

Baggrund for Medicinrådets anbefaling af abirateron acetat som mulig standardbehandling til nydiagnosticeret højrisko metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft

Handelsnavn	ZYTIGA
Generisk navn	Abirateron acetat
Firma	Janssen A/S
ATC-kode	L02BX03
Virkningsmekanisme	Abirateron acetat konverteres <i>in vivo</i> til abirateron, som hæmmer androgenbiosyntese ved selektivt at inhibere enzymet 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17), som er nødvendig for androgenbiosyntese i testikler, binyrer og prostataumorvæv.
Administration/dosis	Abirateron acetat administreres som en daglig dosis a 1000 mg (2 tabletter á 500 mg) i kombination med prednison eller prednisolon i en dosis på 5 mg dagligt. Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
EMA-indikation	Behandling af nydiagnosticeret, metastaserende hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) med højrisko hos voksne mænd i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT).
Godkendelsesdato	28. juni 2018
Offentliggørelsesdato	28. juni 2018
Dokumentnummer	21621
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se bilag

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.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen.....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	5
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg.....	6
8	Bilag.....	7

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** abirateron acetat som mulig standardbehandling til nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC) med performance status 0-1.

Medicinrådet finder, at der ikke er et rimeligt forhold mellem lægemidlets kliniske merværdi og omkostningerne ved behandling med abirateron acetat sammenlignet med dansk standardbehandling, som er kemoterapibehandling med docetaxel.

Medicinrådet vurderer dog, at abirateron acetat kan overvejes til patienter, som ikke er kandidater til docetaxel.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er, som følger:

Hvad er den kliniske merværdi af abirateron acetat plus prednison eller prednisolon i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med standardbehandling til mænd med nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC)?

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Prostatakræft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakræft forekommer sjældent hos mænd under 50 år, men incidensen er herefter stærkt stigende. Incidensen for perioden 2011-2015 er angivet til 4.519 tilfælde per år. Ved udgangen af 2017 levede 38.210 mænd med prostatakræft.

Det estimeres, at ca. 500 af de årligt nydiagnosticerede vil have fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Heraf anslås det, at ca. 250 vil have højvolumen sygdom. 5-års-overlevelsen for denne patientgruppe er 25 %. Det vurderes, at der er et væsentligt sammenfald mellem patienter med højvolumen sygdom og højrisiko sygdom.

Yderligere baggrundsinformation findes i ”Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af abirateron acetat som mulig standardbehandling til nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft” (bilag 4).

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning vedrørende abirateron acetat fra Janssen A/S den 17. oktober 2017 og den endelige ansøgning (bilag 5) den 13. april 2018.

Fagudvalgets vurdering af klinisk merværdi blev godkendt af Medicinrådet den 30. maj 2018. Medicinrådet har gennemført vurderingen af abirateron acetat på 11 uger.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at abirateron acetat til patienter med nydiagnosticeret højrisiko mCSPC med performance status 0-1 giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel (meget lav evidenskvalitet).

4 Høring

Ansøger har den 7. juni 2018 indsendt et høringssvar, som ikke gav anledning til at ændre Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros vurderer, at behandling med abirateron acetat i kombination med ADT er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med docetaxel i kombination med ADT. Meromkostningerne skyldes primært prisen på abirateron acetat, og meromkostningerne er derfor meget følsomme over for behandlingens længde med abirateron acetat.

Amgros' budgetkonsekvensanalyse tager udgangspunkt i, at kun en mindre patientgruppe, som ikke tåler behandling med docetaxel, vil blive behandlet med abirateron acetat, hvis Medicinrådet anbefaler abirateron acetat som mulig standardbehandling. Hvis hele populationen bliver behandlet med abirateron acetat i stedet for docetaxel, vil budgetkonsekvenserne være langt større.

Alle lægemiddelpriser i Amgros' afrapportering er på AIP-niveau. Da der er tale om en indikationsudvidelse, og abirateron acetat allerede er på markedet, har Amgros i forvejen en aftale på lægemidlet. Aftalen er en rammeaftale, der er indgået i forbindelse med en udbudsproces. Amgros indkøber abirateron acetat til en reduceret pris ift. AIP. Konklusionen er baseret på denne aftalepris.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Inge Mejlholm <i>Overlæge</i>	LVS
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Kan ikke udpege	Region Nordjylland
Simon Buus <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Michael Borre <i>Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., ph.d.</i>	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Ulla Geertsen <i>Ledende overlæge</i>	Region Syddanmark
Hans-Erik Wittendorff <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Niels Henrik Holländer <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Rasmus Bisbjerg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Annette Nørkær Pedersen <i>Afdelingsleder, farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Stefan Tiessen <i>Overlæge</i>	Dansk Urologisk Selskab
Ahmed H. Zedan <i>H-stilling i onkologi, Ph.d.-studerende</i>	Inviteret af formanden
Ole Jensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Leif Otterstrøm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe</i> Ditte Marie Brix (projekt- og metodeansvarlig), Gedske Thomsen (projektdeltager), Jan Odgaard Jensen (biostatistiker), Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist), Ilse Linde (koordinator), Annemette Anker Nielsen (teamleder) og Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomisk analyse
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af abirateron acetat til nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakraft
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af abirateron acetat til nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakraft

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' anbefaling til Medicinrådet om vurdering af abirateron acetat (Zytiga) til mulig standardbehandling af nydiagnosticeret højrisiko, metastaserende hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) hos voksne mænd i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT). Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets inkrementelle omkostninger (baseret på Amgros' aftalepriser) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	28-06-2018
Firma	Janssen
Lægemiddel	Abirateron acetat (Zytiga)
Indikation	Nydiagnosticeret højrisiko, metastaserende hormonfølsom prostatacancer

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Amgros indstiller, at Medicinrådet **ikke anbefaler** abirateron acetat (Zytiga) som standardbehandling til mænd med nydiagnosticeret højrisiko, metastaserende hormonfølsom prostatacancer.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at abirateron acetat (Zytiga) ingen klinisk merværdi har sammenlignet med docetaxel.

Behandling med abirateron acetat (Zytiga) er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med docetaxel. Meromkostningerne skyldes primært prisen på abirateron acetat (Zytiga).

Når Amgros sammenholder meromkostningerne med kategoriseringen af klinisk merværdi, vurderer Amgros, at der ikke er et acceptabelt forhold mellem kliniske merværdi og meromkostningerne ved at behandle med abirateron acetat (Zytiga).

Konklusion per population

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi	Anbefaling som mulig standardbehandling
mHSPC	Docetaxel	Ingen klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Ikke acceptabelt	Nej

Supplerende informationer (resumé af resultaterne i afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Aftaleprisen på abirateron acetat (Zytiga) påvirker nedenstående resultater. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på AIP, er abirateron acetat (Zytiga) forbundet med lavere meromkostninger end illustreret i tabellen nedenfor.

For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Inkrementelle omkostninger per patient

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med abirateron acetat (Zytiga) over to år er 578.315 kr. (ved AIP) højere end de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med docetaxel.

Analysens resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af abirateron acetat (Zytiga). Resultaterne er derfor meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter ift. AIP.

Tabel 2: Estimerede omkostninger pr. patient, AIP, kr.

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	Total
Abirateron acetat (Zytiga)	Abirateron acetat (Zytiga)	295.597	295.597	591.193
	Prednison	206	206	412
	I alt	295.802	295.802	591.605
Docetaxel	Docetaxel	1.854	0	1.854
	Intravenøs administration	11.436	0	11.436
	I alt	13.290	0	13.290
<i>Inkrementel omkostning</i>		<u>282.512</u>	<u>295.802</u>	<u>578.315</u>

Budgetkonsekvenser

Amgros vurderer, at en anbefaling af abirateron acetat (Zytiga) som mulig standardbehandling vil betyde samlede meromkostninger på ca. 5,7 mio. kr. i år 1, 15,8 mio. kr. i år 2 og 24,4 mio. kr. i år 3.

Budgetkonsekvensanalysen tager udgangspunkt i, at kun en mindre patientgruppe, som ikke tåler behandling med docetaxel, vil modtage behandling med abirateron acetat (Zytiga) såfremt Medicinrådet anbefaler abirateron acetat (Zytiga) som mulig standardbehandling. Antages det i stedet, at hele populationen vil modtage behandling med abirateron acetat (Zytiga) i stedet for docetaxel, ville budgetkonsekvenserne være langt højere.

Kontraktforhold

Da der er tale om en indikationsudvidelse, og abirateron acetat (Zytiga) allerede er på markedet, har Amgros i forvejen en aftale på lægemidlet. Aftalen er en rammeaftale, der er blevet indgået i forbindelse med en udbudsproces. Amgros indkøber abirateron acetat (Zytiga) til en reduceret pris ift. AIP.

ABIRATERON ACETAT (ZYTIGA)

METASTASERENDE KASTRATIONSENSITIV PROSTATAKRÆFT
(MHSPC)

Resumé

Baggrund

Abirateron acetat (Zytiga) er godkendt af Europakommissionen til behandling af behandling af nydiagnosticeret højrisiko, metastaserende hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) hos mænd i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT)(1). Der er tale om en indikationsudvidelse, da abirateron acetat (Zytiga) allerede er godkendt til andre indikationer indenfor prostatacancer. Janssen (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringsstilladelsesindehaver af abirateron acetat (Zytiga).

Analyse

Analysen estimerer de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af abirateron acetat (Zytiga) som mulig standardbehandling til patienter med mHSPC. I analyserne sammenlignes behandling med abirateron acetat (Zytiga) i kombination med ADT med behandling med docetaxel i kombination med ADT.

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP på abirateron acetat (Zytiga) og docetaxel.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med abirateron acetat (Zytiga) over to år er 578.315 kr. (ved AIP) højere end de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med docetaxel.

Analysens resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Resultaterne er derfor meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter på AIP, samt længden af behandlingen.

Amgros vurderer, at en anbefaling af abirateron acetat (Zytiga) som mulig standardbehandling vil betyde samlede meromkostninger på ca. 5,7 mio. kr. i år 1, 15,8 mio. kr. i år 2 og 24,4 mio. kr. i år 3.

Budgetkonsekvensanalysen tager udgangspunkt i, at kun en mindre patientgruppe, som ikke tåler behandling med docetaxel, vil modtage behandling med abirateron acetat (Zytiga) såfremt Medicinrådet anbefaler abirateron acetat (Zytiga) som mulig standardbehandling. Antages det i stedet, at hele populationen vil modtage behandling med abirateron acetat (Zytiga) i stedet for docetaxel, ville budgetkonsekvenserne være langt højere.

Konklusion

Overordnet konkluderer Amgros, at behandling med abirateron acetat (Zytiga) i kombination med ADT er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med docetaxel i kombination med ADT.

INDHOLD

1. Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.5 Tidshorisont	6

2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
Modelbeskrivelse	7
Omkostninger	7
2.2 Resultater	9
Sensitivitetsanalyser	9

3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse	11
---	-----------

4. Diskussion	14
----------------------	-----------

Referencer	15
-------------------	-----------

Ansøgning

Lægemiddelfirma:	Janssen
Handelsnavn:	Zytiga
Generisk navn:	Abirateron acetat
Indikation:	Nydiagnosticeret højrisiko, metastaserende kastrationssensitiv prostatakraft
ATC-kode:	L02BX03

Proces

Ansøgning modtaget hos Amgros:	13-04-2018
Endelig rapport færdig:	08-06-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	56 dage
Arbejdsgruppe:	Asbjørn Lydert Hansen Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen

Priser

Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.

Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).

1. BAGGRUND

Abirateron acetat (Zytiga) er godkendt af Europakommissionen til behandling af nydiagnosticeret højrisiko, metastaserende hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) hos mænd i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT)(1). Der er tale om en indikationsudvidelse, da abirateron acetat (Zytiga) allerede er godkendt til andre indikationer indenfor prostatacancer. Janssen er markedsføringstilladelsesindehaver af abirateron acetat (Zytiga) og har indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af abirateron acetat (Zytiga) som mulig standardbehandling af mHSPC på danske hospitaler. Medicinrådet har endeligt modtaget ansøgningen den 13. april 2018. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, Janssen har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af (mHSPC) hos mænd i kombination med ADT i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af abirateron acetat (Zytiga) som mulig standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med abirateron acetat (Zytiga) med docetaxel som anmodet om i Medicinrådets protokol(1).

1.2 Patientpopulation

Prostatacancer er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Incidensen for perioden 2011-2015 er angivet til 4.519 tilfælde per år(1). Fagudvalget estimerer i protokollen, at ca. 500 af de årligt diagnosticerede vil have fjernmetastaser på diagnostetidspunktet. Heraf anslås det, at ca. 250 vil have højvolumen sygdom(1). Disse patienter vil på nuværende tidspunkt blive tilbudt tidlig behandling med docetaxel i kombination med androgen deprivationssterapi (ADT)(1). Fagudvalget vurderer, at denne patientgruppe også vil være kandidater til behandling med abirateron acetat (Zytiga), da der er et væsentligt sammenfald mellem patienter med højvolumen sygdom og højrisiko sygdom(1).

Indikation

Abirateron acetat (Zytiga) gives sammen med prednison eller prednisolon og er indiceret til 1. linjebehandling af nydiagnosticerede patienter med højrisiko mHSPC, som har påbegyndt ADT inden for de seneste 3 måneder. I dansk kontekst vil man for den pågældende population benytte begrebet metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC) frem for metastaserende hormonsensitiv prostatakræft (mHSPC) for at undgå begrebsforvirring, da mange kastrationsrefraktære patienter stadig er hormonsensitive; mCSPC er derfor en mere retvisende betegnelse. Ved nydiagnosticerede patienter forstås patienter diagnosticeret inden for 3 måneder(1).

Virkningsmekanisme

Abirateron acetat (Zytiga) konverteres in vivo til abirateron, som hæmmer androgenbiosyntese ved selektivt at inhibere enzymet 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17), som er nødvendig for androgenbiosyntese i testikler, binyrer og prostatatumorvæv(1).

Dosering

Abirateron acetat (Zytiga) administreres som en daglig dosis á 1.000 mg (2 tabletter) sammen med 5 mg prednison eller prednisolon i kombination med ADT(1). Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet(1).

Komparator

Medicinrådet har defineret docetaxel i kombination med ADT (75 mg/m² docetaxel hver 3. uge i op til 6 serier) som komparator(1).

1.5 Tidshorisont

Indsendte analyse bygger på en tidshorisont på 2 år.

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

2.1 Model, metode og forudsætninger

I analysen estimeres de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med abirateron acetat (Zytiga) i kombination med ADT sammenlignet med behandling med docetaxel i kombination med ADT. Analysen vurderes i følgende afsnit.

Modelbeskrivelse

Analysen estimerer de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient, som behandles med abirateron acetat (Zytiga) sammenlignet med docetaxel over en 2-årig periode. Der anvendes et begrænset samfundsperspektiv i analysen, herunder direkte omkostninger afholdt på hospitalerne for behandling af mCSPC i form af anskaffelse og administration af lægemidler. Ansøger skriver i ansøgningen at omkostningsanalysen er fokuseret på omkostningselementer, der afviger mellem de to behandlingsregimer. Med hensyn til lægemiddelomkostningerne anvendes både abirateron acetat (Zytiga) og docetaxel i kombination med ADT, hvorfor omkostninger til ADT ikke er blevet indregnet. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til monitorering af behandlingerne, behandling af bivirkninger samt omkostninger relateret til patienttransport og patienttid. Ansøgers argumentation for det snævre perspektiv er at omkostninger der ligger udover omkostninger til lægemidler og administration af disse ikke forventes at variere mellem behandlingerne.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at analyseperspektivet for analysen er meget forsimplet, hvilket betyder at der er betydelige usikkerheder forbundet med estimeringen af de inkrementelle omkostninger behandlingerne imellem. Amgros vurderer dog ligesom ansøger, at lægemiddelomkostningerne er den altoverskyggende omkostningsdriver for de inkrementelle omkostninger behandlingerne imellem.

Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen. I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemidler

Alle analyser i denne ansøgning anvender AIP for abirateron acetat (Zytiga) og docetaxel.

Da både abirateron acetat (Zytiga) og docetaxel gives i kombination med ADT, er omkostninger til ADT ikke indregnet. Da abirateron acetat (Zytiga) skal bruges sammen med prednison(2), indgår omkostninger til prednison i analysen.

De anvendte enhedspriser er angivet i tabellen nedenfor.

Tabel 1: Lægemiddelpriser, AIP, 1/6-2018

Behandlingsregime	Pakning	Pris pr. pakning, kr.
Abirateron acetat (Zytiga)	500 mg, 56 stk. tabletter	22.738,20
Prednison "DAK"	5 mg, 100 stk. tabletter	56,38
Docetaxel "Accord"	160 mg/8 ml IV	309,00

Abirateron acetat (Zytiga) administreres som en daglig dosis á 1.000 mg (2 tabletter á 500 mg) sammen med 5 mg prednison.

Ansøger har estimeret behandlingsvarigheden for abirateron acetat (Zytiga) i mCSPC-indikationen til 24 måneder på baggrund af fase-3 studiet af Fizazi et al. fra 2017(3). De 24 måneders behandling var den mediane behandlingstid fra studiet ved den mediane opfølgningstid på 30,4 måneder.

Docetaxel gives intravenøst 75 mg/m² docetaxel hver 3. uge i op til 6 serier. Ansøger antager at alle modtager 6 serier docetaxel. Ansøger antager at nævnte pakning (160 mg/8 ml) er tilstrækkelig til hver dosering.

Tabel 2: Gennemsnitlig dosis pr. patient pr. år

Behandlingsregime	Pakning	Antal pakninger år 1	Antal pakninger år 2	I alt
Abirateron acetat (Zytiga)	500 mg, 56 stk. tabletter	13	13	26
Prednison "DAK"	5 mg, 100 stk. tabletter	3,65	3,65	7,3
Docetaxel "Accord"	160 mg/8 ml IV	6	0	6

Amgros' vurdering

Doseringen af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SmPC'er. Amgros vurderer at den antagne behandlingslængde med abirateron acetat (Zytiga) er en underestimering af den reelle gennemsnitlige behandlingslængde. Dette skyldes, at behandlingslængden er en median behandlingslængde ved en median opfølgning. Amgros har efterspurgt nyere data end hvad der er at finde i Fizazi 2017(3), men ansøger har ikke kunnet levere disse, da ansøger fortæller at der er tale om de nyeste tilgængelige data. Der er derfor relativt stor usikkerhed om den reelle gennemsnitlige behandlingslængde med abirateron acetat (Zytiga). Amgros har derfor foretaget en sensitivitetsanalyse, der illustrerer betydningen af en ændret behandlingslængde med abirateron acetat (Zytiga) til hhv. 30 og 36 måneder i stedet for de 24 måneder som ansøger har anvendt, på analysens resultater.

Ansøger antager at det gennemsnitlige antal behandlingsserier med docetaxel er 6, hvilket Medicinrådet har defineret som det maksimale antal behandlingsserier(1). Amgros vurderer at det maksimale antal behandlingsserier sandsynligvis ikke svarer til det gennemsnitlige antal behandlinger med docetaxel. Betydningen af antallet af behandlingsserier påvirker dog kun analysens resultater i mindre grad.

Administration

Ansøger har estimeret en intravenøs administration med docetaxel til 7.041 kr. med henvisning til en analyse fra KORA fra 2015, der undersøger forskellen på administrationsomkostningerne mellem intravenøs og subkutan administration af biologiske lægemidler indenfor gastroenterologien(4). Ansøger har ikke begrundet denne værdisætning.

Amgros' vurdering

KORAs studie vurderer forskelle i administration mellem subkutan og intravenøs administration indenfor gastroenterologien. De 7.041 kr., som ansøger værdisætter hver iv-administration til, er resultatet af et helt års forskelle i administrationsomkostninger. Ansøger har derfor valgt en tilgang til estimering af en administration af docetaxel, som ikke kan accepteres.

Amgros har i stedet valgt at anvende DAGS-2017 taksten DG30L på 1.891 kr. (PL-reguleret til 1.906 kr). DG30L er den dækkende takst ved valg af diagnosekoden DC619M (Prostatakræft med metastaser) og procedurekoden BWHA208 (Behandling med docetaxel). Da aktiviteten sker ambulant, er DAGS-taskerne fra 2017 anvendt som proxy for administrationsomkostninger i stedet for DRG-2018, som ikke skelner mellem ambulant og stationær aktivitet og derfor overestimerer ambulant aktivitet i dette tilfælde.

2.2 Resultater

Amgros vurderer, at analysen er meget forsimplet, hvilket betyder at der er betydelige usikkerheder forbundet med estimeringen af de inkrementelle omkostninger behandlingerne imellem. Amgros vurderer dog ligesom ansøger, at lægemiddelomkostningerne er den altoverskyggende omkostningsdriver for de inkrementelle omkostninger behandlingerne imellem.

Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger på indsendte model, med de justeringer foretaget af Amgros, som er præsenteret i ovenstående afsnit.

Opsummeret er justeringerne følgende:

- Administrationsomkostningerne estimeres gennem en PL-reguleret DAGS-takst, da Amgros vurderer, at den af ansøger estimerede administrationsomkostning, ikke afspejler de faktiske omkostninger som administration af docetaxel medfører

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med abirateron acetat (Zytiga) sammenlignet med behandling med docetaxel er på 282.512 kr. i år 1 og 295.802 kr. i år 2, hvilket betyder samlede meromkostninger over et behandlingsforløb på 24 måneder med abirateron acetat (Zytiga) på 578.315 kr. sammenlignet med behandling med docetaxel.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Tabel 3: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger (udiskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	Total
Abirateron acetat (Zytiga)	Abirateron acetat (Zytiga)	295.597	295.597	591.193
	Prednison	206	206	412
	I alt	295.802	295.802	591.605
Docetaxel	Docetaxel	1.854	0	1.854
	Intravenøs administration	11.436	0	11.436
	I alt	13.290	0	13.290
Inkrementel omkostning		<u>282.512</u>	<u>295.802</u>	<u>578.315</u>

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med abirateron acetat (Zytiga) er forbundet med meget store meromkostninger sammenlignet med behandling med docetaxel. Analysens resultater er forbundet med betydelige usikkerheder, særligt ift. den gennemsnitlige tid patienter behandles med abirateron acetat (Zytiga).

Sensitivitetsanalyser

Amgros vurderer at den antagne behandlingstid med abirateron acetat (Zytiga) er en underestimering af den reelle gennemsnitlige behandlingstid. Dette skyldes, at behandlingstiden er en median behandlingstid ved en median opfølgning og ikke en gennemsnitlig behandlingstid.

Der er derfor relativt stor usikkerhed om den reelle gennemsnitlige behandlingstid med abirateron acetat (Zytiga). Amgros har derfor foretaget en sensitivitetanalyse, der illustrerer betydningen af en ændret behandlingstid med abirateron acetat (Zytiga) til hhv. 30 og 36 måneder i stedet for de 24 måneder som ansøger har anvendt, på analysens resultater.

Resultaterne af sensitivitetanalysen er illustreret i tabellen på næste side.

Tabel 4: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger ved længere behandlingstid end 24 mdr. (udiskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	Basecase	Behandlings-	Behandlings-
		behandlings-	længde	længde
		24 mdr.	30 mdr.	36 mdr.
Abirateron acetat (Zytiga)	Abirateron acetat (Zytiga)	591.193	738.991	886.790
	Prednison	412	515	618
	I alt	591.605	739.506	887.408
Docetaxel	Docetaxel	1.854	1.854	1.854
	Intravenøs administration	11.436	11.436	11.436
	I alt	13.290	13.290	13.290
<i>Inkrementel omkostning</i>		<u>578.315</u>	<u>726.216</u>	<u>874.118</u>

3. VURDERING AF INDSENDT BUDGETKONSEKVENSANALYSE

Ifølge Medicinrådets protokol antages det, at ca. 250 af de årligt diagnosticerede patienter vil være højvolumer mCSPC patienter, hvilket fagudvalget vurderer svarer til den nye indikation for abirateron acetat (Zytiga), da der er et væsentligt sammenfald mellem højvolumer sygdom og højrisiko sygdom(1). Ansøger har foretaget budgetkonsekvensanalysen over 3 år for at afspejle, at brugen af abirateron acetat (Zytiga) i mCSPC-indikationen forventes at stige med tiden når lægerne får mere erfaring med anvendelsen af abirateron acetat (Zytiga) i behandlingen i denne nye patientpopulation. En længere tidshorisont blev dog ikke anset for nødvendig, da abirateron acetat (Zytiga) vil miste eksklusivitet i 2022, hvorfor lægemiddeludgifterne forventes at blive væsentligt reduceret.

Ansøger antager, at såfremt abirateron acetat (Zytiga) anbefales af Medicinrådet som mulig standardbehandling i denne population, antages det, at kun en del af de 250 patienter vil starte på abirateron acetat (Zytiga) i løbet af de næste 3 år, og at de resterende fortsat vil blive tilbudt docetaxel. I de første år, før abirateron acetat (Zytiga) mister eksklusivitet, antager ansøger, at abirateron acetat (Zytiga) hovedsagelig vil blive anvendt til patienter, der ikke er egnede til docetaxel. Det er usikkert hvor mange patienter dette svarer til, men ansøger har antaget, at ca. 20 % af populationen svarende til 50 patienter vil påbegynde behandling med abirateron acetat (Zytiga) i år 3. Initiering af behandling med abirateron acetat (Zytiga) antages at stige over tid, som de behandlende læger får erfaring med at bruge behandlingen i mHSPC.

Behandlingsvarigheden for abirateron acetat (Zytiga) er ligesom i analysen af meromkostninger sat til 24 måneder, hvilket indebærer, at patienterne vil pådrage lægemiddelomkostninger i løbet af en 2 års tidsramme. Da docetaxel kun vil medføre lægemiddelomkostninger i løbet af 1 år, ses kun på de patienter, der er i år 1 af behandlingen her. Antallet af patienter der ligger til grund for budgetkonsekvensanalysen er illustreret i tabellen nedenfor.

Tabel 5: Ansøgers estimering af patienter i behandling med relevante lægemidler til mCSPC, antal patienter

Behandling	Abirateron acetat (Zytiga) anbefales			Abirateron acetat (Zytiga) anbefales ikke		
	År 1	År 2	År 3	År 1	År 2	År 3
Abirateron acetat (Zytiga) 1. behandlingsår	20	35	50	0	0	0
Abirateron acetat (Zytiga) 2. behandlingsår	0	20	35	0	0	0
Docetaxel 1. behandlingsår	230	215	200	250	250	250

Ansøger har i indsendte budgetkonsekvensanalyse antaget, at patienter der vil modtage behandling med abirateron acetat (Zytiga) i mHSPC-indikationen ikke vil modtage behandling med abirateron acetat (Zytiga) i senere linjer (mCRPC-indikationen), hvor abirateron acetat (Zytiga) i dag er 2. valg i 1. linje (efter enzalutamid (Xtandi)) til visse subpopulationer. Ligeledes er sekvensering med abirateron acetat (Zytiga) og enzalutamid Xtandi heller ikke anbefalet jf. den nuværende behandlingsvejledning(5). Derfor forventer ansøger, at patienter der modtager abirateron acetat (Zytiga) i mHSPC, ikke modtager ny hormonbehandling i mCRPC-indikationen. I stedet forventer ansøger at brugen af relativt billigere behandlingsmuligheder, såsom docetaxel, vil øges i mCRPC-indikationen. Ansøger forventer derfor at der vil ske en omkostningsforskydning fra mCRPC-indikationen til mCSPC.

For at indfange de vigtigste budgetmæssige konsekvenser i mCRPC-indikationen for godkendelse af abirateron acetat (Zytiga) i mHSPC blev en omkostningsforskydning forbundet med tidligere ibrugtagelse af abirateron acetat (Zytiga) anset for tilstrækkelig. Ansøger antager således, at antallet af patienter i behandling med abirateron acetat (Zytiga) i mCRPC reduceres baseret på opstart af abirateron acetat (Zytiga) i mHSPC det foregående år, hvilket betyder 20 færre patienter i behandling med abirateron acetat (Zytiga) i mCRPC-indikationen) i år 2 og 35 færre patienter i år 3. De samlede omkostninger og budgetkonsekvenser ved anbefaling af abirateron acetat (Zytiga) til mCSPC med ansøgers estimater om patientantal, markedsoptag og budgetforskydning, er illustreret i tabellerne nedenfor.

Tabel 6: Samlede omkostninger til behandling af mCSPC, ansøgers antagelser, kr.

Behandling	Abirateron acetat (Zytiga) anbefales			Abirateron acetat (Zytiga) anbefales ikke		
	År 1	År 2	År 3	År 1	År 2	År 3
Abirateron acetat (Zytiga) mCSPC	5.916.048	16.269.131	25.143.203	0	0	0
Abirateron acetat (Zytiga) mCRPC omkostningsreduktion	-	-5.916.048	-10.353.084	0	0	0
Docetaxel	3.056.773	2.857.418	2.658.063	3.322.579	3.322.579	3.322.579

Tabel 7: Budgetkonsekvenser ved anbefaling af abirateron acetat (Zytiga) til mCSPC, ansøgers antagelser, kr.

	År 1	År 2	År 3
Budgetkonsekvens ved anbefaling af abirateron acetat (Zytiga)			
Med omkostningsreduktion i mCRPC	5.650.241	9.887.922	14.125.604

Amgros' vurdering af budgetkonsekvensanalyse

Amgros vurderer at af antallet af patienter, der vil modtage behandling med abirateron acetat (Zytiga) såfremt Medicinrådet anbefaler lægemidlet til mulig standardbehandling, og markedsoptaget henover de første tre år, er behæftet med betydelig usikkerhed. Amgros vurderer dog at antallet af patienter og markedsoptaget virker realistisk.

Ansøger antager at såfremt en patient modtager behandling med abirateron acetat (Zytiga) i mHSPC er der en 1:1 reduktion i omkostningerne i mCRPC-indikationen. Amgros mener, ligesom ansøger, at øget brug af abirateron acetat (Zytiga) i mHSPC formentlig vil føre til lavere forbrug af abirateron acetat (Zytiga) i mCRPC, men at en 1:1 besparelse næppe er tilfældet. Dette skyldes, at det er ukendt hvor længe patienterne reelt vil være i behandling med abirateron acetat (Zytiga) og hvor mange af de patienter, der ikke længere vil modtage behandling med abirateron acetat (Zytiga), der i stedet vil modtage behandling med nuværende 3. linjebehandlinger cabazitaxel (Jevtana) og radium-233 (Xofigo). Amgros vurderer ikke at den tilsendte analyse er nok til at sandsynliggøre, at der er tale om en 1:1 besparelse.

Amgros vurderer på denne baggrund at det mest passende er at illustrere budgetkonsekvenserne for behandling af mHSPC uden en medregnet potentiel omkostningsreduktion i mCRPC. Amgros vurdering af budgetkonsekvenserne er illustreret i tabellerne på næste side.

Tabel 8: Samlede omkostninger til behandling af mCSPC, Amgros' vurdering, kr.

Behandling	Abirateron acetat (Zytiga) anbefales			Abirateron acetat (Zytiga) anbefales ikke		
	År 1	År 2	År 3	År 1	År 2	År 3
Abirateron acetat (Zytiga) mCSPC	5.916.048	16.269.131	25.143.203	0	0	0
Docetaxel	3.056.773	2.857.418	2.658.063	3.322.579	3.322.579	3.322.579

Tabel 9: Budgetkonsekvenser ved anbefaling af abirateron acetat (Zytiga) til mCSPC, Amgros' vurdering, kr.

