

Type publikasjon:

- Systematisk litteraturliste
- Hurtigoversikt
- Systematisk oversikt
- Tidlig metodevarsel
- Metodevurdering
- Helseøkonomisk oversikt
- Helseøkonomisk evaluering



Nr. 2 september 2012

Hva er et tidlig metodevarsel?

Tidlig metodevarsel er en systematisk oversikt over kunnskapsstatus og mulige kostnader for ny diagnostikk og behandling.

Tidlig metodevarsel bygger ofte på få publiserte studier fordi man er i et tidlig stadium av den nye behandlingen eller diagnostikken. Nye fremtidige studier kan derfor endre konklusjonene.

Metodevarslene er tilgjengelige via www.mednytt.no

Oppsummering ved:
Lene K. Juvet, Vida Hamidi,
Tove Ringerike, og Marianne
Klemp, *Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten*.

Fagfellevurdering ved:
Prof Olbjørn Klepp,
Helse Sunnmøre
Oppdragsgiver:
Helsedirektoratet

ISBN 978-82-8121-460-6

Vurdering av abirateronacetat som andrelinjebehandling av metastatisk prostatakraft

Systematisk søk: Vi søkte systematisk etter studier om bruk av abirateronacetat ved prostatakraft i Pubmed.

Klinisk effekt: Median overlevelse for pasienter med metastatisk prostatakraft var signifikant lengre (14,8 måneder) ved abirateronacetat pluss prednison enn ved placebobehandling pluss prednison (10,9 måneder). Studien ble avblindet, og pasienter i placebogruppen ble tilbudt abirateronacetat.

Sikkerhet: Bivirkningene ved abirateronacetat var noe flere enn ved placebobehandling, men bivirkningene var tolererbare. Andel pasienter som måtte justere dose eller avbryte behandling pga uheldige hendelser var lik mellom gruppene.

Kostnader: Legemiddelkostnadene alene ved bruk av abirateronacetat er på svært usikkert grunnlag estimert til ca 276 000 kroner per pasient. I en helseøkonomisk vurdering fra Sverige anslår TLV at kostnaden av abirateronacetat trolig vil være 1 268 000 svenske kroner per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Pågående studier: Tre fase III studier er pågående, og det kan forventes data fra disse studiene i nærmeste fremtid.

Konklusjon.

Resultatene i dette metodevarselet er basert på én fase III-studie fra 2010 med 1196 pasienter randomisert i forholdet to til én. Studien viste at median overlevelse for pasienter med metastatisk prostatakraft var signifikant lengre (14,8 måneder) ved abirateronacetat enn ved placebobehandling (10,9 måneder). Begge gruppene fikk i tillegg prednison. Studien ble avblindet, og pasienter i placebogruppen ble tilbudt abirateronacetat. De vanligste bivirkningene som er rapportert er perifert ødem, hypokalemi, hypertensjon og urinveisinfeksjoner. Bivirkningene ansees moderate i forhold til terapeutisk effekt.

Bakgrunn

Sykdomsbeskrivelse

Kreft i prostata er den kreftsykdommen som hyppigst rammer menn i Norge med 4299 nye tilfeller i 2009 (1). Prostatakjertelen er hos voksne menn normalt på størrelse med en valnøtt, og ligger som en ring rundt den øverste delen av urinrøret, rett under urinblæren. Prostatakjertelen er bygget opp av mange småkjertler. Prostatas funksjon og vekst er avhengig av det mannlige kjønnshormonet testosteron. Normalt vil prostatakjertelen øke i størrelse fra 40-50 års alderen og oppover.

Prostatakreft har mange fasetter og kan ha et dramatisk aggressivt forløp, men hos andre være langsomt utviklende og kan hos mange pasienter forbli ubehandlet uten at det utvikles kliniske symptomer (2). Behandlingsanbefalingene må basere seg på pasientens allmenntilstand, sykkelighet, forventet levetid, pasientens egne forventninger til behandlingen og vurdering av antatt behandlingsnytte opp mot risiko for bivirkninger (2). Behandlingsalternativer er enten kirurgi, ekstern strålebehandling, brachyterapi eller hormonbehandling, behandlingen kan også bestå av kombinasjoner av flere behandlingsmodaliteter (2) eller at man primært ser tilstanden an under nøye overvåking. Valg av behandling er en prosess hvor pasienten i samråd med legen må ta stilling til de forskjellige behandlingsalternativer (2).

Behandling av prostatakreft i avansert stadium - med eller uten metastaser - er primært kirurgisk og/ eller medisinsk kastrasjon (hemming av testosteron), som vanligvis er effektiv i 1.5 – 4 år, avhengig av sykdomsutbredelse ved start av hormonbehandling. Behandling av kastrasjonsresistent prostatakreft (castration resistant prostate cancer CRPC, tidligere kalt hormonrefraktær prostatakreft) er etablert ved alle onkologiske avdelinger i landet samt ved enkelte kirurgiske og medisinske avdelinger på mindre sykehus(2). Pasientgruppen består av middelaldrende eller eldre menn med svært varierende sykdomsaggressivitet, symptomer og prognose.

