudvalget ønsker livskvalitet målt ved FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*), som er et valideret spørgeskema, der bruges i vurdering af den helbredsrelaterede livskvalitet hos mænd med prostatakræft [12]. En høj samlet score på en skala fra 0-156 point indikerer høj livskvalitet. En ændring i score på mindst 6-10 point indikerer en klinisk relevant forbedring eller forværring i livskvalitet. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som forskellen i andelen af patienter, som oplever ≥ 10 points reduktion fra baseline ved kort (2-6 måneder) og lang (> 6 måneder) opfølgningstid baseret på Basch et al. 2013, som benytter en mere konservativ grænse [13]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoint.

4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor darolutamid og ADT er sammenlignet direkte med ADT alene.

Medicinrådet har fundet følgende fuldtekstartikel, som indeholder en direkte sammenligning mellem darolutamid og komparator:

- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235–46 [14].

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldtekstartikler, men skal konsultere EMAs European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

5 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimaterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol), der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode, der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvis situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitet- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (*Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation*) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget vil derfor ikke tage stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

9 Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark 2018 - Cancerregisteret [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kraeft-_nyetilfaelde
2. Sundhedsdatastyrelsen. Kræftoverlevelse i Danmark 2004-2018 - Cancerregisteret [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/sygdomme/kraeft_overlevelse#:~:text=Kræftoverlevelse i Danmark&text=Sundhedsdatastyrelsen administrerer Cancerregisteret%2C som indeholder,indberetter alle kræfttilfælde til Sundhed
3. DUCG - Dansk Urologisk Cancer Gruppe DaProCa (Prostatacancer). Kliniske retningslinjer 2017 [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://ducg.dk/daproca-prostatacancer/>
4. RADS. Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2015;
5. Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2017;120(5):E80–6.
6. European Medicines Agency (EMA). Nubeqa: EPAR - Public Assessment Report [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nubeqa-epar-public-assessment-report_en.pdf
7. European Medicines Agency (EMA). Nubeqa: EPAR- Product information [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_en.pdf
8. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* [internet]. 2016;34(12):1402–18. Tilgængelig fra:

<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.64.2702>

9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
10. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, Yang T, Shaukat F, Partin AW, et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2881–6.
11. Mori A, Hashimoto K, Koroki Y, Wu DB, Group F. The correlation between metastasis-free survival and overall survival in non-metastatic castration resistant prostate cancer patients from the Medical Data Vision claims database in Japan non-metastatic castration resistant prostate cancer patients from t. *Curr Med Res Opin* [internet]. 2019;35(10):1745–50. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1619543>
12. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta K. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Adult Urol*. 1997;4295(97).
13. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: Patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1193–9.
14. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2019;380(13):1235–46. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1815671>

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Formand	Indstillet af
Joen Svestrup Afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Simon Buus Afdelingslæge, ph.d.	Region Midtjylland
Michael Borre Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., ph.d.	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Mads Hvid Aaberg Poulsen Afdelingslæge, ph.d., lektor	Region Syddanmark
Redas Trepiakas Overlæge	Region Sjælland
Rikke Tandrup Nielsen Overlæge	Region Hovedstaden
Stine Trolle Poulsen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas Professor, overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Marie Thue Pank Afdelingslæge	Dansk Urologisk Selskab
Ole Jensen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Leif Otterstrøm Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
 Dampfærgevej 27-29, 3. th.
 2100 København Ø
 + 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	17. september 2020	Godkendt af Medicinrådet.