	År 1	År 2	År 3
Budgetkonsekvens ved anbefaling af abirateron acetat (Zytiga)			
Uden omkostningsreduktion i mCRPC	5.650.241	15.803.970	24.478.687

Amgros vurderer, at en anbefaling af abirateron acetat (Zytiga) som mulig standardbehandling vil betyde samlede meromkostninger på ca. 5,7 mio. kr. i år 1, 15,8 mio. kr. i år 2 og 24,4 mio. kr. i år 3.

Antages den gennemsnitlige behandlingstid at være på hhv. 30 og 36 måneder i stedet for de 24, som ligger til grund for ansøgers analyse, vil budgetkonsekvenserne være højere. Med en gennemsnitlig behandlingstid på 30 måneder vil de samlede meromkostninger være på ca. 7,1 mio. kr. i år 1, 19,9 mio. kr. i år 2 og 30,8 mio. kr. i år 3. Med en gennemsnitlig behandlingstid på 36 måneder vil de samlede meromkostninger være på ca. 8,6 mio. kr. i år 1, 23,9 mio. kr. i år 2 og 37,0 mio. kr. i år 3.

Budgetkonsekvensanalysen tager udgangspunkt i, at kun en mindre patientgruppe, som ikke tåler behandling med docetaxel, vil modtage behandling med abirateron acetat (Zytiga) såfremt Medicinrådet anbefaler abirateron acetat (Zytiga) som mulig standardbehandling. Antages det i stedet, at hele populationen vil modtage behandling med abirateron acetat (Zytiga) i stedet for docetaxel, ville budgetkonsekvenserne være langt højere.

4. DISKUSSION

De præsenterede analyser er ikke foretaget på baggrund af aftalepriser, men på baggrund af AIP. Analysens resultater afspejler derfor ikke de reelle omkostninger, der er forbundet med anskaffelse af de analyserede lægemidler.

Analysens samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af abirateron acetat (Zytiga). Nuværende og fremtidige rabatter på abirateron acetat (Zytiga), har derfor stor betydning for hvilken behandling, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Overordnet set vurderer Amgro, at ansøger har indsendt en meget forsimplet analyse, der efterlader en række usikkerheder ift. omkostninger forbundet med monitorering, bivirkninger og længden af behandlingen. Desuden er der væsentlige usikkerheder forbundet med antagelser om sekventiel behandling, som har betydning for ansøgers analyse af budgetkonsekvenser. På trods af de betydelige usikkerheder vurderer Amgro, at analysens resultater med overvejende sandsynlig ikke vil ændre sig markant såfremt omkostninger til monitorering og behandling af bivirkninger. Betydningen af en ændret behandlingslængde er desuden illustreret i en sensitivitetanalyse.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af abirateron acetat til behandling af nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakkræft. :1–15.
2. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Zytiga (Abirateron acetat). 2017;1–39. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
3. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(4):352–60. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704174>
4. Jakobsen M, Reindahl Rasmussen S, Kjellberg J. Forskelle i omkostninger ved administrering af biologiske lægemidler: et casestudie inden for gastroenterologien. 2015.
5. RADS. Behandlingsvejledning med lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2016;

Birkerød 07. juni 2018

Høringssvar fra Janssen vedr. vurdering af den kliniske merværdi for abirateron acetat til mCSPC

Janssen har modtaget en foreløbig evaluering af abirateron acetat til mCSPC fra Medicinrådet og har i den forbindelse kommentarer til valget af komparator og dermed evidenskvalitet.

Fagudvalget vurderer bl.a. i konklusionen på side 18:

- at abirateron acetat er et vigtigt behandlingsalternativ til patienter, som ikke er kandidater til docetaxel. Denne gruppe inkluderer patienter, som ikke tåler docetaxel, samt patienter med højrisiko lavvolumensygdom, som vurderes ikke at ville have gavn af docetaxel

Desværre kommer fagudvalget til denne konklusion uden at have foretaget en vurdering af den kliniske merværdi i forhold til den relevante komparator til patienter, som ikke er kandidater til docetaxel. Fagudvalget kategoriserer således ikke systematisk abirateron+ADT i forhold til ADT på baggrund af den indsendte foreløbige ansøgning og de eksisterende fase 3 studier med høj evidenskvalitet. I Tyskland har IQWiG godtaget sammenligningen af abirateron+ADT mod ADT og fundet, at der er en vigtig klinisk merværdi i at anvende abirateron+ADT frem for ADT alene til denne indikation.

Herunder en nærmere redegørelse for vores kommentarer.

Baggrund

Zytiga (abirateron acetat) blev godkendt til behandling af prostatacancer i 2011 og indgår i Medicinrådets lægemiddelrekommendation for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC.

Janssen har den 16. oktober 2017 ansøgt Medicinrådet om en evaluering af abirateron acetat til metastatisk kastrationssensitiv prostatacancer, mCSPC. I vores præliminære ansøgning til Medicinrådet har vi forholdt os til de eksisterende studier, som har høj klinisk evidens; 1) LATITUDE og 2) STAMPEDE, som begge undersøger abirateron+ADT vs ADT alene. Da sidste patient blev inkluderet i disse studier var ADT "standard of care", data fra CHAARTED (docetaxel+ADT vs ADT) var endnu ikke publiceret. I begge studier er både primære og sekundære endepunkter statistisk signifikante til fordel for abirateron+ADT vs. ADT alene.

Medicinrådet har dog ønsket, at vi forholder os til docetaxel, der i sept. 2016 kom med i de danske retningslinjer som "standard of care" uden en godkendt markedsførings-tilladelse til denne indikation. Udfordringen ved denne sammenligning er, at der for nuværende ikke findes head to head sammenligninger mellem abirateron acetat og docetaxel i mCSPC populationen. Fagudvalget anerkender, at der er forskel i patientpopulationerne. Eksempelvis nævnes det, at populationen i LATITUDE er gns. ældre og generelt mere syge end populationen i GETUG og CHAARTED.

På trods af manglende head to head studier har vi ud fra fagudvalgets protokol på bedste vis forsøgt at svare på spørgsmål ang. klinisk merværdi i forhold til docetaxel, bl.a. på baggrund af indirekte sammenligninger. I og med at der ikke findes direkte sammenligningsstudier, vil der i sagens natur være begrænsninger i kvaliteten af den kliniske evidens, der har dannet grundlag for vores svar.

I forhold til sammenligningen med docetaxel har vi påvist, at vi opfylder fagudvalgets krav ift. OS og PFS mht. relevante forskelle i måneder, men fagudvalget har valgt at se bort fra denne kvantitative forskel.

Fagudvalget vurderer, at abirateron acetat ikke giver klinisk merværdi men ej heller mindreværdi i forhold til docetaxel til mCSPC og derfor må abirateron acetat opfattes som værende ligeværdigt.

På side 2 fremgår fagudvalgets konklusion:

- "Medicinrådet vurderer, at abirateron acetat til patienter med nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC) med performance status 0-1 giver ingen klinisk merværdi sammenlignet med docetaxel. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav".

Mht. evidensens kvalitet er det nødvendigt igen at pointere, at den præliminære ansøgning, der bygger på LATITUDE studiet, abirateron+ADT vs ADT alene, hos nydiagnosticerede mænd med høj risiko mHSPC, er af høj kvalitativ evidens. Den endelige ansøgning bygger på Medicinrådets ønske om en indirekte sammenligning på tværs af studier, hvilket naturligvis i sig selv har stor indflydelse på evidensens kvalitet.

Medicinrådets konklusion på side 2 undlader desværre væsentlige anbefalinger i forhold til fagudvalgets konklusioner på side 18. Det ville være hensigtsmæssigt, hvis konklusionen under punkt 6.1.4 på side 18 også fremgik af konklusionen på side 2, specielt følgende punkter:

- Fagudvalget vurderer dog, at abirateron acetat er et vigtigt behandlingsalternativ til patienter, som ikke er kandidater til docetaxel. Denne gruppe inkluderer patienter, som ikke tåler docetaxel, samt patienter med højrisiko lavvolumensygdom, som vurderes ikke at ville have gavn af docetaxel. I relation hertil har der løbende været diskussioner omkring opdeling af populationen, men det har ikke været muligt at opstille relevante kliniske spørgsmål
- Det forventes at patienter, som ikke tåler docetaxel vil have væsentlig gavn af abirateron acetat, da de to lægemidler har meget forskellige bivirkningsprofiler
- Ligeledes vurderes det at de ovenfor nævnte patienter med højrisiko lavvolumensygdom vil have gavn af behandling med abirateron acetat baseret på data fra LATITUDE. Fagudvalget vurderer, at ca. 50 patienter årligt diagnosticeres med højrisiko lavvolumensygdom

På baggrund af fagudvalgets konklusion er en sammenligning med ADT meget relevant, idet ADT idag anvendes til patienter, der ikke er egnede til kemoterapi. Desværre har fagudvalget ikke vurderet abirateron+ADT i forhold til ADT på baggrund af den indsendte foreløbige ansøgning og de eksisterende fase 3 studier.

Hvis patienter modtager abirateron acetat i mCSPC, forventes de ikke i det senere behandlingsforløb i mCRPC at modtage abirateron acetat igen, og derfor er den samlede økonomiske udgift ved en godkendelse af abirateron acetat forholdsvis begrænset grundet patientpopulationens størrelse.

Hvis man fravælger brugen af abirateron acetat til de patienter, som ikke skal have kemoterapi, og patienterne i øvrigt kan tåle abirateron acetat, vil man tilbyde disse patienter en sub-optimal behandling, såfremt man vælger at behandle med ADT alene indtil sygdomsprogression.

Med venlig hilsen,
Janssen-Cilag A/S

Frans Søltoft
Nordic Market Access Manager
Oncology

Ole Rundager
Nordic Medical Advisor
Oncology

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af abirateron acetat til behandling af nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakæft

Handelsnavn	ZYTIGA
Generisk navn	Abirateron acetat
Firma	Janssen A/S
ATC-kode	L02BX03
Virkningsmekanisme	Abirateron acetat konverteres <i>in vivo</i> til abirateron, som hæmmer androgenbiosyntese ved selektivt at inhibere enzymet 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17), som er nødvendig for androgenbiosyntese i testikler, binyrer og prostatakæftvæv.
Administration/dosis	Abirateron acetat administreres som en daglig dosis a 1000 mg (2 tabletter a 500 mg) i kombination med prednison eller prednisolon i en dosis på 5 mg dagligt. Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
EMA-indikation	Behandling af nydiagnosticeret, metastaserende hormonfølsom prostatakæft (mHSPC) med højrisiko hos voksne mænd i kombination med androgen depriveringsbehandling (ADT).
Godkendelsesdato	30. maj 2018
Offentliggørelsesdato	30. maj 2018
Dokumentnummer	19789
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1	

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at abirateron acetat til patienter med nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakkræft (mCSPC) med performance status 0-1 giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

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.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

ADT:	Androgen deprivationsterapi (kastrationsbehandling)
CI:	Konfidensinterval
CYP17:	17 α -hydroxylase/C17,20-lyase
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FACT-P:	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>
GS:	<i>Gleason score</i> (skala fra 6 til 10 som bruges til at vurdere, hvor aggressiv kræften er)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LHRH:	<i>Luteinising Hormone Releasing Hormone</i>
MDT:	Multidisciplinært team
mCRPC:	Metastaserende kastrationsresistent prostatakraft
mCSPC:	Metastaserende kastrationssensitiv prostatakraft
mHSPC:	Metastaserende hormonsensitiv prostatakraft
OR:	<i>Odds Ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
PS:	<i>Performance status</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret forsøg (<i>randomized controlled trial</i>)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR:	Relativ Risiko

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling	9
6	Klinisk merværdi	9
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	9
6.1.1	Gennemgang af studier	10
6.1.2	Resultater og vurdering	12
6.1.3	Evidensens kvalitet	18
6.1.4	Konklusion	18
7	Andre overvejelser	18
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	19
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	19
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	19
11	Referencer	19
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	21
13	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	22
13.1	Cochrane Risk of Bias.....	22
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af abirateron acetat	
	25	

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af abirateron acetat til patienter med nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til gældende standardbehandling (docetaxel).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros, vurderer Medicinrådet, om abirateron acetat anbefales som mulig standardbehandling.

Vurderingsrapporten beror på den endelige ansøgning fra ansøgende virksomhed Janssen A/S.

2 Baggrund

Metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC)

Prostatakræft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakræft forekommer sjældent hos mænd under 50 år, men incidensen er herefter stærkt stigende [1]. Incidensen for perioden 2011-2015 er angivet til 4519 tilfælde per år. Ved udgangen af 2017 levede 38.210 mænd med prostatakræft [1]. Den relative overlevelse for patienter diagnosticeret med prostatakræft i perioden 2013-2015 var efter 1 år 98 % og efter 5 år 88 % [2].

I forhold til prognose og behandling inddeles prostatakræft i tre kategorier: lokaliseret, lokalavanceret og metastaserende sygdom. I den nuværende praksis skelnes herudover mellem høj- og lavvolumen metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC). Højvolumen sygdom er defineret ved visceral metastasering og/eller udbredt knoglemetastasering defineret som 4 eller flere knoglemetastaser, hvoraf mindst 1 ligger uden for bækkenet/columna. Lavvolumen sygdom er defineret ved mindre end 4 knoglemetastaser og ingen viscerale metastaser.

Derudover kan patienter også vurderes at have højrisiko sygdom, hvis mindst to af følgende gør sig gældende: Gleason Score ≥ 8 , 3 eller flere metastaser på knogleskanning, viscerale metastaser (lymfeknuder undtaget) på CT- eller MR-skanning [5].

Fagudvalget estimerer, at ca. 500 af de årligt nydiagnosticerede vil have fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Heraf anslås det, at ca. 250 vil have højvolumen sygdom. 5-års-overlevelsen for denne patientgruppe er 25 % [3]. Disse patienter vil på nuværende tidspunkt blive tilbudt tidlig behandling med docetaxel i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) [4]. Fagudvalget vurderer, at denne patientgruppe også vil være kandidater til behandling med abirateron acetat, da der er et væsentligt sammenfald mellem patienter med højvolumen sygdom og højrisiko sygdom.

Nuværende behandling

I henhold til RADS-vejledningen fra 2016 [4] tilbydes nydiagnosticerede patienter med højvolumen mCSPC ADT, enten ved bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med *Luteinising Hormone Releasing Hormone* (LHRH)-analoger, i kombination med docetaxel (75 mg/m² docetaxel hver 3. uge i op til 6 serier), såfremt de er i en god performance status (PS) 0-1 og har tilfredsstillende organfunktion [4]. Patienter med lavvolumen sygdom kan diskuteres på konference i et

multidisciplinært team (MDT) og vurderes med henblik på en eventuel gavnlig effekt af tidlig behandling med docetaxel [4].

RADS-vejledningen for behandling af mCSPC er baseret på data fra randomiserede kontrollerede studier, som har vist, at behandling med docetaxel i kombination med ADT er forbundet med en forlænget overlevelse sammenlignet med ADT alene [6,7]. Resultaterne fra tre studier, CHAARTED, STAMPEDE og GETUG-AFU 15, som har sammenlignet effekten af ADT i kombination med docetaxel med ADT alene, er sammenfattet i en metaanalyse. Denne fandt, at anvendelse af docetaxel til patienter med mCSPC er forbundet med signifikant længere overlevelse og progressionsfri overlevelse end ADT alene [8]. Subgruppeanalyse i CHAARTED viste, at patienter med højvolumen sygdom havde størst fordel af behandling med docetaxel. Behandling med docetaxel i kombination med ADT sammenlignet med ADT alene var forbundet med 17 måneders forlænget overlevelse i højvolumengruppen [6].

Anvendelse af det nye lægemiddel

Abirateron acetat gives sammen med prednison eller prednisolon og er indiceret til 1. linjebehandling af nydiagnosticerede patienter med højrisiko mHSPC, som har påbegyndt ADT inden for de sidste 3 måneder. I dansk kontekst vil man for den pågældende population benytte begrebet metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC) frem for metastaserende hormonsensitiv prostatakræft (mHSPC) for at undgå begrebsforvirring, da mange kastrationsrefraktære patienter stadig er hormonsensitive; mCSPC er derfor en mere retvisende betegnelse. Ved nydiagnosticerede patienter forstås patienter diagnosticeret inden for 3 måneder.