Forekomst

Prostatakreft er den hyppigste kreftformen i Norge med 4299 nye tilfeller pr år og er med 1048 dødsfall den nest største årsaken til død av kreft hos menn i Norge etter lungekreft (1). Forekomsten øker mest blant alle kreftformer og ved årsskiftet 2009-2010 levde 29 804 menn med diagnosen prostatakreft. Fra perioden 2000-04 til 2005-09 økte fem års relativ overlevelse fra 79 til 87 prosent for prostatakreft (1). Vel 90 % får sykdommen etter fylte 60 år.

Oppdragsgiver og formål

Helsedirektoratet har bedt Kunnskapscenteret undersøke effekt og bivirkninger og gjøre en enkel kostnadsberegning knyttet til bruk av abirateronacetat som som andrelinjebehandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft. Resultatet skal bidra til å gi et bedre beslutningsgrunnlag med hensyn til hvorvidt behandlingen skal innføres.

Eksisterende førstelinjehandling

Behandling av prostatakreft avhenger av sykdommens stadium. Ved metastatisk sykdom som ikke lenger responderer på hemming av androgen hormonproduksjon er det vanlig å forsøke cellegiften docetaxel kombinert med et glukokortikoid (3).

Abirateronacetat som andrelinjehandling

Kjemoterapi med docetaxel er i likhet med androgen hemming ikke kurativ, men er ment å hemme videre progresjon, forlenge levetiden og gi smertelindring. Ved progresjon under behandling med docetaxel har videre behandlingsalternativer vært andre typer kjemoterapi. I det siste har det kommet nye behandlingsalternativer i form av nye kjemoterapier (cabazitaxel), immunterapi (sipuleucel-T) og legemidler til androgen hemming, samt fornyet interesse for bemsøkende radioaktivt isotop (radium klorid). Dette metodevarselet fokuserer på abirateronacetat som er en selektiv hemmer av cytokrom P450 c17 (CYP17), som er et enzym nødvendig for testosteron syntese/androgen biosyntese (3).

Resultater

Kvantitet og kvalitet på dokumentasjonen

Litteratursøket identifiserte 142 referanser, hvorav 120 referanser ikke tilfredsstilte kriterier for inklusjon (etter vurdering av tittel og sammendrag). Vi vurderte 22 referanser i fulltekst, og hvor kun én referanse oppfylte inklusjonskriteriene våre. Studien var en randomisert kontrollert studie (RCT) som vurderte effekt og sikkerhet av abirateronacetat sammenliknet med placebo (4). Produsent og fagfelle supplerte oss med til sammen 7 abstrakt, hvor to abstrakt oppfylte våre inklusjonskriterier. Resultatene er sammenfattet nedenfor og i evidenstabell for den inkluderte RCT-en (vedlegg 1). Vi har kvalitetsvurdert den inkludert RCT-en til å ha lav risiko for systematiske skjevheter (vedlegg 2).

Klinisk effekt

Den publiserte RCT-en vi fant, sammenlignet abirateronacetat med placebo (4). (Begge gruppene fikk tillegg av prednison 5 mg x 2, som gitt alene kan gi terapeutisk og palliativ effekt hos ca 20% av pasientene). Studien, også kalt COU-AA-301, inkluderte pasienter i god allmenntilstand med kastrasjonsresistent prostatakreft der behandling med docetaxel var gitt som førstelinjehandling. Primært endepunkt var totaloverlevelse. Sekundære endepunkter var tid til prostataspesifikt antigen (PSA) økning, progresjonsfri overlevelse og PSA responsrate. Studien ble stanset da en planlagt interimanalyse viste signifikant bedret totaloverlevelse i abiraterongruppen sammenlignet med placebogruppen. Da var 1195 pasienter randomisert til abirateron (797 pasienter) eller placebo (398 pasienter). Studien ble avblindet og alle pasientene i placebogruppen fikk tilbud om å gå over til behandling med abirateronacetat.

Tumorprogresjon og progresjonsfri overlevelse

Det primære endepunktet i studien var totaloverlevelse, definert som tid fra randomisering til død uansett årsak. Totaloverlevelse ble vurdert ved hjelp av Kaplan-Meier- kurver og log-rank-test (4).. Median overlevelse var 14,8 måneder (KI 14,1–15,4) for abirateronacetateat og 10,9 måneder (KI 10,2–12,0) for placebo, som ga HR 0,65 (KI 0,54–0,77; $p < 0,001$ (tabell

1)(4). Forskjellen var statistisk signifikant og vår vurdering var at dokumentasjonskvaliteten vurdert ved GRADE var middels.

Favøren for dem som hadde fått abirateronacetat var stabil, også når det ble gjort analyser som justerte for ulike bakgrunnsfaktorer som ECOG-status, antall tidligere kjemoterapi regimer, sykdomsprogresjon, alder med flere. Effekten av abirateronacetat var robust etter justeringer for de stratifiserende faktorer som ble gjort under randomiseringen (HR 0,66 (KI 0,55- 0,78; $p < 0,001$)). En oppdatert analyse viste median totaloverlevelse på 15,8 måneder for abirateroneacetat og 11,2 måneder for placebogrupper (HR 0,74 (KI 0,64- 0,86; $p < 0,001$)) (tabell 1) (3;5)¹. Forskjellen mellom gruppene var statistisk signifikant, og vår vurdering var at dokumentasjonskvaliteten var middels. Basert på disse data anbefalte den uavhengige data og sikkerhet monitoreringsgruppen å stanse studien. Alle pasienter ble ublindret etter interimanalysen og kontrollgruppen fikk mulighet til å få abirateronacetat.