ADT virker ved at reducere androgenproduktionen i testiklerne, men påvirker ikke androgenproduktionen i binyrerne eller i tumoren, hvorfor testosteron stadig kan detekteres i serum. Abirateron acetat omdannes *in vivo* til abirateron, som hæmmer enzymet 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17), som er nødvendig for androgenbiosyntese i både testiklerne, binyrerne og tumoren. Behandling med abirateron acetat i kombination med ADT, som LHRH-analoger eller orkiektomi, vil derfor resultere i, at serumtestosteronniveauet reduceres yderligere [9].

Abirateron acetat er tilgængelig som 500 mg-tabletter til oral brug. Abirateron acetat administreres som en daglig dosis a 1000 mg (2 tabletter) i kombination med prednison eller prednisolon i en dosis på 5 mg dagligt. Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Abirateron acetat plus prednison eller prednisolon er allerede godkendt af EMA til behandling af metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (mCRPC)-patienter, som er asymptomatiske eller har lette symptomer efter progression på ADT, hvor kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret, samt til behandling af mCRPC-patienter, hvis sygdom er progredieret under eller efter docetaxelbaseret kemoterapibehandling [10].

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt af Medicinrådet den 19. februar 2018.

Den endelige ansøgning fra Janssen blev modtaget den 13. april 2018.

I forbindelse med validering af ansøgningen har Medicinrådets sekretariat efterspurgt og modtaget yderligere informationen vedrørende udførelse af litteratursøgning, analyser af effektmål samt betydningen af forskelle i administrationsmåde for abirateron acetat (tablet) og docetaxel (intravenøs infusion).

Da Medicinrådet ikke anvender data estimeret ved brug af ekstrapoleringsmetoder, er resultater fra sådanne analyser ikke inkluderet i vurderingen.

Medicinrådets sekretariat har efterspurgt nedenstående data, men ansøger har ikke haft mulighed for at levere dette:

- Konfidensinterval for andelen af patienter i live efter 2 år, opgjort i absolutte tal
- Konfidensinterval for andelen af patienter uden progression, opgjort i absolutte tal
- Konfidensinterval for median PFS, opgjort i absolutte tal
- Opgørelse af uønskede hændelser grad 3-5
- Opgørelse af uønskede hændelser grad 5

Der findes ingen studier som direkte sammenligner effekten af abirateron acetat og docetaxel i den valgte population, som specificeret i protokollen. Ansøger har derfor udarbejdet en netværksmetaanalyse (NMA) baseret på data fra tre kliniske studier. Studierne inkluderer, i overensstemmelse med Medicinrådets protokol, data på patienter behandlet med enten abirateron acetat i kombination med ADT eller docetaxel i kombination med ADT. Vurderingen af abirateron acetats merværdi vil derfor basere sig herpå.

4 Litteratursøgning

Ansøger har udført to systematiske litteratursøgninger: en primær søgning foretaget den 10. juli 2017 og en supplerende søgning foretaget den 21. februar 2018, hvor der blev søgt efter litteratur udgivet efter den 10. juli 2017. Derudover, har ansøger under udarbejdelse af den endelige ansøgning, identificeret yderligere én relevant artikel.

Tre randomiserede kontrollerede fase 3-studier (GETUG-AFU 15, CHAARTED og LATITUDE) blev inkluderet i analysen, da de opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier og således kunne besvare det kliniske spørgsmål i protokollen. LATITUDE fremgår af EMAs offentlige vurderingsrapport (EPAR) for abirateron acetat. I tillæg til dette har ansøger yderligere identificeret ét randomiseret kontrolleret fase 3-studie (STAMPEDE), som ansøger benytter i sensitivitetsanalyser, som understøtter deres primære analyser. Da vurderingen ikke baserer sig på resultaterne fra sensitivitetsanalyserne, vil dette studie ikke blive nærmere beskrevet.

Herudover har ansøger inkluderet yderligere én artikel, som beskriver livskvalitetsdata fra CHAARTED. Denne artikel blev ikke fundet i den supplerende søgning, da den ikke var publiceret, da søgningen blev udført.

Nedenfor følger en tabel over samtlige inkluderede publikationer i analysen af den kliniske merværdi af abirateron acetat i kombination med ADT sammenlignet med docetaxel i kombination med ADT.

Tabel 1. Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi af abirateron acetat i kombination med ADT sammenlignet med docetaxel i kombination med ADT.

Reference	Klinisk forsøg	NCT-nummer
Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Gravis et al. 2013. The Lancet Oncology.	GETUG-AFU 15, hovedanalyse	NCT00104715
Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU 15 Trial. Gravis et al. 2016. European urology.	GETUG-AFU 15, yderligere analyse	NCT00104715
Burden of metastatic hormon-sensitiv prostate cancer to identify men more likely to benefit from early docetaxel. Gravis et al. 2017. Abstract (#136) presented at ASCO GU 2017. Journal of Clinical Oncology.	GETUG-AFU 15, yderligere analyse	NCT00104715
Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Sweeney et al. 2015. The New England journal of medicine.	CHAARTED, hovedanalyse	NCT00309985
Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy (C-HT) in low and high volume hormone naïve metastatic prostate cancer (prCa): E3805 CHAARTED trial. Sweeney et al. 2016. Abstract presented at ESMO 2016. Annals of Oncology 27.	CHAARTED, yderligere analyse	NCT00309985
Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. Morgans et al. 2018. Journal of Clinical Oncology.	CHAARTED, yderligere analyse	NCT00309985
Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. Kyriakopoulos et al. 2017. Journal of Clinical Oncology.	CHAARTED, yderligere analyse	NCT00309985
Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. Fizazi et al. 2017. The New England journal of medicine.	LATITUDE, hovedanalyse	NCT01715285
Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomized phase 3 trial. Chi et al. 2018. The Lancet Oncology.	LATITUDE, yderligere analyse	NCT01715285

Tabel 2. Publikationer inkluderet i sensitivitetanalyser

Reference	Klinisk forsøg	NCT-nummer
Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. James et al. 2016. The Lancet.	STAMPEDE, hovedanalyse	NCT00268476
Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. James et al. 2017. The New England journal of medicine.	STAMPEDE, hovedanalyse	NCT00268476

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige". I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen per effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Da der ikke foreligger kliniske studier, der direkte sammenligner effekten af abirateron acetat og docetaxel, har ansøger lavet en indirekte sammenligning ved anvendelse af en Bayesiansk netværksmetaanalyse (NMA). Den Bayesianske model sammenligner data fra de enkelte studier med parametre, der afspejler den relative behandlingseffekt af hver intervention (abirateron acetat plus prednison i kombination med ADT og docetaxel i kombination med ADT), sammenlignet med referencebehandlingen, ADT. Baseret på disse grundlæggende parametre bliver den relative effekt mellem abirateron acetat og docetaxel beregnet.

I analysen anvendes data fra ITT-populationen fra LATITUDE og data fra subgrupperne indeholdende nydiagnosticerede, højvolumen patienter fra GETUG-AFU 15 og CHARTED, da disse populationer anses for at være relativt ens, og de svarer til den definerede population i protokollen.

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

1. Hvad er den kliniske merværdi af abirateron acetat plus prednison eller prednisolon i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med standardbehandling til mænd med nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC)?

Fagudvalget vurderer, at abirateron acetat til patienter med nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC) med performance status 0-1 giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

Der indgår 3 relevante kliniske studier i netværksmetaanalysen (NMA). Disse studier er kort beskrevet nedenfor og studiekarakteristik er anført i tabel 3.

GETUG-AFU 15 (NCT00104715): Resultaterne fra GETUG-AFU 15 er publiceret fra 2013 til 2017 og er baseret på et open-label, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 385 mCSPC-patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til behandling med enten ADT plus docetaxel (75 mg/m²) hver 3. uge i maksimalt 9 serier eller behandling med ADT alene. Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalysen er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der blev eksponeret for behandling.

CHAARTED (NCT00309985): Resultaterne fra CHAARTED er publiceret fra 2015 til 2018 og er baseret på et open-label, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 790 mCSPC-patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til behandling med enten ADT plus docetaxel (75 mg/m²) hver 3. uge i maksimalt 6 serier eller behandling med ADT alene. Analyse af det primære endepunkt blev udført på data fra ITT-populationen. Uønskede hændelser blev kun systematisk rapporteret for patienter behandlet med ADT plus docetaxel.

LATITUDE (NCT01715285): Resultaterne fra LATITUDE er publiceret fra 2017 til 2018 og er baseret på et dobbelt-blindet, randomiseret og kontrolleret studiedesign. 1198 nydiagnosticerede, højrisiko mCSPC-patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til behandling med enten ADT plus abirateron acetat (1000 mg dagligt) og prednison (5 mg dagligt) eller behandling med ADT alene. Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen og sikkerhedsanalysen er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der blev eksponeret for behandling.

Tabel 3. Karakteristika af studier inkluderet i analysen

	GETUG-AFU 15 2013 [11–13]	CHAARTED 2015 [14–17]	LATITUDE 2017 [18,19]
Studiedesign	Open-label RCT	Open-label RCT	Dobbelt-blindet RCT
Intervention og komparator	ADT ± docetaxel	ADT ± docetaxel	ADT ± abirateron acetat + prednison
Antal patienter med mCSPC	385	790	1198
Median opfølgning	83,9 måneder	53,7 måneder	30,4 måneder
Primære endepunkt	OS	OS	OS
Sekundære endepunkter	PFS - bestemt biokemisk/symptomatisk/radiologisk	Tid til kastration-resistent prostatakræft (PC) -	Tid til skeletrelaterede hændelser (SRE)

	Tid til næste efterfølgende terapi til prostatakræft (PC)	bestemt biokemisk/ symptomatisk/radiologisk Tid til klinisk progression Andel patienter med PSA < 0,2 ng/ml ved 6 måneder Andel patienter med PSA < 0,2 ng/ml ved 12 måneder	Tid til smerteprogession Tid til efterfølgende behandling Tid til initiering af kemoterapi Tid til PSA-progression
Sikkerhedsdata	Rapporteret	Rapporteret for docetaxel-armen	Rapporteret
Redskaber brugt ved bestemmelse af livskvalitet	EORTC QLQ C30	FACT-P, Brief Pain Inventory-Short Form	FACT-P, Brief Pain Inventory-Short Form, BFI og EQ-5D-5L
Databehandling	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen Sikkerhedsanalysen er baseret på sikkerhedspopulationen	Analyse af det primære endepunkt blev udført på data fra ITT-populationen Uønskede hændelser er kun rapporteret for docetaxel-armen	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen Sikkerhedsanalysen er baseret på sikkerhedspopulationen

Population

Baselinekarakteristika for patienterne i de inkluderede studier er beskrevet kort nedenfor og anført i tabel 4.

I alt 2373 mCSPC-patienter er inkluderet i de 3 identificerede studier. Den gennemsnitlige alder var 63 år i GETUG-AFU 15, 64 år i CHAARTED og 68 år i LATITUDE.

I GETUG-AFU 15 og CHAARTED indgik både nydiagnosticerede og tidligere behandlede lav- og højvolumen mCSPC-patienter, mens der i LATITUDE kun indgik nydiagnosticerede, højrisiko mCSPC-patienter. I GETUG-AFU 15 og CHAARTED var andelen af nydiagnosticerede patienter henholdsvis 72 % og 73 %, mens andelen i LATITUDE var 100 %. Patienter med højvolumen sygdom udgjorde 52 % og 65 % i henholdsvis GETUG-AFU 15 og CHAARTED, mens de udgjorde 79,7 % i LATITUDE.

Performance status i GETUG-AFU 15 var angivet ved brug af Karnofsky score, som lå på 100 % for hele population. Performance status i CHAARTED og LATITUDE var angivet ved brug af ECOG. I CHAARTED indgik flere patienter med ECOG 0 (69-70 %) end i LATITUDE (55 %). Færre patienter i GETUG-AFU 15 (56 %) og CHAARTED (61 %) havde GS 8-10 end i LATITUDE (98 %).

Af det ovenstående kan det konkluderes, at patientpopulationen i LATITUDE er gennemsnitligt ældre og generelt mere syge end patientpopulationerne i GETUG og CHAARTED. I netværksmetaanalysen, som danner basis for vurderingen, anvendes data fra ITT-populationen fra LATITUDE og data fra subgrupperne indeholdende nydiagnosticerede, højvolumen patienter fra GETUG-AFU 15 og CHAARTED, da disse populationer anses for at være relativt ens. Fagudvalget vurderer, at der generelt er overensstemmelse mellem disse populationer og den danske population, som skal behandles.

Tabel 4. Baselinekarakteristika for patienter i de inkluderede studier

	GETUG-AFU 15 2013 [11–13]	CHAARTED 2015 [14–17]	LATITUDE 2017 [18,19]
Antal patienter med mCSPC	385 Inddelt i høj og lav volumen (retrospektivt)	790 Inddelt i høj og lav volumen (prospektivt)	1198 Højrisiko
Median alder, år (range)	63 (57–70)	64 (36–91)	68 (33-92)
Andel patienter med nydiagnosticeret mCSPC	72 %	73 %	100 %
Andel patienter med højvolumen mCSPC	52 % (202/385)	65 % (514/790)	79.7 % (955/1198)
Gleason score 8-10	56 %	61 %	98 %
Performance status	ADT alene: Median Karnofsky score: 100 % (80-100) ADT ± docetaxel Median Karnofsky score: 100 % (90-100)	ADT alene: ECOG 0: 69 % ECOG 1: 29 % ECOG 2: 1,5 % ADT ± docetaxel ECOG 0: 70 % ECOG 1: 29 % ECOG 2: 1,5 %	ADT alene: ECOG 0: 55 % ECOG 1: 42,4 % ECOG 2: 2,7 % ADT ± abirateron acetat + prednison ECOG 0: 54,6 % ECOG 1: 41 % ECOG 2: 4,4 %
Tidligere adjuvant hormonterapi	Tilladt, hvis ADT var afsluttet ≥ 12 måneder inklusion i studie.	Tilladt, hvis ADT var ≤ 24 måneder i varighed, og progression var sket > 12 måneder efter afslutning af behandling.	Forudgående farmakoterapi, strålebehandling eller operation for metastaserende prostatakræft var ikke tilladt, med undtagelse af ADT op til 3 måneder eller 1 palliativ strålebehandling eller kirurgisk behandling.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Samlet overlevelse (kritisk)

Resultatet fra netværksmetaanalysen er baseret på data fra GETUG-AFU 15, CHAARTED og LATITUDE.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Median overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	4 måneder		Median ikke nået for interventionen
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	HR: 0,92 [0,69; 1,23]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Andel patienter i live efter 2 år

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 procentpoint		0,7 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	HR: 0,92 [0,69; 1,23]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Median overlevelse er ikke nået for patienter behandlet med abirateron acetat i LATITUDE, hvorfor der ikke kan angives en absolut effektforskel. Som følge af resultaterne fundet ved første interim analyse i LATITUDE blev studiet afblindet og cross over til interventionsarmen muliggjort.

Ved 2 år ses en absolut forskel i overlevelse mellem højrisiko/højvolumen mCSPC-patienter behandlet med abirateron acetat og docetaxel på 0,7 procentpoint. Dette overstiger ikke den prædefinerede grænse for den mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint. Fagudvalget vurderer imidlertid, at man ved 2 år ikke kan forvente at se store effektforskelle mellem grupperne grundet patienternes prognose. 5-årsoverlevelsesraten for den pågældende patientgruppe er 25 %.

Den relative effektforskel (HR: 0,92 [0,69; 1,23]) indplacerer abirateron acetat i kategorien for ingen merværdi jf. væsentlighedskriterierne, da konfidensintervallets øvre grænse er ≥ 1,00.

Baseret på det tilgængelige data, vurderer fagudvalget, at abirateron acetat har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med docetaxel, hvad angår samlet overlevelse.

Uønskede hændelser (AE'er) (kritisk)

Forskellig indsamling og opgørelse af uønskede hændelser grad 3-5 i studierne vanskeliggør kvantitativ sammenligning på tværs, hvorfor en sådan sammenligning ikke kan laves forsvarligt. Baseret herpå vurderer fagudvalget, at abirateron acetat har ikkedokumentar merværdi sammenlignet med docetaxel, hvad angår uønskede hændelser grad 3-5 og uønskede hændelser grad 5. Forskellen i bivirkningsprofil mellem intervention og komparator vil derfor udelukkende blive belyst ved en kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne.

Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne

Abirateron acetat og docetaxel er lægemidler med væsentlig forskellige bivirkningsprofiler i overensstemmelse med deres forskellige virkemåde. Fagudvalget vurderer, at abirateron acetat er et vigtigt behandlingsalternativ til patienter, hvor behandling med docetaxel ikke er tilrådeligt, eller behandlingen ikke tolereres af patienten.

Abirateron acetat

Med udgangspunkt i produktresuméet for abirateron acetat er hyppige og alvorlige bivirkninger beskrevet nedenfor [10]. Produktresuméet inkluderer data fra kliniske studier inden for de godkendte indikationer (herunder LATITUDE) samt spontane indberetninger.

De mest markante bivirkninger forårsages af mineralokortikosteroidoverskud, som kommer til udtryk som hypertension, hypokaliæmi og væskeretention i form af ødemer. Disse bivirkninger blev observeret i $\geq 10\%$ af patienterne. Af samme årsag anvendes kortikosteroid (prednison/prednisolon) sammen med abirateron acetat, da dette reducerer incidensen samt sværhedsgraden af bivirkningerne.

Vigtigt at bemærke sås der i den kastrationssensitive population (i LATITUDE) en højere incidens af hypertension og hypokaliæmi end i de øvrige studier, hvor abirateron acetat anvendes senere i behandlingen (mCRPC-patienter). En mulig forklaring på denne øgede forekomst af mineralkortikosteroid relaterede hændelser kan være, at en mindre dosis prednison blev anvendt i tillæg til abirateron sammenlignet med tidligere studier (5 mg vs. 10 mg). Ligeledes var behandlingens længde i LATITUDE længere end i tidligere studier.

Levertoksicitet, som oftest er reversibel, er en vigtig bivirkning ved brug af abirateron acetat. I de kliniske studier er levertoksicitet med forhøjede leverenzymen observeret i 6 % af patienterne, som modtog abirateron acetat. Ofte blev dette observeret under de 3 første måneders behandling. I LATITUDE, som alene indbefatter de kastrationssensitive patienter, sås en lidt højere incidens på 8,4 % i abirateron acetatarmen. Ti af disse patienter ophørte med behandling som følge af levertoksicitet.

Ved behandling af patienter med underliggende hjertesygdom er der behov for påpasselighed ved anvendelse af abirateron acetat. Således kan forhøjet blodtryk og hypokaliæmi være problematisk for patienter i behandling med glykosider. Væskeretention i form af perifert ødem kan ligeledes være problematisk for patienter med hjertesvigt, svær eller ustabil angina pectoris, nyligt myokardieinfarkt eller ventrikulær arytmi samt patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Docetaxel

Docetaxel er ikke godkendt til behandling af metastatisk højvolumen kastrationssensitiv prostatakraft, men anvendes i dansk klinisk praksis til denne population. Docetaxel er godkendt til behandling af patienter med kastrationsresistent metastaserende prostatakraft i kombination med prednison eller prednisolon. Den beskrevne profil, med udgangspunkt i behandling af hormonrefraktær metastaserende prostatakraft, er i overensstemmelse med data fra GETUG og CHAARTED, hvor kastrationssensitive patienter undersøges.

I den nedenstående gennemgang af bivirkninger ved docetaxel tages udgangspunkt i produktresuméet for docetaxel "Actavis", som er opdateret for nylig (publiceret den 5. februar 2018) [20]. Produktresuméet inkluderer data fra kliniske studier inden for de godkendte indikationer samt spontane indberetninger.

Betydende bivirkninger ved behandling med docetaxel inkluderer leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, febril neutropeni, infektion, overfølsomhed, perifer neuropati og væskeretention.

Neutropeni er den hyppigste bivirkning ved behandling med docetaxel, hvorfor regelmæssig monitorering af blodtal er nødvendig. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) kan anvendes profylaktisk for at formindske risikoen for hæmatologisk toksicitet.

Overfølsomhedsreaktioner opstår som regel indenfor få minutter efter start af docetaxel-infusion og er oftest milde til moderate af karakter. Alvorlige reaktioner kan dog forekomme karakteriseret ved hypotension og/eller bronkospasmer eller generaliseret udslæt/erythem.

Ved behandling med docetaxel kan der også opstå væskeretention. Såfremt denne er af en alvorlig karakter, f.eks. pleuralekssudat, perikardieekssudat og ascites, skal behandlingen seponeres.

Ligeledes er perifer neurotoksicitet, som oftest er reversibel, en kendt bivirkning ved behandling med docetaxel. Ved svær perifer neurotoksicitet kan dosis med fordel reduceres.

Samlet vurdering

Samlet lægger fagudvalget vægt på, at abirateron acetat og docetaxel har væsentlig forskellige bivirkningsprofiler, hvilket er forventeligt, da lægemidlerne har forskellige virkningsmekanismer.

Fagudvalget pointerer, at abirateron acetat er et vigtigt behandlingsalternativ til patienter, hvor behandling med docetaxel ikke er tilrådeligt, eller behandlingen ikke tolereres af patienten f.eks. som følge af overfølsomhed. For tidligere kræftpatienter, ældre patienter og patienter i langvarig behandling for gigtsygdomme ses ofte nedsat knoglemarvsfunktion. Behandling med docetaxel kan være problematisk i denne gruppe, da docetaxel kan nedsætte knoglemarvsfunktionen yderligere. Derfor er abirateron acetat et vigtigt behandlingsalternativ i denne gruppe af patienter. Ligeledes vil patienter med stor infektionsrisiko også have gavn af abirateron acetat som behandlingsalternativ på grund af docetaxels virkning på knoglemarven.

Konklusion

For effektmålet "Uønskede hændelser" vurderer fagudvalget, at abirateron acetat har **ikkedokumenterbar** klinisk merværdi til den samlede population i sammenligning med docetaxel, dog vurderes det, at abirateron acetat er et vigtigt behandlingsalternativ til patienter, som ikke er kandidater til docetaxel.

Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtig)

Resultatet fra netværksmetaanalysen er baseret på data fra GETUG-AFU 15 og LATITUDE, da radiologisk PFS ikke er opgjort i CHARTED.

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Median PFS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	5 måneder	7,1 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00
Evidensens kvalitet	Meget lav	HR: 0,76 [0,53; 1,10]

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter der er progressionsfri efter 12 måneder

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	8 procentpoint	4 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00
Evidensens kvalitet	Meget lav	HR: 0,76 [0,53; 1,10]

Højvolumen mCSPC-patienter behandlet med abirateron acetat opnår en median gevinst på 7,1 måneder i progressionsfri overlevelse sammenlignet med patienter behandlet med docetaxel. Dette ligger over den forhåndsdefinerede grænse på 5 måneder.

Ved 12 måneder ses en absolut forskel i andelen af patienter, der er progressionsfri, på 4 procentpoint. Dette overstiger ikke den prædefinerede grænse for den mindste klinisk relevante forskel på 8

procentpoint. Fagudvalget vurderer imidlertid, at man ved 1 år ikke kan forvente at se store effektforskelle mellem grupperne, hvorfor de vælger at tillægge dette mål mindre værdi.

Den relative effektforskel (HR: 0,76 [0,53; 1,10]) indplacerer abirateron acetat i kategorien for ingen merværdi jf. væsentlighedskriterierne, da konfidensintervallets øvre grænse er $\geq 1,00$. Fagudvalget bemærker, at der er usikkerhed omkring estimatet, hvilket afspejles i det forholdsvis brede konfidensinterval. Da de absolutte forskelle er direkte afledt af den relative forskel, forventer fagudvalget, at der også er usikkerhed omkring de absolutte effektestimater. Desuden konstaterer fagudvalget, at resultatet fra netværksmetaanalysen er baseret på et spinkelt grundlag, idet der kun indgår et studie i hver arm og kun ganske få patienter (92) i komparatorarmen.

Fagudvalget vurderer på baggrund af det tilgængelige data, at abirateron acetat har **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med docetaxel, hvad angår radiologisk PFS.

Livskvalitet (vigtig)

Fagudvalget har ønsket livskvalitet opgjort ved 3, 6, 12 og 24 måneder. Resultaterne fra netværksmetaanalysen er baseret på data fra CHARTED og LATITUDE, da GETUG-AFU 15 ikke har målt livskvalitet ved brug af Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P). Der foreligger ikke data ved 24 måneder fra CHARTED, hvorfor dette ikke indgår i analysen.

Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: FACT-P: Gennemsnitlig ændring fra baseline over tid (3, 6, 12 og 24 måneder)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 point	Ved 3 måneder: 4.20 [1.18, 7.19] Ved 6 måneder: 2.49 [-0.56, 5.51] Ved 12 måneder: 2.35 [-0.88, 5.54] Ved 24 måneder: -
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Den absolutte forskel i livskvalitet mellem patienter behandlet med abirateron acetat og docetaxel målt med FACT-P overstiger ikke den prædefinerede grænse på 10 point ved 3, 6 eller 12 måneder. Data indikerer, at patienternes livskvalitet ikke påvirkes betydeligt i hverken negativ eller positiv retning ved behandling med abirateron acetat. Fagudvalget finder det overraskende, at forskellen i livskvalitet ikke er større ved 3 måneder, hvor docetaxel, som er forbundet med en forværring i livskvalitet, administreres. Fagudvalget påpeger, at dette muligvis afspejler, at data er opgjort som et gennemsnit.

Samlet set vurderer fagudvalget, at abirateron acetat tilbyder **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med docetaxel, hvad angår livskvalitet målt med FACT-P.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Vurdering af kvaliteten af de indirekte estimater fra netværksmetaanalysen er baseret på vurderingerne af estimaterne fra de direkte sammenligninger, der bidrager til den indirekte sammenligning. Det laveste evidensniveau af de to direkte sammenligninger udgør evidensniveauet for den indirekte sammenligning. For hver arm er evidensen nedgraderet på baggrund af flere GRADE-domæner. De specifikke effektmål og årsagerne til nedgraderingen fremgår af bilag 2.

6.1.4 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at abirateron acetat til nydiagnosticeret højrisiko mCSPC giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel (meget lav evidenskvalitet).

Fagudvalget har lagt vægt på, at abirateron acetat ingen klinisk merværdi har sammenlignet med docetaxel på alle undersøgte effektmål med undtagelse af effektmålet "Uønskede hændelser", hvor forskellen mellem abirateron acetat og docetaxel er ikkedokumenterbar.

Fagudvalget vurderer dog, at abirateron acetat er et vigtigt behandlingsalternativ til patienter, som ikke er kandidater til docetaxel. Denne gruppe inkluderer patienter, som ikke tåler docetaxel, samt patienter med højrisiko lavvolumensygdom, som vurderes ikke at ville have gavn af docetaxel. I relation hertil har der løbende været diskussioner omkring opdeling af populationen, men det har ikke været muligt at opstille relevante kliniske spørgsmål.

Det forventes at patienter, som ikke tåler docetaxel vil have væsentlig gavn af abirateron acetat, da de to lægemidler har meget forskellige bivirkningsprofiler.

Ligeledes vurderes det at de ovenfor nævnte patienter med højrisiko lavvolumensygdom vil have gavn af behandling med abirateron acetat baseret på data fra LATITUDE. Fagudvalget vurderer, at ca. 50 patienter årligt diagnosticeres med højrisiko lavvolumensygdom.

Slutteligt bemærker fagudvalget, at den udførte netværksmetaanalyse er behæftet med en vis usikkerhed, idet netværket er baseret på forholdsvis små subgrupper fra få studier, og mener derfor, at resultaterne bør tolkes med forsigtighed.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget har i protokollen efterspurgt en kort gennemgang fra ansøger, som beskriver forskelle i administrationsprocedurer mellem intervention og komparator, samt hvilken betydning disse forskelle har for patienten. Fagudvalget mener umiddelbart ikke, at ansøgers beskrivelse kan anvendes til at besvare dette. I stedet lægger fagudvalget vægt på, at man med både docetaxel og abirateron acetat til rådighed kan tilbyde patienten to meget forskellige behandlingsbeløb. Abirateron acetat gives kontinuert i tabletform, og docetaxel gives intravenøst hver 3. uge til maksimalt 6 serier over en periode på cirka 15 uger med start mediant 1 måned efter påbegyndelse af androgen deprivationsterapi. Fagudvalget påpeger, at muligheden for at vælge er af værdi for patienten, idet det giver mulighed for at tilpasse behandlingen til den enkeltes livsomstændigheder.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at abirateron acetat til patienter med nydiagnosticeret højrisiko mCSPC med performance status 0-1 giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel (meget lav evidens kvalitet).

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinerådet vurderer, at abirateron acetat til patienter med nydiagnosticeret højrisiko mCSPC med performance status 0-1 giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med docetaxel. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

I vurderingsrapporten refereres der til RADS vejledningen *Tidlig kemoterapi til patienter som påbegynder kastrationsbehandling for metastaserende prostatacancer. Tillæg til baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastaserende kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC)*, godkendt 28 september 2016. Fagudvalget anser abirateron acetat som et behandlingsalternativ til patienter, som ikke er kandidater til docetaxel.

11 Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark - Cancerregisteret. 2016;51.
2. Sundhedsdatastyrelsen. Kræftoverlevelse i Danmark 2001-2015. 2017.
3. Sturge J, Caley MP, Waxman J. Bone metastasis in prostate cancer: Emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(6):357–68.
4. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Tidlig kemoterapi til patienter som påbegynder kastrationsbehandling for metastaserende prostatacancer. Tillæg til Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastaserende kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2016.
5. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;NEJMoa1704174.
6. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737–46.

7. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163–77.
8. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Buttigliero C, Fiori C, Porpiglia F, et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;69(4):563–73.
9. Attard G, Reid AHM, Yap TA, Raynaud F, Dowsett M, Settatee S, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4563–71.
10. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Zytiga. 2017.
11. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, Open-label, Phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):149–58.
12. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*. 2016;70(2):256–62.
13. Gravis G, Boher J-M, Chen Y-H, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of metastatic hormone-sensitive prostate cancer to identify men more likely to benefit from early docetaxel. *J Clin Oncol*. 2017.
14. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Supplementary Appendix_Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737–46.
15. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36.
16. Morgans AK, Chen Y-H, Sweeney CJ, Jarrard DF, Plimack ER, Gartrell BA, et al. Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy: Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;JCO.2017.75.333.
17. Sweeney C, Chen Y-H, Liu G, Carducci D. Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy (C-HT) in low and high volume hormone naïve metastatic prostate cancer (PrCa): E3805 CHAARTED trial. 2016;
18. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Appendix_Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(4):352–60.
19. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;1–13.
20. Lægemiddelstyrelsen. Docetaxel Actavis, koncentrat til infusionsvæske, opløsning 20 mg-ml. 2018.