Tabell 1. Totaloverlevelse.

Totaloverlevelse	Abirateronacetat + prednison	Placebo + prednison	HR	p-verdi	Quality of the evidence (GRADE)
Interim analyse (4)	14,8 mnd (14,1–15,4)	10,9 mnd (10,2–12,0)	0,65 (0,54–0,77)	$p < 0,001$	Middels ⊕⊕⊕ ¹
Oppdatert analyse (3;5)	15,8 mnd (14,8–17,0)	11,2 mnd (10,4–13,1)	0,74 (0,64–0,86)	Ikke oppgitt	

HR= hazard ratio, Tall i parentes= 95 % konfidensintervall (KI).

¹ basert på kun 1 studie.

Studien (4) undersøkte i tillegg sekundære endepunkter som tid til PSA økning, progresjonsfri overlevelse og PSA responsrate. Progresjonsfri overlevelse inkluderer dødsfall i tillegg til tid fram til progresjon, slik at det kan være mulig å oppdage eventuelle behandlingsrelaterte dødsfall. Progresjonsfri overlevelse ble også evaluert ved hjelp av Kaplan-Meier-metoder og log-rank-tester. Median progresjonsfri overlevelse var 5,6 måneder for pasienter randomisert til abirateroneacetat og 3,6 måneder for de som var randomisert til placebo (tabell 2). På basis av PSA konsentrasjon var abirateronacetat assosiert med en 42 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon (HR 0,58, KI 0,46-0,73; $p < 0,001$), mens basert på bildediagnostiske vurderinger var abirateronacetat assosiert med en 33 % reduksjon i risiko for progresjon (HR 0,67 KI 0,58-0,78; $p < 0,001$). Forskjellene var statistisk signifikante og våre vurderinger var at dokumentasjonskvaliteten var middels. Pasienter i abirateronacetat gruppen hadde også en bedring i palliativ smerte sammenlignet med placebogrupper (data ikke vist). De Bono og medarbeidere har beskrevet at de skal undersøke livskvalitet målinger i sin protokoll og sin publikasjon. Positiv gevinst av

¹ Data er nylig publisert online "Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study" by Fizazi K et al. Lancet September 18, 2012 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70379-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70379-0)

abiraterone på funksjonsstatus og smertenivå, basert på COU-AA-301 studien er nylig presentert².

Tabell 2. Sekundære endepunkter (4).

Endepunkt	Abirateron acetat + prednison	Placebo+ prednison	HR	p-verdi	Quality of the evidence (GRADE)
Progresjonsfri overlevelse (median)	5,6 mnd	3,6 mnd	0,67 (0,58–0,78)	P<0,001	Middels ⊕⊕⊕O ¹
Tid til PSA progresjon (median)	10,2 mnd	6,6 mnd	0,58 (0,46–0,73)	P<0,001	Middels ⊕⊕⊕O ¹
PSA responsrate (median)	38,0 %	10,1 %		P<0,001	
- Total					
- Bekreftet på basis av PSA konsentrasjon	29,1 %	5,5 %		P<0,001	
- Objektiv respons basert på bildediagnostikk	14,0 %	2,8 %		P<0,001	

HR= hazard ratio, Tall i parentes= 95 % konfidensintervall (KI). PSA=prostata spesifikt antigen

¹. basert på kun 1 studie.

Sikkerhet

I følge godkjent preparatomtale for abirateronacetat er de vanligste bivirkningene perifert ødem, hypokalemi, hypertensjon og urinveisinfeksjon. De er angitt å være svært vanlige, som vil si at de opptrer med en frekvens på mer enn 1 av 10.

Sikkerhetsprofilen til abirateronacetat er undersøkt i den ovenfor omtalte randomiserte kontrollerte studien, men også i tidligere fase II studier utført uten kontrollgruppe. Bivirkninger er oppsummert i godkjent preparatomtale og i en metodevurdering fra Ludwig Boltzmann Institut i Østerrike, som også skriver at bivirkningene er håndterbare (3;6). Sett i forhold til andrelinje cellegiftbehandling med cabazitaxel eller mitoxantrone, må bivirkningsprofilen av abiraterone ansees som gunstig.

Internasjonale helseøkonomiske vurderinger

Det foreligger ingen helseøkonomiske analyser tilpasset norske forhold som er publisert. Kostnadseffektivitetsratio av abirateronbehandling er dermed ikke kjent i Norge. Evalueringer i Storbritannia har gitt en kostnadseffektivitetsratio på £ 46 800 per vunnet

² Presentert av S. Harland et al (abstr # 7001) ECCO-16, Stockholm sept 2011

QALY (7). I Sverige har TLV avslått søknad om refusjon på grunn av en kostnadseffektivitetsratio som er anslått til å være 1 268000 svenske kroner per QALY (8).