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Inge Mejlholm <i>Overlæge</i>	LVS
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Kan ikke udpege	Region Nordjylland
Simon Buus <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Michael Borre <i>Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., ph.d.</i>	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Ulla Geertsen <i>Ledende overlæge</i>	Region Syddanmark
Hans-Erik Wittendorff <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Niels Henrik Holländer <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Rasmus Bisbjerg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Annette Nørkær Pedersen <i>Afdelingsleder, farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Stefan Tiessen <i>Overlæge</i>	Dansk Urologisk Selskab
Ahmed H. Zedan <i>Ph.d.-studerende</i>	Inviteret af formanden
Ole Jensen	Danske Patienter
Leif Otterstrøm	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Ditte Marie Brix (projekt- og metodeansvarlig), Gedske Thomsen (projektdeltager), Anette Pultera Nielsen (koordinator), Jan Odgaard Jensen (biostatistiker), Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) og Annemette Anker Nielsen (teamleder)

13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

Studie: GETUG-AFU 15

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	- Lav risiko for bias	Randomisering blev udført af en klinisk forskningsorganisation og centraliseret nationalt. Dynamisk minimering blev brugt til at minimere ubalance mellem tre kriterier: tidligere systemisk behandling med ADT, kemoterapi til lokal sygdom eller isoleret stigende PSA- og Glass-risikogrupper.
Allocation concealment (Selection bias)	- Lav risiko for bias	Randomisering blev udført af en klinisk forskningsorganisation og centraliseret nationalt.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	- Lav risiko for bias for overlevelse - Høj risiko for bias for øvrige effektmål	Patienter, læger og dataanalytikere var ikke blinde. Manglende blinding vil sandsynligvis influere alle effektmål på nær overlevelse.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	- Lav risiko for bias for overlevelse - Høj risiko for bias for øvrige effektmål	Patienter, læger og dataanalytikere var ikke blinde. Manglende blinding vil sandsynligvis influere alle effektmål på nær overlevelse.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	- Lav risiko for bias	Antal deltagere med manglende data er balanceret på tværs af grupper og med lignende årsager til manglende data. Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyse er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der blev eksponeret for behandling.
Selective reporting (Reporting bias)	- Lav risiko for bias	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	- Lav risiko for bias	

Studie: CHARTED

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	- Lav risiko for bias	Randomisering blev udført ved anvendelse af permuteret blok-randomisering. Patienter blev stratificeret efter alder, ECOG og planlagt brug af kombineret androgen blokade i mere end 30 dage eller midler godkendt til forebyggelse af skeletrelaterede hændelser ved kastrationsresistent sygdom. Patienterne blev også stratificeret i forhold til varigheden af tidligere adjuverende ADT og omfanget af metastaser.
Allocation concealment (Selection bias)	- Lav risiko for bias	Brug af online registreringssystem. Der vil ikke blive gennemført per-site behandlingsallokeringsbalance.
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	- Lav risiko for bias for overlevelse - Høj risiko for bias for øvrige effektmål	Open-label studie. Manglende blinding vil sandsynligvis influere alle effektmål på nær overlevelse.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	- Lav risiko for bias for overlevelse - Høj risiko for bias for øvrige effektmål	Open-label studie. Manglende blinding vil sandsynligvis influere alle effektmål på nær overlevelse.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	- Lav risiko for bias for OS - Høj risiko for bias for uønskede hændelser - Lav risiko for bias for livskvalitet	Antal deltagere med manglende data balanceret på tværs af grupper og med lignende årsager til manglende data. Effektivitetsanalyse for OS blev udført på data fra ITT-populationen. Uønskede hændelser blev kun systematisk rapporteret for docetaxelarmen.
Selective reporting (Reporting bias)	- Lav risiko for bias	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	- Lav risiko for bias	

Studie: LATITUDE

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (Selection bias)	- Lav risiko for bias	Randomisering blev udført ved anvendelse af permuteret blokrandomisering. Patienter blev stratificeret efter tilstedeværelse af visceral sygdom og ECOG.
Allocation concealment (Selection bias)	- Lav risiko for bias	Allokering blev udført ved hjælp af et centraliseret interaktivt web/voice response system (IWRS/IVRS).
Blinding of participants and personnel (Performance bias)	- Lav risiko for bias	Blinding af patienter og sundhedspersonale i studiet er sikret. Blinding blev sikret ved at matche tabletformuleringen i størrelse, farve og form.
Blinding of outcome assessment (Detection bias)	- Lav risiko for bias	Blinding af patienter og sundhedspersonale i studiet er sikret. Abirateron acetat har ikke en så svær toksicitetsprofil, hvilket medvirker til bibeholdelse af blinding. PFS vurderes både af investigatorene og blinde eksterne review-personer.
Incomplete outcome data (Attrition bias)	- Lav risiko for bias	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Sikkerhedsanalyse er baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der blev eksponeret for behandling.
Selective reporting (Reporting bias)	- Lav risiko for bias	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse er blevet rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	- Lav risiko for bias	

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af abirateron acetat

ADT vs. ADT + abirateron acetat + prednison

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ADT ± abirateron acetat + prednison	ADT	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse - andel patienter i live efter 2 år (follow up: median 30.4 months)												
1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious ^b	none	131/597 (21.9 %)	192/602 (31.9 %)	HR 0.62 (0.51 to 0.76)	107 fewer per 1.000 (from 66 fewer to 141 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
rPFS - median (follow up: median 30.4 months)												
1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious ^b	none	597	602	HR 0.47 (0.39 to 0.55)	median 18.2 higher	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPOR- TANT
rPFS - andel patienter der er progressionfri efter 12 mdr. (follow up: median 30.4 months)												
1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious ^b	none	131/597 (21.9 %)	240/602 (39.9 %)	HR 0.47 (0.39 to 0.55)	186 fewer per 1.000 (from 155 fewer to 219 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPOR- TANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ADT ± abirateron acetat + prednison	ADT	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Livskvalitet målt ved FACT-P 3 mdr. (follow up: median 30.4 months)												
1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	597	602	-	MD 1.5 points higher (- 0.57 lower to 3.54 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Livskvalitet målt ved FACT-P 6 mdr. (follow up: median 30.4 months)												
1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious ^b	none	597	602	-	MD 3.49 points higher (1.31 higher to 5.63 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Livskvalitet målt ved FACT-P 12 mdr. (follow up: median 30.4 months)												
1	RCT	not serious	serious ^a	not serious	not serious ^b	none	597	602	-	MD 4.85 points higher (2.61 higher to 7.05 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

Explanations

- a. Der nedgraderes, da der kun er et studie, og det derfor er usikkert, om dette estimerer størrelsesordenen på effekten korrekt.
- b. Der nedgraderes ikke, da CI ikke krydser den kliniske beslutningsgrænse for at anbefale eller ej, og kriteriet for OIS er opfyldt.
- c. Der nedgraderes, da kriteriet for OIS ikke er opfyldt.

ADT vs. ADT + docetaxel

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	docetaxel + ADT	ADT	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse - andel patienter i live efter 2 år (follow up: median 53.7 months)												
2	RCT	not serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^g	none	355	341	HR 0.67 (0.51 to 0.88)	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
rPFS - median (follow up: median 83.9 months)												
1	RCT	serious ^{c,d}	serious ^e	not serious	serious ^f	none	92	91	HR 0.61 (0.44 to 0.83)	median 6.2 more	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
rPFS - andel patienter der er progressionsfri efter 12 mdr. (follow up: median 83.9 months)												
1	RCT	serious ^{c,d}	serious ^e	not serious	serious ^f	none	20/92 (21.7 %)	36/91 (39.6 %)	HR 0.61 (0.44 to 0.83)	131 fewer per 1.000 (from 54 fewer to 197 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet målt ved FACT-P 3 mdr. (follow up: median 53.7 months)												
1	RCT	serious ^{c,d}	serious ^e	not serious	serious ^f	none	263	250	-	MD 2.7 points lower (-4.9 lower to -0.5 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet målt ved FACT-P 6 mdr. (follow up: median 53.7 months)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	docetaxel + ADT	ADT	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	RCT	serious ^{c,d}	serious ^e	not serious	serious ^f	none	263	250	-	MD 1 points higher (-1.15 lower to 3.15 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet målt ved FACT-P 12 mdr. (follow up: median 53.7 months)												
1	RCT	serious ^{c,d}	serious ^e	not serious	serious ^f	none	263	250	-	MD 2 points higher (-0.17 higher to 4.83 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **MD:** Mean difference

Explanations

- Der nedgraderes ikke, da manglende blinding ikke vil influere dette effektmål.
- Der nedgraderes, da årsag til heterogenitet mellem de to studier, ikke kan identificeres.
- Der nedgraderes, da et af de inkluderede studier er open-label. Manglende blinding vil sandsynligvis influere dette effektmål (Performance bias).
- Der nedgraderes, da et af de inkluderede studier er open-label. Manglende blinding vil sandsynligvis influere dette effektmål (Detection bias).
- Der nedgraderes, da der kun er et studie, og det derfor er usikkert, om dette estimerer størrelsesordenen på effekten korrekt.
- Der nedgraderes, da kriteriet for OIS ikke er opfyldt.
- Der nedgraderes, da det antages at censureringsraten er < 4 %, hvilket betyder, at kriteriet for OIS ikke er opfyldt.

ADT + abirateron acetat + prednison vs. ADT + docetaxel

No of studies	Effect		Certainty	Importance
Overlevelse - andel patienter i live efter 2 år				
3	HR 0.92 (0.69 to 1.23)	16 fewer per 1.000 (from 44 more to 63 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
rPFS - median				
2	HR 0.76 (0.53 to 1.10)	median 7.1 higher	⊕○○○ VERY LOW	MPORTANT
rPFS - andel patienter der er progressionsfri efter 12 mdr.				
2	HR 0.76 (0.53 to 1.10)	47 fewer per 1.000 (from 19 more to 96 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	MPORTANT
Livskvalitet målt ved FACT-P 3 mdr.				
2	-	4.2 points more (1.18 more to 7.19 more)	⊕○○○ VERY LOW	MPORTANT
Livskvalitet målt ved FACT-P ved 6 mdr.				
2	-	2.49 points more (-0.56 fewer to 5.51 more)	⊕○○○ VERY LOW	MPORTANT
Livskvalitet målt ved FACT-P 12 mdr.				
2	-	2.35 points more (-0.88 fewer to 5.54 more)	⊕○○○ VERY LOW	MPORTANT

Endelig ansøgning for abirateron acetat til behandling af nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft

Handelsnavn	ZYTIGA
Generisk navn	Abirateron acetat
Firma	Janssen A/S
ATC-kode	L02BX03
Virkningsmekanisme	Abirateron acetat konverteres <i>in vivo</i> til abirateron, som hæmmer androgenbiosyntese ved selektivt at inhibere enzymet 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17), som er nødvendig for androgenbiosyntese i testikler, binyrer og prostatatumorvæv.
Administration/dosis	Abirateron acetat er tilgængelig som 500 mg-tabletter til oral brug. Abirateron acetat administreres som en daglig dosis a 1000 mg (2 tabletter) i kombination med prednison eller prednisolon i en dosis på 5 mg dagligt. Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
EMA-indikation	Behandling af nydiagnosticeret, metastaserende hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) med højrisiko hos voksne mænd i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT).

Ansøger: Janssen, Bregnerødvej 133, 3460 Birkerød

Kontaktpersoner : Frans Søltoft
Email: Fsoltoft@its.inj.com
Tlf: +45 2999 8248

Ole Rundager
Email: Orundage@its.inj.com
Tlf: +45 2999 8324

Indhold

Summering af Resultater	3
1 Introduktion.....	4
2 Frembringelse af Relevant Evidens	6
2.1 Litteratur søgning.....	6
2.2 Statistiske Metoder.....	6
3 Sammenstilling af Evidens	11
3.1 Overlevelse (OS)	11
3.2 Progressionsfri overlevelse (PFS).....	15
3.3 Livskvalitet	18
3.5 Andre overvejelser.....	32
4 Summering af den kliniske merværdi af AA vs DOC.....	33
5. Referencer:	35
6. Appendix 1 - Dokumentation for litteratursøgning	
7. Appendix 2 - Statistisk analyse plan for meta analysen	
8. Appendix 3 – Metodeafsnit for meta analysen	

Forkortelser

HRD	Høj risiko sygdom
HVD	Høj volume sygdom
LVD	Low volume disease
mCSPC	Metastaserende kastrationssensitiv prostatacancer
mHSPC	Metastaserende hormonfølsom prostatacancer
NDx	Nydiagnosticeret

Summering af Resultater

Resultaterne for de af fagudvalget valgte parametre til evalueringen af den kliniske merværdi af abirateron acetat er summeret i sammenligningsskemaet herunder.

Effekt mål	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskel	Forskel vs. docetaxel		Opfylder krav om relevant forskel	Kilde
			ITT AAP+ADT	Høj Volume AAP+ADT		
Overlevelse (OS) Median overlevelse	Kritisk	4 måneder	6.4 mdr (HR: 0.91; 95% CI: 0.76, 1.09; P _{Zytiga>docetaxel} : 84.5%)	9.4 mdr (HR: 0.88; 95% CI: 0.74, 1.06; P _{Zytiga>docetaxel} : 90,8%)	Fuldt opfyldt	Meta Analyse
Overlevelse (OS) Andel ptt i live efter 2 år	Kritisk	En forskel på 10% point	0,7%	2.0%	Begrænset opfyldt	Meta Analyse
Median PFS	Vigtig	En forskel på 5 måneder	7.1 mdr (HR: 0.76; 95% CI: 0.53, 1.10; P _{Zytiga>docetaxel} : 92,9%)	8,3 mdr (HR: 0.71; 95% CI: 0.49, 1.02; P _{Zytiga>docetaxel} : 96,8%)	Fuldt opfyldt	Meta Analyse
Andel af ptt der er progressionsfri efter 12 måneder	Vigtig	En forskel på 8% point	4.0%	5.0%	Begrænset opfyldt	Meta Analyse
Livskvalitet FACT-P: gennemsnitlig ændring over tid 3 måneder 6 måneder 12 måneder 24 måneder	Vigtig	Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline på 10 point	4.20 point 2.49 point 2.35 point (4.70 point)*		Begrænset opfyldt	Meta Analyse
Uønskede hændelser Andel ptt med grad 3-5 AE'er	Kritisk	En forskel på 10% point	> 10% point	> 10% point	Fuldt opfyldt	Naiv sammenligning
Uønskede hændelser Andel ptt med grad 5 AE'er	Kritisk	En forskel på 2% point	0% point	0% point	Ikke opfyldt	Naiv sammenligning

*FACT-P efter 24 måneder forelægger kun for abirateron i LATITUDE³ studiet, værdien er derfor ikke en forskel mellem abirateron og docetaxel

1 Introduktion

Zytiga (abirateron acetat) blev godkendt til behandling af prostatacancer og indgår i Medicinrådets lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC, på baggrund af følgende godkendte indikationer i hhv. 2011 og 2012:

- behandling af metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) hos voksne mænd, som er asymptomatiske eller har lette symptomer efter mislykket androgen deprivationsbehandling, og hvor kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret
- behandling af (mCRPC) hos voksne mænd med progression af sygdommen under eller efter kemoterapi baseret på docetaxel

Den 15. November 2017 godkendte Europakommisionen følgende indikationsudvidelse for abirateron acetat:

- til behandling af nydiagnosticeret, metastaserende hormonfølsom prostatacancer (mHSPC) med højrisiko hos voksne mænd i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT).

Janssen har i den forbindelse anmodet Medicinrådet om at vurdere den nye indikation i forhold til at blive godkendt som standardbehandling på de danske sygehuse.

Janssen har per 19. februar modtaget en protokol fra Medicinrådet, der definerer de kliniske spørgsmål som ønskes belyst i vurderingen af den kliniske værdi af abirateron acetat med henblik på anvendelse som mulig standardbehandling til patienter med nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT).

Denne rapport belyser de kliniske spørgsmål, som fagudvalget har defineret i protokollen. Fagudvalget har i protokollen forholdt sig til den tidligere indsendte foreløbige ansøgning vedrørende abirateron acetat og dets indikationsudvidelse.

I den foreløbige ansøgning refereredes til det pivotale studie LATITUDE³, hvor abirateron acetat sammenlignedes med standard of care på det pågældende tidspunkt, hvilket var ADT alene.

I LATITUDE var der planlagt 2 interim analyser for OS ved 50% (426) og 65% (554) af forventet observeret dødsfald og en final ved ca. 852 observerede dødsfald. Pga. de overbevisende data fundet ved 1. interimanalyse, anbefalede 'The independent Data and Safety Monitoring Committee', at studiet blev ublindt og cross over til AA+P+ADT var muligt³. Af samme grund bliver 1. interimanalyse også den finale.