Vår vurdering av helseøkonomiske aspekter ved bruk av abirateronacetat som andrelinjebehandling hos pasienter med metastatisk prostatakraft er basert på oppsummering av en vurdering fra National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Kunnskapssenterets samarbeidspartner i Storbritannia, samt en enkel kostnadsberegning knyttet til bruk av abirateronacetat. Det må imidlertid tas hensyn til at resultater av helseøkonomiske evalueringer fra andre land ikke er direkte overførbare til norske forhold. Dette skyldes for eksempel forskjeller landene i mellom vedrørende kostnader og forekomst og behandlingstradisjoner.

I Storbritannia har NICE vurdert kostnadseffektiviteten av abirateronacetat som andrelinjebehandling ved metastatisk prostatakraft (7). Den økonomiske vurderingen bygger på en modellbasert helseøkonomisk evaluering utført av produsenten og som så er kritisk vurdert av forskere/evalueringskomite ved et engelsk HTA-senter (9).

Evalueringen vurderte kostnadseffektiviteten av de tre behandlingalternativer: abirateronacetat pluss prednisolon acetat, prednisolon alene, og mitoksantron pluss prednisolon (heretter mitoksantron). Analysen er bygget på en Markov-modell som har inkludert 3 ulike helsetilstander: "pre-progresjon", "post-progresjon" og død. I modellen startet alle pasientene, etter tidligere behandling med et docetaxelbasert kjemoterapiregime, i tilstanden "pre-progresjon". Det er antatt at etter progresjon kan alle pasienter fortsette å få prednisolon eller prednison til død. For analyse av abirateronacetat sammenlignet med mitoksantron er det antatt at behandling med mitoksantron har en varighet på maksimalt 30 uker (TROPIC trial (10)) i base-case analysen. Modellen benyttet en sykluslengde på 3 uker og tidshorisonen av analysen var på 10 år (levetid). Kostnader og effekter ble diskontert 3,5 % per anno.

Analysen ble gjort fra et helsetjenesteperspektiv. Direkte kostnader omfattet kostnader forbundet med legemidler, administrering, inkludert kostnader for legebesøk, diagnostiske og laboratorietjenester, behandling av bivirkninger og terminal behandling. Produsenten av abirateronacetat har avtalt med helsemyndighetene i England og Wales (NHS) å betale for deler av behandlingen under "pasient tilgang system" (patient access scheme). Dette involverer en enkelt konfidensiell rabatt anvendt på prisen på abirateronacetat og betyr at analysen fra England ikke er overførbart til norske forhold.

Effekt på totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse for pasienter ble hentet fra den randomiserte kliniske studien, COU-AA-301, (subgruppeanalyse, bare pasienter som tidligere hadde blitt behandlet med én type kjemoterapi) (4). Siden det foreløpig ikke finnes direkte eller indirekte sammenligninger som viser forskjell i progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse mellom behandling med mitoksantron og behandling med prednisolon, er det anvendt samme effektestimater i begge gruppene. Effektestimaterne ble ekstrapolert utover studieperiode (forutsatt en konstant hazard rate; eksponentiell fordeling).

Evalueringskomiteen mente at det kan være akseptabelt at progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse ble ekstrapolert utover studieperiode med bruk av en eksponentiell fordeling selv om det kunne ha vært mer hensiktsmessig å bruke parametriske fordelinger for

å ekstrapolere effektestimaterne. Komiteen bemerket at ICER³ ville øke noe hvis en parametriske kurve ble brukt for å ekstrapolere totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse.

Livskvaliteten ble i effektstudien (COU-AA-301) målt ved hjelp av instrumenter som var ikke preferansebaserte (FACT-P). Derfor ble livskvalitetsdataene for "pre-progresjon" helsetilstand kartlagt ved hjelp av utviklet kartlegging algoritme fra en separat "cross-sectional" datasett av pasienter med kastrasjonsresistent metastatisk prostatakrefte. Algoritmen er ikke eksternt validert. COU-AA-310-studien samlet data på livskvalitet etter sykdomsprogresjon (behandlingsavbrudd) men data er ennå ikke publisert, og nytteverdier for "post-progresjon" helsetilstand ble derfor hentet fra litteratur (11).

Komiteen mente at det var usikkerhet om validitet av nytteverdier for "pre-progresjon" helsetilstand, som ble kartlagt basert på produsentens FACT-P kartlegging algoritme, og om det faktisk er forskjell i nytteverdier mellom "pre-progresjon" og "post-progresjon" helsetilstandene. Komiteen er imidlertid klar over at det foreløpig ikke finnes mer pålitelig nytteverdi for "pre-progresjon" og "post-progresjon" helsetilstandene. Komiteen påpekte at bruk av en lavere nytteverdi for den "pre-progresjon" helsetilstanden eller den forutsetningen om en mindre forskjell i nytteverdier mellom pre-progresjon og post-progresjon helsetilstandene kan medføre høyere ICER. I tillegg var fordelene knyttet til peroral bruk av medikamentet ikke fanget opp i analysen fordi modellen brukte samme nytteverdier for abirateronacetat som mitoksantron. Noe som kan resultere i lavere ICER.

Komiteen var enig om at for nesten alle analysene presentert var abirateronacetat bedre enn mitoksantron. Produsenten estimerte base-case ICER for abirateronacetat+prednisolon sammenlignet med prednisolon alene til £46 800 per vunnet QALY. Med hensyn til de ovennevnte punktene ble komiteen derfor enig om at den mest plausible ICER trolig er høyere enn anslaget fra produsenten, men trolig vil være mindre enn £ 50,000 per vunnet QALY⁴ i det "pasient tilgang system" helsemyndighetene og produsenten var blitt enige om. Resultater av sensitivitet analyser viste at inkrementelle kostnadseffektivitets ratioer var mest avhengig av endringer i nytteverdien for "pre-progresjon" helsetilstand og data i modellen brukt til å ekstrapolere totaloverlevelse.

Det ble også diskutert i komiteen at behandling med abirateronacetat kunne oppfylle kriterier for å regnes som livsforlengende, "end of life behandling" ⁵ som er et eget program for finansiering innen NHS.

NICE har konkludert med at abirateronacetat som andrelinjebehandling for metastatisk prostatakrefte kan anbefales kun til pasienter som har prøvd et docetakselbasert kjemoterapiregime og innen ett "pasient tilgang system" hvor produsenten betaler for deler av behandlingen.

³ Inkrementell kostnadseffektivitetsrate (ICER)

⁴ QALY: Quality ADjusted Life Year – kvalitetsjusterte leveår

⁵ I 2009 har NICE innført en endring som åpent for å finansiere legemidler med høyere kostnadseffektivitets ratio for pasienter som behandles med en livsforlengende, "end of life" behandling:

- Behandling har vist effekt på overlevelse (minst en økning på 3 mnd.)
- Kort forventet levetid (vanligvis mindre enn 2 år)
- Behandlingen er lisensiert eller indikert for små pasientpopulasjoner

Anslag på norske kostnader forbundet med bruk av abirateronacetat som andrelinjebehandling ved metastatisk prostatakraft

Anbefalt dose er 1000 mg (fire 250 mg tabletter) som en daglig enkeltdose. Abirateronacetat kommer i pakning à 250 mg (på 120 stk.) til en utsalgspris (AUP ⁶) på henholdsvis NOK 34 449,30 (Legemiddelverkets prisdatabase 2012) som også vil være månedlig behandlingskostnader. Median varighet av behandlingen med abirateronacetat i effektstudien var 8 måneder ⁷ (med en syklus på 28 dager). Beregnet kostnad per pasient blir da ca. NOK 276 000.

Det er vanskelig å anslå eksakte total kostnader som belaster helsevesenet, siden det er usikkert hvor mange pasienter som vil bli behandlet med abirateronacetat. Hvis vi antar at rundt 500-750 nye pasienter⁸ (personlig meddelelse ved professor dr. med. Olbjørn Klepp og referat fra Blåreseptnemnda 30. mai 2012) vil være kandidater for andrelinjebehandling av metastatisk prostatakraft i løpet av ett år i Norge, blir årlige legemiddelutgifter på rundt 138-207 millioner norske kroner.

Kostnadsberegningen er svært forenklet og omfatter ikke øvrige helsetjenestekostnader.

Status for bruk og godkjenning

Abirateronacetat har hatt markedsføringstillatelse i Norge som andrelinjebehandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft hos voksne menn med sykdomsprogresjon under eller etter et docetaxel-basert kjemoterapiregime siden september 2011 (6). Det er også godkjent i EU og USA.

Abirateronacetat har per mai 2012 ikke forhåndsgodkjent refusjon, men blir vanligvis godkjent refundert via individuellsøknad og kostnader dekkes av folketrygden. Legemiddelfirmaet har imidlertid søkt om opptak på forhåndsgodkjent refusjon for abirateronacetat. Søknaden er under vurdering av Legemiddelverket.

Anbefalinger om refusjon fra andre land

Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket, TLV, i Sverige har nylig avsluttet en helseøkonomisk vurdering av abirateronacetat (Zytiga) (8). De har avslått søknaden om refusjon. Resultatet av analysen er beskrevet i kapitlet om helseøkonomiske vurderinger.

<http://www.tlv.se/press/ovriga-nyheter/lakemedel-mot-metastaserande-kastrationsresistent-prostatacancer-kommer-inte-att-inga-i-hogkostnadsskyddet/>

Kræftstyregruppen i Danmark har anbefalt bruk av abirateronacetat som annelinjebehandling av metastatisk prostatakraft.

⁶ Apotekenes utsalgspris

⁷ For alle pasientene; for de som ble behandlet med en tidligere kjemoterapi var median tid til behandlingsavbrudd også signifikant lenger for pasienter i abirateron gruppen enn prednisolon gruppen, forskjellen mellom de to gruppene var litt større enn den som ble observert for hele populasjonen (resultater er konfidensielle).

⁸ Dersom abiraterone etter hvert blir godkjent også til bruk før kjemoterapi ved docetaxel, kan flere pasienter være kandidater for behandling med abirateronacetat relativt sett i over ett år.