I LATITUDE sås signifikant forbedring i AA+P+ADT armen vs ADT i begge primære endepunkter - 1) total overlevelse og 2) radiografisk progressionsfri overlevelse - og også for de sekundære endepunkter; tid til skeletrelaterede hændelser, tid til smerte progression, tid til efterfølgende behandling, tid til initiering af kemoterapi, tid til PSA progression.

Patient Rapporterede Oplysninger^{4,5} viste signifikant forbedring i AA+P+ADT armen vs ADT for Tid til Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) smerte interferens progression, Tid til Functional Assessment of Cancer

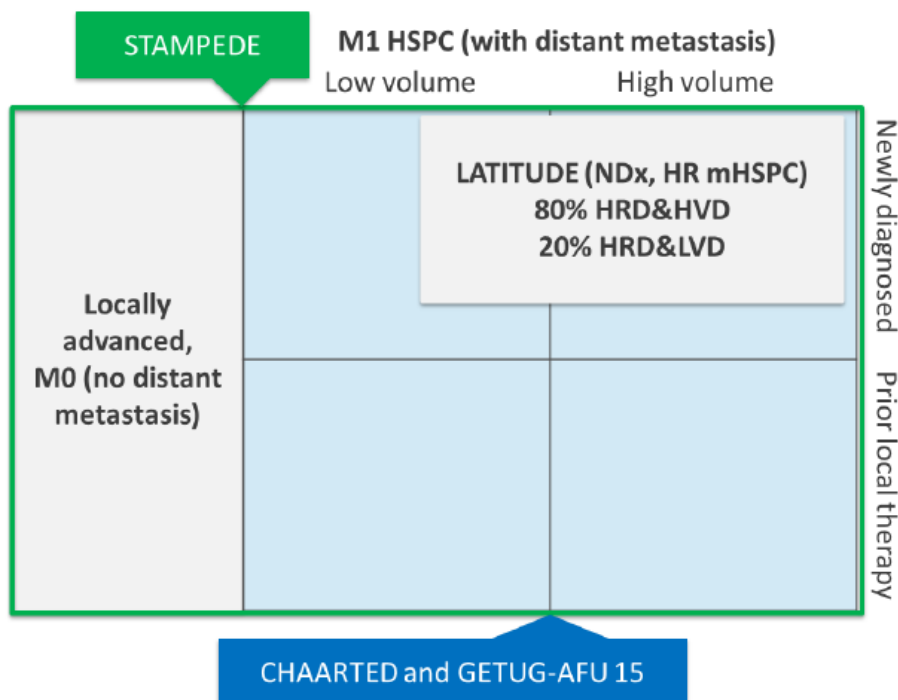
Therapy – Prostate (FACT-P) smerte progression, Tid til Brief Fatigue Inventory (BFI) worst fatigue intensity progression og EQ-5D-5L, HRQoL

Da docetaxel efterfølgende er blevet standard behandling til nydiagnostiserede patienter med højvolumen mCRPC, har fagudvalget i deres protokol vurderet, at abirateron acetat skal sammenlignes med docetaxel, da der er et væsentligt sammenfald mellem patienter med højvolumen sygdom og højrisiko sygdom :

”Fagudvalget estimerer, at ca. 500 af de årligt diagnostiserede vil have fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Heraf anslås det, at ca. 250 vil have højvolumen sygdom. 5-års-overlevelsen for denne patientgruppe er 25 %. Disse patienter vil på nuværende tidspunkt kunne tilbydes tidlig behandling med docetaxel i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT). Fagudvalget vurderer, at denne patientgruppe også vil være kandidater til behandling med abirateron acetat, da der er et væsentligt sammenfald mellem patienter med højvolumen sygdom og højrisiko sygdom.”

Der foreligger ingen head to head studier mellem abirateron acetat og docetaxel i denne patient population og dette vanskeliggør i sagens natur sammenligningen. Sammenligningen vanskeliggøres derudover af, at de patient populationer, som er blevet undersøgt i de studier, der vil blive inddraget i denne ansøgning, har forskellige karakteristika, hvilket er illustreret i Figur 1 herunder.

Figur 1 - Patientpopulationer i studier relevante for denne ansøgning



NDx: nydiagnostiserede, HR: højrisiko, HRD: højrisiko sygdom, HVD: højvolumen sygdom, LVD: lavvolumen sygdom.

Derudover er docetaxel godkendt til behandling af patienter med mCRPC, men er jf. produktresumé ikke godkendt til behandling af patienter med mCSPC eller mHSPC af en lægemiddelmyndighed; eksempelvis FDA, EMA eller Lægemiddelstyrelsen.

Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse har tidligere sendt et skriftligt svar til Folketingets Sundheds- og Forebyggelsesudvalg, hvoraf det fremgår at ”offentlige myndigheder ikke bør udfærdige generelle anbefalinger om, at der til en bestemt behandling som udgangspunkt skal anvendes et bestemt lægemiddel, som ikke er godkendt til den pågældende indikation^{1f}.

For at sikre homogenitet i rapporteringen af de absolutte værdier og meta-analysen mellem abirateron og docetaxel anvendes ITT populationen fra LATITUDE studiet og NDx HVD subgruppen fra CHAARTED og GETUG 15 - når disse forelægger - i de indirekte sammenligninger, da disse populationer anses for at være relative ens.

2 Frembringelse af Relevant Evidens

2.1 Litteratur søgning

En systematisk og supplerende systematisk litteratur gennemgang jf. fagudvalgets protokol er foretaget for at identificere relevante studier og publikationer. Søgningen er dokumenteret i Appendix 1.

2.2 Statistiske Metoder

Fagudvalget har i deres protokol defineret docetaxel i kombination med ADT som sammenligningsgrundlag. Idet Zytiga studiet er initieret inden docetaxel er blevet standard behandling til mHSPC patienter, er sammenligningsgrundlaget i fase 3 studiet imidlertid ADT, og fagudvalget har i protokollen derfor efterspurgt sammenligning af kliniske effekter mht. både absolutte og relative værdier. For at kunne sammenligne effekter på tværs af studier har Janssen foretaget en netværks meta analyse mellem AA+P+ADT og DOC+ADT.

Herunder beskrives kortfattet metodologien bag den statistiske sammenligning. En detaljeret beskrivelse af metoden er beskrevet i den statistiske analyseplan i Appendix 2 - ”Statistical Analyses Plan” - og resultater er summeret i den tekniske rapport i Appendix 3 - ”NMA technical report”.

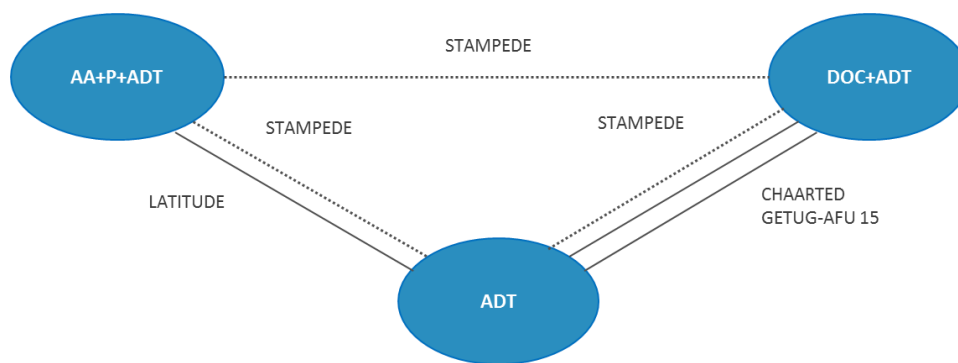
Metode

En systematisk litteratur gennemgang jf. fagudvalgets protokol er foretaget for at identificere relevante fase 3 studier. I alt 4 studier blev identificeret (se Appendix 1):

- 1) LATITUDE (Globalt studie)
- 2) GETUG 15 (Europæisk studie)
- 3) CHAARTED (Amerikansk studie)
- 4) STAMPEDE (Primært UK studie)

Figuren herunder viser, hvorledes de 4 studier forholder sig til hinanden. Idet ADT har være brugt som komparator i alle 4 studier er det muligt vha. metaanalyse at korrigere for forskelle i patient population og sygdoms alvorlighed mellem de forskellige studier og foretage en sandsynlig sammelingning af effekterne på tværs af studier.

Figur 2 – Oversigt over studier inkluderet i meta analysen*



*Grundet manglende oplysninger om patient subgrupper er STAMPEDE ikke inkluderet i base case analysen, men studiet er inkluderet i sensitivitetanalyser, hvor det er muligt.

Tabel 1 herunder giver et overblik over de 4 identificerede studier. Som også illustreret på Figur 1 er patient populationen meget forskellig mellem de 4 studier. LATITUDE inkluderer kun nydiagnostiserede, højrisiko mHSPC patienter. CHAARTED og GETUG 15 inkluderede nydiagnostiserede og tidligere behandlede mHSPC patienter, og rapporterer subgruppe resultater på både nydiagnostiserede og højvolumen patienter.

Tabel 1 – Oversigt over relevante studier i mHSPC

	GETUG 15	CHAARTED	LATITUDE	STAMPEDE
NCT number	NCT00104715	NCT00309985	NCT01715285	NCT00268476
Patient population	Patients with mHSPC	Patients with mHSPC	Patients with NDx HR mHSPC	Patients with prostate cancer that was newly diagnosed as metastatic, node positive, or high risk locally advanced (with at least two of T3/4, Gleason score of 8–10, and PSA ≥40ng/ml); or previously treated with radical surgery, radiotherapy, or both and relapsing with high risk features
Therapy	<ul style="list-style-type: none"> • DOC+ADT (75mg/m² every 3 weeks for up to nine cycles) • ADT alone 	<ul style="list-style-type: none"> • DOC+ADT (75mg/m² every 3 weeks for six cycles) • ADT alone 	<ul style="list-style-type: none"> • AA+P+ADT • ADT alone 	<p>DOC arm</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOC+SOC (75mg/m² every 3 weeks for six cycles) + P (10mg daily) • SoC (ADT±radiotherapy) <p>AA arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AA+P+SoC • SoC (ADT±radiotherapy)

ADT = androgen deprivation therapy; NR = not reported; OS = overall survival; PSA = prostate-specific antigen; SOC = standard of care; ZA = zoledronic acid

STAMPEDE indeholder en meget bredere patient population sammenlignet med LATITUDE, idet studiet inkluderer både M0 og M1 patienter samt nydiagnostiserede såvel som tidligere behandlede patienter. Desværre er der ikke rapporteret resultater for hverken højrisiko eller højvolumen subgrupperne i STAMPEDE.

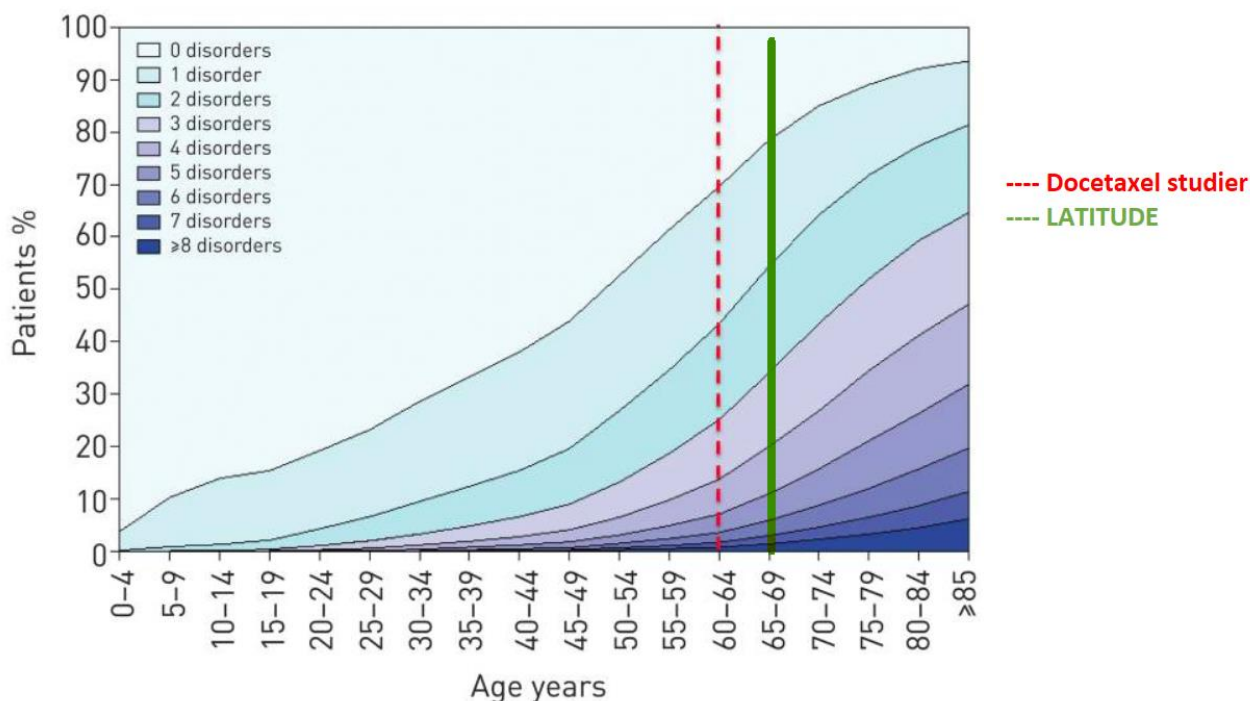
Patient karakteristika

Tabel 2 sammenligner patient karakteristika på tværs af de 4 identificerede studier. I alt 4190 patienter er inkluderet i de 4 identificerede studier. LATITUDE har som det eneste studie inkluderet 100% nydiagnostiserede patienter, mens der i CHAARTED, GETUG 15 og STAMPEDE indgår henholdsvis 27%, 28% og 5% patienter, der har modtaget tidligere behandlingslinjer. Patienter med høj volume sygdom udgør 80% af patienterne i LATITUDE og både CHAARTED og GETUG har en mindre andel HVD på henholdsvis 65% og 52%. STAMPEDE rapporterer dog ikke resultater for hverken HRD eller HVD populationen.

Af Tabel 2 fremgår det også, at studiepopulationen i LATITUDE havde færre patienter med PS 0 end i CHAARTED og STAMPEDE (55% mod henholdsvis 69.8% og 79%), havde flere patienter med GS 8-10 end i GETUG 15, CHAARTED og STAMPEDE (98% mod henholdsvis 56%, 61% og 70%).

Studiepopulationen i LATITUDE havde en højere alder blandt patienterne sammenlignet med GETUG 15, CHAARTED og STAMPEDE (68 mod henholdsvis 63, 64 og 65). Generelt har prostata cancer patienter i Danmark en gennemsnitsalder omkring 70 år ved diagnostetidspunktet og patientpopulation der indgik i LATITUDE er dermed tættere på den patientpopulation der ses i daglig praksis. Ved højere alder øges desuden antallet af comorbiditeter⁷ (Figur 3), hvilket har betydning for valg af behandling.

Figur 3 - Alder og comorbiditet⁷*



* Indført er patient aldre for docetaxel og abirateron studier.

Tabel 2 - Patient Karakteristika

	GETUG 15	CHAARTED	LATITUDE	STAMPEDE
Included in the meta-analyses	+	+	+	-
Number of patients with mHSPC	385	790	1,198	1,817 ^a
Patients with newly diagnosed mHSPC	72%	73%	100%	95%
Patients with high volume disease ^b	52% (202/385) ^c	65% (514/790)	79.7% (955/1,198)	NR ^d
Median age, years (range)	63 (57–70)	64 (36–91)	68 (33-92)	65 (42–84)
Gleason score of 8–10	56%	61%	98%	70%
Performance status 0	NR	69.8%	55%	79%
Performance status of 0–1	NR	98%	97.5%	99%
Prior adjuvant hormonal therapy	Permitted if ADT discontinued 12 months before study entry	Permitted if ADT was ≤24 months in duration and progression had occurred >12 months after completion of therapy	Prior pharmacotherapy, radiation therapy, or surgery for metastatic prostate cancer were not permitted, except for up to 3 months of ADT or 1 course of palliative radiation or surgical therapy	Permitted if ADT discontinued 12 months before study entry and ≤12 months in duration
Median follow-up	83.9 months	53.7 months	30.4 months	40 months ^e
Primary endpoint	Median OS	Median OS	Median OS	Median OS

For at sikre homogenitet i rapporteringen af de absolutte værdier mellem abirateron og docetaxel anvendes ITT populationen fra LATITUDE studiet og NDx HVD subgruppen fra CHAARTED og GETUG 15 i de indirekte sammenligninger, da disse populationer anses for at være relative ens.