<http://www.sst.dk/~media/Planlaegning%20og%20kvalitet/Kraeftbehandling/Kraeftstyregruppen/Referat%2067.ashx>

NHS har anbefalt å gi abirateronacetat kun til pasienter som har prøvd doxetacel i ett "pasient tilgang system" (patient access scheme) hvor produsenten betaler for deler av behandlingen (7).

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13484/59217/59217.pdf>

Pågående forskning

Vi søkte etter registrerte studier i WHO sin søkeportal International clinical trials registry platform (ref: <http://apps.who.int/trialsearch/>). Søket ble utført 3. november 2011 og 18. mai 2012 og med søkeordene abiraterone AND prostate.

Vi fikk 33 treff. Vi fant 3 kontrollerte pågående fase III studier utover den allerede inkluderte studien (vedlegg 5).

Resultat fra interim-analyse av COU-AA-302, en randomisert phase III studie av abiraterone acetat hos kjemoterapi-naive pasienter med metastatisk, kastrasjonsresistent prostatacancer ble presentert ved siste ASCO-møte⁹ (juni 2012, Ryan J et al, Abstr # LBA 4518). Studien vist klar gevinst i progresjonsfri overlevelse, og en sterk trend i retning av bedre totaloverlevelse, og studien er nå avblindet med tilbud om at pasienter i kontrollgruppen kan skifte til abiraterone.

Dessuten er flere behandlingsalternativer for tiden under utprøving i fase III studier; for eksempel alfaradin (radium-223 klorid) og nye perorale høypotente antiandrogener (MDV3100, TOKK-001) (3). Det regnes med godkjenning for disse medikamentene i nær framtid, sannsynligvis innen 1-2 år. Noe som kan ha påvirkning for å presse prisene for flere av de konkurrerende behandlingstilbud.

Kommentar

Dokumentasjonen for effekten av abirateronacetat som andrelinjebehandling ved metastaserende prostatakreft, baserer seg på kun én randomisert studie (4). Studien viste en så overbevisende effekt av abirateronacetat sammenlignet med placebo, og akseptabel toleranse, at det ble foretatt en tidlig avblinding og overkryssing fra placebo til aktivt medikament. Forskjellen var statistisk signifikant, og etter vår vurdering har vi middels tiltro til resultatene. Denne vurderingen er gjort da resultatene kun baserer seg på en RCT. Metoden vi har brukt for å vurdere dokumentasjonskvalitet, GRADE, er basert på gjennomsiktighet og systematikk. Likevel innebærer metoden bruk av skjønn. Det betyr at andre forskere vil kunne gjøre andre vurderinger enn oss. Vi fant tre store randomiserte kontrollerte studier som var pågående, og det kan forventes data på dette i nærmeste fremtid. Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater.

⁹ ASCO møte juni 2012, Ryan J et al, Abstr # LBA 4518).

Konklusjon

For de pasientene med prostatakreft som etter behandling med docetaxel har progresjon, er andrelinjebehandling med abirateroneacetat en mulighet. Resultatene i dette metodevarselet er basert på én fase III-studie fra 2010 med 1196 pasienter randomisert i forholdet to til én. Studien viste at median overlevelse for pasienter med metastatisk prostatakreft var signifikant lengre (14,8 måneder) ved abirateronacetat enn ved placebobehandling (10,9 måneder). Studien ble stanset tidlig, avblindet, og pasienter i placebogrupper ble tilbudt abirateronacetat. De vanligste bivirkninger som er rapportert, er perifert ødem, hypokalemi, hypertensjon og urinveisinfeksjoner.

Abirateronacetat vil sannsynligvis gis til mellom 500-750 personer årlig i Norge. De rene legemiddelkostnadene ved bruk av abirateronacetat i Norge er estimert til ca 276 000 kroner per pasient. I en helseøkonomisk vurdering fra Sverige anslår TLV av kostnader av abirateronacetat+ prednisolon sammenlignet med prednisolon alene vil være 1 268 000 svenske kroner per vunnet QALY. Tre nye pågående RCT-studier ble funnet, og det kan forventes data på dette i nærmeste fremtid.

Metode for utforming av varselet

Vi søkte systematisk etter litteratur i Pubmed og utvalgte samarbeidspartnere som utfører metodevurderinger. Firma som har markedsføringstillatelse for abirateronacetat ble kontaktet og gitt mulighet til å supplere med eventuelle studier/analyser vi ikke hadde identifisert. Søkestrategi finnes i vedlegg 3.

Sist oppdaterte søk ble utført 3.5.2012.

Minst to personer vurderte alle identifiserte publikasjoner for relevans.

<i>Inklusjonskriterier</i>	
Populasjon	Pasienter med kastrasjonsresistent prostatakreft.
Intervensjon/tiltak	Behandling med abirateronacetat (CB-7598, CB-7630, abiraterone acetate, Zytiga)
Sammenligning	Placebo/best supportive care
Utfall	Total overlevelse, progresjonsfri overlevelse, livskvalitet, komplikasjoner, bivirkninger, anslag på kostnader forbundet med bruk av abirateronacetat og samlede behandlingsgifter (kun legemiddelkostnader) i helsesektoren.
Studiedesign	Systematiske oversikter, randomiserte kontrollerte studier, studier med kontrollgruppe
Språk	Ingen
Tidsavgrensing	Ingen

Vurdering av kvalitet og risiko for systematiske feil i studiene:

Én prosjektmedarbeider kvalitetsvurderte den inkluderte randomiserte kontrollerte studiene ved bruk av "Risk of Bias"-skjema. En annen prosjektmedarbeider gikk gjennom beskrivelsene for å sikre at vurderingene var akseptable og at all relevant informasjon var kommet med (vedlegg 2).

Analyser og sammenstilling:

Én prosjektmedarbeider beskrev de inkluderte studienes populasjon, sammenligningsbetingelser, utfall og hovedresultater. En annen prosjektmedarbeider gikk gjennom beskrivelsene for å sikre at all relevant informasjon var kommet med.

Kvalitetsvurdering ble utført i henhold til Kunnskapssenterets sjekklister og er rapportert for hver enkelt studie (vedlegg 1,2).

Én prosjektmedarbeider vurderte i hvilken grad vi kan stole på resultatene ved hjelp av verktøyet Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (12;13). Den samlede dokumentasjonen for hvert enkelt utfall ble vurdert på denne måten. En annen prosjektmedarbeider gikk gjennom vurderingene og kvalitetssikret dem (vedlegg 4).

Referanser

1. Cancer in Norway 2009 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Cancer Registry of Norway Oslo 2011;
2. Nasjonalt handlingsprogram for prostatakreft. Helsedirektoratet. [2009;]
3. Dr. Anna Nachtnebel ML-HVDrmIPNH-ZB. Abiraterone acetate (Zytiga™) as 2nd-line therapy for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel therapy. Horizon Scanning in Oncology 2011;
4. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. The New England journal of medicine 2011;364(21):1995-2005.
5. EMEA/H/C/002321. EMA. Assessment report for Zytiga (abiraterone) Procedure No: EMEA/H/C/002321. European Medicines Agency. [2012;]
6. SLV. Preparatomtale Abirateronacetat. Statens legemiddelverk. [2012;]
7. NICE. Final appraisal determination Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. [5.2012;]
8. TLV. Beslut om ansökan inom läkemedelsförmånerna Zytiga. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. [Oppdatert 30.5.2012;]
9. Martin Connock, Ewen Cummins, Deepson Shyangdan, Beth Hall, Amy Grove, Professor Aileen Clarke. Abiraterone acetate for the treatment of metastatic, castrate-resistant prostate cancer following previous cytotoxic chemotherapy. A Single Technology Appraisal Warwick Evidence, 2011. [2011;]
10. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010;376(9747):1147-54.
11. Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, Sleep D. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment , care and rehabilitation 2007;16(4):571-5.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ (Clinical research ed) 2008;336(7652):1049-51.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ (Clinical research ed) 2008;336(7651):995-8.

Vedlegg

Vedlegg 1. Evidenstabell av de Bono og medarbeidere (4).

<i>De Bono et al., 2011. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer.</i>	
Populasjon	<p>Pasienter med metastatisk prostatakraft som var vist ved histologi eller cytologi. De skulle ha "feilet" behandling med docetaxel, dvs. hatt sykdomsprogresjon (Prostate Cancer Workonig group kriteriner). Sykdomsprogresjon ble målt ved enten to påfølgende høye PSA verdier eller bildediagnostikk.</p> <p>Det var krav om at pasientene skulle ha ECOG status 0,1 eller 2. Pasienter ble ekskludert hvis de hadde unormal høy aminotransferase, med eller uten levermetastaser.</p> <p>Ved studiestart var ca 90% av deltakerne i ECOG klassene 0 og 1. Median behandlingstid for abiraterongruppen var 8 mnd og 4 mnd for placebogruppen.</p>
Intervensjon/tiltak	Abirateronacetate 1000 mg pluss prednison (n=797) dalig i en syklus på 28 dager.
Sammenligning	Placebo pluss prednison (N=398)
Utfall	<p><i>Primært utfall</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Total overlevelse <p><i>Sekundære utfall</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Tid til Prostata spesifikt antigen (PSA) økning- Progresjonsfri overlevelse- PSA respons rate
Studiedesign	RCT, utført ved 147 steder i 13 land mellom mai 2008 og juli 2009.
Kommentar	Studien ble stoppet tidlig.

Vedlegg 2. Risiko for skjevhet på de Bono og medarbeidere (4).

<i>De Bone et al., 2011. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer.</i>		
	Risiko for systematiske feil	Beskrivelse
Sekvensgenerering	Lav risiko	"A randomization schedule will be generated and maintained within the IWRS".
Allokering (fordeling i grupper)	Lav risiko	"Patients were then randomly assigned in a 2:1 ratio to receive either abiraterone acetate and prednisone or placebo and prednisone. Blocked randomization was used"
Blinding av deltakere og personell	Lav risiko	" Patients received 1 g of abiraterone acetate (administered as four 250-mg tablets) or four placebo tablets orally once daily"
Blinding av utfallsvurderer	Lav risiko	"The blinded database was held at third-party contract clinical research organization, and queries were issued by both the sponsor and the staff of the clinical research organization. The statistician employed by the independent clinical research organization provided the analysis to the independent data and safety monitoring committee, whose members were invited by the sponsor."
Ufullstendig utfallsrapportering	Lav risiko	Lite data ekskludert (6/797 og 4/398)
Ufullstendig utfallrapportering (total overlevelse)	Lav risiko	Median overlevelse er rapportert, også etter at interim ananalysen. Livskvalitetsdata er gjort men ikke rapportert.
Selektiv rapportering	Uklar	Ser akseptabelt ut. Viktig tfall som total overlevelse er med, men studieprotokoll er ikke kontrollert.
Kommentar		Interim analyse. Pasienter ble randomisert i 2:1 ratio i favør av abirateronacetat, og behandling ble avblindet ved sykdomsprogresjon.

Vedlegg 3 – Søkehistorikk: Abirateronacetat som andrelinjebehandling ved metastatisk prostatakraft

Pubmed søk 03.05.12 av Lene K. Juvet

Søkte på alle mulige søkeord for abiraterone og prostata. Begrenset kun til humane studier. Begrensning med tillegg av kliniske studier felter ga kun 12 treff, men valgte å se igjennom alle 142 treffene.

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#8	Add	Search (abiraterone acetate OR abiraterone OR zytiga OR CB-7598 OR CB-7630) AND prostate Limits: Humans	142	04:04:02
#7	Add	Search (abiraterone acetate or abiraterone or Zytiga or CB-7598 or CB-7630) AND prostate Limits: Humans	142	04:03:35
#6	Add	Search (abiraterone acetate OR abiraterone OR zytiga OR CB-7598 OR CB-7630) AND prostate Limits: Humans, Clinical Trial	12	04:03:18
#5	Add	Search (abiraterone acetate or abiraterone or Zytiga or CB-7598 or CB-7630) AND prostate Limits: Humans, Clinical Trial	12	04:03:18
#4	Add	Search (abiraterone acetate OR abiraterone OR zytiga OR CB-7598 OR CB-7630) AND prostate Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis	12	04:02:46
#3	Add	Search (abiraterone acetate or abiraterone or Zytiga or CB-7598 or CB-7630) AND prostate Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis	12	04:02:46
#2	Add	Search (abiraterone acetate OR abiraterone OR zytiga OR CB-7598 OR CB-7630) AND prostate	206	04:02:06
#1	Add	Search (abiraterone acetate or abiraterone or Zytiga or CB-7598 or CB-7630) AND prostate	206	04:02:06

Vedlegg 4 – GRADE: Abirateronacetat som andrelinjebehandling ved metaatatisk prostatakraft

Question: Should abiraterone be used for metastatic prostate cancer?											
Bibliography:											
Quality assessment						Summary of Findings					
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Control	With Abiraterone		Risk with Control	Risk difference with Abiraterone (95% CI)
Overall survival¹ (CRITICAL OUTCOME)											
1195 (1 study) 12.8 months	no serious risk of bias	serious ²	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ² due to inconsistency	0/398 (0%) ³	0/797 (0%) ³	HR 0.65 (0.54 to 0.77)	Study population	
										See comment ³	-
										Moderate	
										3	-
Progression free survival¹ (CRITICAL OUTCOME)											
1195 (1 study) 12.8 months	no serious risk of bias	serious ²	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ² due to inconsistency	0/398 (0%) ³	0/797 (0%) ³	HR 0.67 (0.58 to 0.78)	Study population	
										See comment ³	-
										Moderate	
										3	-
Time to PSA progression¹ (IMPORTANT OUTCOME)											
1195 (1 study) 12.8 months	no serious risk of bias	serious ²	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ² due to inconsistency	0/398 (0%) ³	0/797 (0%) ³	HR 0.58 (0.43 to 0.73)	Study population	
										See comment ³	-
										Moderate	
										3	-

¹ De Bono 2011

² Based on only one study

³ Number are not available when estimate is HR

Vedlegg 5 – Søk etter pågående fase III studier

Pågående studier (WHO)

Søk utført 010311 og 180512 på "abiraterone and prostate"

Totalt 33 treff, hvorav 3 var fase III studier.

Study	Design	N	Intervention	Period	Country
<p>A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</p> <p>http://clinicaltrials.gov/show/NCT01591122 Recruiting</p>	<p>Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor) Primary Purpose: Treatment</p>	290	Abiraterone Acetate and Prednisone Vs Placebo and Prednisone	03/2012-02/2014	China Malaysia Vietnam
<p>A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</p> <p>http://clinicaltrials.gov/show/NCT00887198 Authorised-recruitment may be ongoing or finished</p>	<p>Allocation: Randomized Control: Placebo Control Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor) Primary Purpose: Treatment Phase III</p>	1000	Drug: abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone Drug: placebo plus prednisone/prednisolone	04/2009-04/2014	Austria Belgium Canada France Germany Greece Italy Netherlands Spain Sweden UK US
<p>A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy</p> <p>http://clinicaltrials.gov/show/NCT00638690 Not recruiting</p>	<p>Allocation: Randomized Control: Placebo Control Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor) Primary Purpose: Treatment Phase III</p>	1158	Drug: placebo plus prednisone/prednisolone Drug: abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone	04/2008-11/2011	Australia Austria Belgium Canada France Germany Hungary Ireland Italy Netherlands Spain UK US