Idet STAMPEDE indeholder en meget bredere patient population og ikke rapporterer resultater for hverken HRD eller HVD- subpopulationen, er STAMPEDE ikke medtaget i rapporteringen af absolutte værdier.

Meta-analysen

For at beregne de relative behandlingseffekter for AA+P+ADT vs DOC+ADT anvendes Bayesiske netværk meta analyser (NMA) til at syntetisere resultaterne af de relevante studier. Den Bayesiske model sammenligner data fra de enkelte studier med parametre, der afspejler den relative behandlingseffekt af hver intervention sammenlignet med referencebehandlingen, ADT. Baseret på disse grundlæggende parametre bliver den relative effekt mellem hver af de konkurrerende behandlinger beregnet.

For at sikre homogenitet anvendes ITT-populationen fra LATITUDE-studiet og NDx HVD-undergruppen fra CHAARTED og GETUG 15 i primær analysen, da disse populationer blev anset for at være mere ens. Meta-

analysen antog desuden ækvivalens af alle ADT-arme og udelukket STAMPEDE-studiet, da den indeholder en bredere patientpopulation og ikke rapporterede resultater for HRD eller HVD-subpopulation.

Alle analyser blev udført i overensstemmelse med metoder anbefalet af NICE og som findes beskrevet i NICE's tekniske support dokumenter. En detaljeret gennemgang af den statistiske fremgangsmåde er beskrevet i vedhæftede dokument: Statistical Analysis Plan (**Appendix 2**).

Resultater af meta analysen er inkluderet i Appendix 3 og en summering af relevante resultater jf. Fagudvalgets spørgsmål vil blive præsenteret i næste afsnit.

3 Sammenstilling af Evidens

Fagudvalget har i protokollen oplyst parametre relevante for den kliniske vurdering af abirateron acetat. I dette afsnit søger vi at sammenstille evidensen som respons til fagudvalgets spørgsmål vedr. kliniske merværdi jf. protokollen.

Klinisk Spørgsmål 1

1. *Hvad er den kliniske merværdi af abirateron acetat plus prednison eller prednisolon i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med standardbehandling til mænd med nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakrcæft (mCSPC)?*

Population

Nydiagnosticerede patienter med højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakrcæft (mCSPC), som har påbegyndt ADT inden for 3 måneder.

Intervention

Abirateron acetat plus 5 mg prednison eller prednisolon i kombination med ADT.

Komparator

Docetaxel i kombination med ADT.

3.1 Overlevelse (OS)

Relevante definerede forskelle af Fagudvalget:

- Median OS med en minimum forskel på 4 måneder
- Andel ptt der er i live efter 12 mdr med en minimum forskel på 10%

Overlevelse defineres som tiden fra randomisering til død uanset årsag. Den mediane overlevelse for AA+P+ADT armen i LATITUDE var ikke nået ved præsentationen og publiceringen af data, og derfor præsenteres herunder først de absolutte værdier fra både LATITUDE og de relevante komparative studier, og derefter præsenteres de relative værdier baseret på resultaterne fra meta analysen.

Absolutte værdier

En indirekte sammenligning af Zytiga med Docetaxel er sammenfattet i Tabel 3, hvor både data på ITT og højvolumen subgruppen fra LATITUDE er inkluderet samt højvolumen og nydiagnosticeret subgruppe for CHAARTED^{8,16,19} og GETUG 15^{10,13,17}.

I LATITUDE er den mediane overlevelse for AA+P+ADT armen endnu ikke nået, men efter en opfølgning på 30.4 måneder er HR på 0,62 i forhold til ADT. For HVD subgruppen er HR 0.57.

I CHAARTED er forskellen mellem D+ADT og ADT i median overlevelse for HVD subgruppen 16.8 måneder (HR 0.63) og for NDx HVD subgruppen 14.9 måneder (HR 0,63). I GETUG 15 er forskellen mellem D+ADT og ADT i median overlevelse for HVD subgruppen 4.7 måneder (HR 0,78) og for NDx HV subgruppen 9.6 måneder HR 0,8).

Data på HVD patienter i STAMPEDE²¹ er ikke til rådighed på dette tidspunkt.

Table 3 - Sammenligning af overlevelsen, AA+P+ADT vs D+ADT ^{3,8,9,10,12,13}

	LATITUDE				CHAARTED		GETUG 15	
	AA+P+ADT	Placebo + ADT	AA+P+ADT	Placebo + ADT	D+ADT	ADT	D+ADT	ADT
Patient population	ITT (NDx HR mHSPC)		HVD subgruppe (NDx HRD/HVD mHSPC)		HVD subgruppe		HVD subgruppe	
Antal patienter, n	597	602	487	468	263	250	92	91
Median OS, måneder	NR	34.7	NR	33.1	51.2	34.4	39.8	35.1
Hazard ratio (95% CI)	0.62 (0.51, 0.76)		0.57 (0.46, 0.71)		0.63 (0.50, 0.79)		0.78 (0.56, 1.09)	
p værdi	<0.001		<0.0001		<0.001		0.14	
Patient population	ITT (NDx HR mHSPC)				NDx HVD subgruppe		NDx HVD subgruppe*	
Antal patienter, n	597	602			214	207	73*	80*
Median OS, måneder	NR	34.7			48	33.1	43.6*	34*
Hazard ratio (95% CI)	0.62 (0.51, 0.76)				0.63 (0.49, 0.81)		0.8 (0.6, 1.1)*	
p værdi	<0.001				<0.001		0.2*	
Ptt i live efter 2 år, % (aflæst)	78	68	Ingen data		78	66	65	66
Forskel på behandling mod placebo, %	10		Ingen data		12		-1	

AA = abiraterone acetate (Zytiga); ADT = androgen deprivations terapi; CI = confidence interval; D = docetaxel; HRD = højrisiko sygdom; HVD = højvolumen sygdom; ITT = intent-to-treat population; mHSPC = metastatisk hormon sensitiv prostata cancer; NDx = nydiagnosticeret; NR = not reached; OS = overlevelsen; P = lav dosis prednisone. *data fra Poster #136 på ASCO GU 2017, publiceret i Journal of Clinical Oncology 2017 35:6_suppl, 136-136

Relative værdier

For at kunne sammenligne effekter på tværs af studier har Janssen foretaget en netværks meta analyse mellem AA+P+ADT og DOC+ADT.

Base case resultaterne af NMA'en antyder forbedringer i overlevelsen ved brugen af AA+P+ADT vs D+ADT hos patienter med NDx HR/HVD mHSPC (HR: 0.92; 95% CrI: 0.69, 1.23), med en Bayesiansk sandsynlighed på 71.8% at AA+P+ADT er mere effektiv end D+ADT (se Figur 5). ^{14,15}

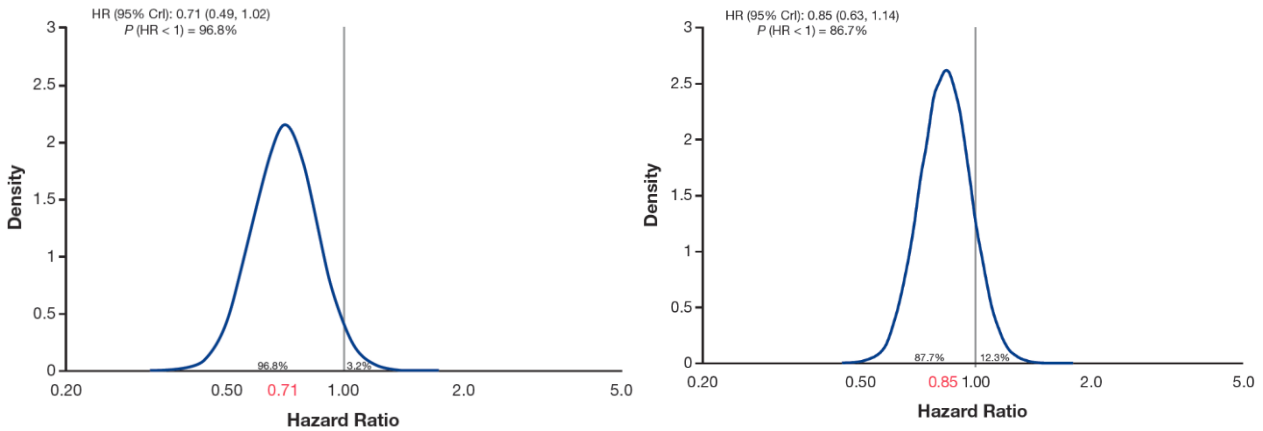
Tilsvarende resultater kunne også ses ved sensitivitets analysen #1, hvor resultater fra STAMPEDE blev inkluderet i netværksanalysen (HR: 0.91; 95% CrI: 0.76, 1.09; P_{Zytiga>docetaxel}: 84.5%)(se ligeledes Figur 5). ^{14,15}

Table 4 - Overlevelses resultater for Abirateron i mHSPC NMA ^{14,15}

Studie	Direkte evidens, HR [95% CI]					NMA resultater		
	AA+P+ADT vs ADT		D+ADT vs ADT			AA+P+ADT vs D+ADT	AA+P+ADT vs D+ADT	
Population	LATITUDE	STAMPEDE	CHAARTED	GETUG 15	STAMPEDE	STAMPEDE	HR [95% CrI]	Sandsynlighed HR<1
Base case analyse	ITT NDx HRD	M1	NDx HVD	NDx HVD	M1	M1	0.92 [0.69, 1.23]	71.8%
Sensitivitets analyse #1	[0.51, 0.76]	0.61 [0.49, 0.75]	0.63 [0.49, 0.81]	0.78 [0.54, 1.12]	0.76 [0.62, 0.92]	1.13 [0.77, 1.66]	0.91 [0.76, 1.09]	84.5%

AA = abiraterone acetate (Zytiga); ADT = androgen-deprivations terapi; CrI = credible interval; D = docetaxel; HR = hazard ratio; HRD = højrisiko sygdom; HVD = højvolumen sygdom; NMA = network meta analysis; OS = overlevelse; P = lav dosis prednisone. Results are presented for the fixed-effects Bayesian NMA. Source: NMA technical report (OS analyses)

Figur 5 – Sandsynlighedsfordeling for OS for base case og sensitivitetsanalyse #1



Sensitivitetsanalyse #2 blev foretaget på nydiagnostiserede, høj volume og høj risiko patienter fra LATITUDE sammenlignet med nydiagnostiserede, høj volume patienter fra CHAARTED og GETUG 15 (med og uden STAMPEDE data), og antyder ligeledes forbedringer ved brugen af AA+P+ADT vs D+ADT (HR: 0.85; 95% CrI: 0.63, 1.14), med en Bayesiansk sandsynlighed på 86.7% at AA+P+ADT er mere effektiv end D+ADT.

Tilsvarende resultater kunne også ses ved sensitivitets analyse #3 hvor STAMPEDE blev inkluderet i netværksanalysen (HR: 0.88; 95% CrI: 0.74, 1.06; $P_{\text{Zytiga} > \text{docetaxel}}: 90,8\%$).^{14,15}

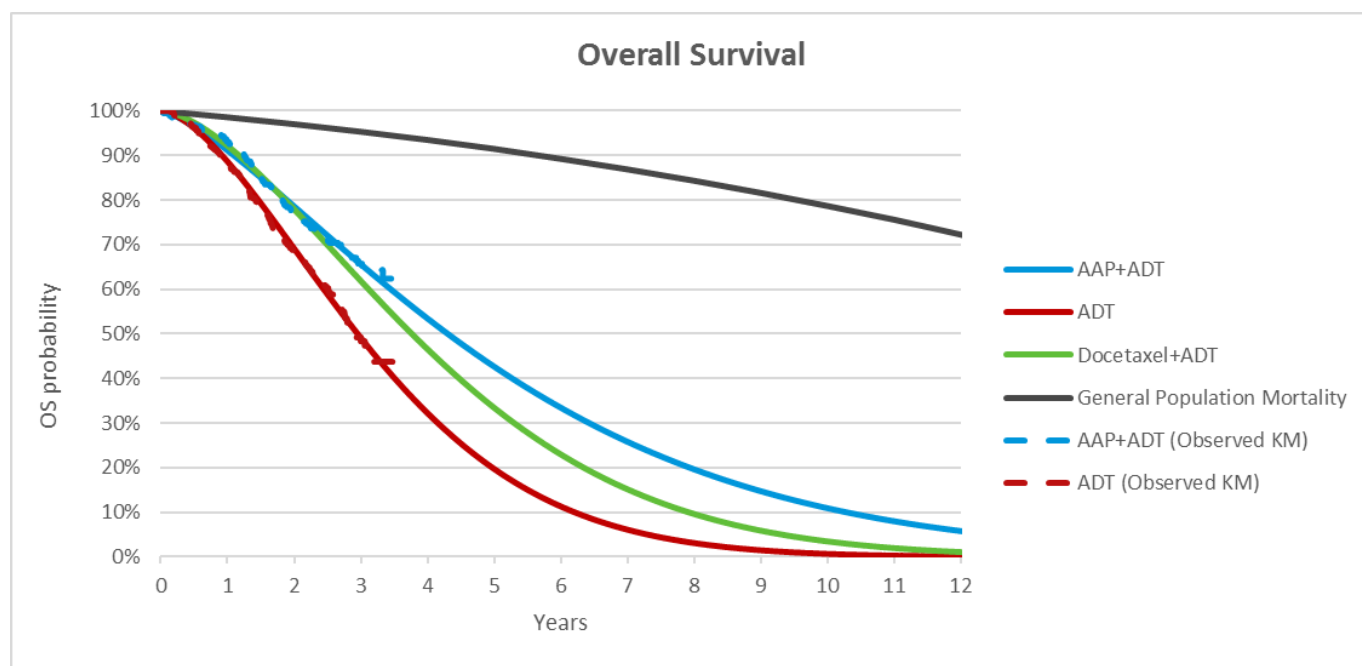
Tabel 5 - Overlevelses resultater for NDx, HRD og HVD patienter fra AA+P+ADT vs D+ADT

Studie	Direkte evidens, HR [95% CI]					NMA resultater		
	AA+P+ADT vs ADT		DOC+ADT vs ADT			AA+P+ADT vs DOC+ADT	AA+P+ADT vs DOC+ADT	
	LATITUDE	STAMPEDE	CHAARTED	GETUG 15	STAMPEDE	STAMPEDE	HR [95% CrIs)	Probability HR<1
Population	NDx HVD&HRD	M1	NDx HVD	NDx HVD	M1	M1		
Sensitivitets analyse #2	0.57 [0.46, 0.71]		0.63 [0.49, 0.81]	0.78 [0.54, 1.12]			0.85 [0.63, 1.14]	86.7%
Sensitivitets analyse #3		0.61 [0.49, 0.75]			0.76 [0.62, 0.92]	1.13 [0.77, 1.66]	0.88 [0.74, 1.06]	90.8%

Idet den mediane overlevelse for AA+P+ADT armen i LATITUDE ikke var nået ved præsentation og publiceringen af data, er den mediane OS og andel patienter i live efter 2 år estimeret vha. en ekstrapolering af Kaplan Meier kurven for AA+P+ADT. For Doc+ADT har vi estimeret Kaplan Meier kurven baseret på resultaterne fra meta analysen.

Til ekstrapoleringen er anvendt en standard Weibull distribution, som er den mest anvendte ekstrapolerings metode anvendt af NICE i forbindelse med estimering af overlevelse (NICE DSU Report, 2013). Figur 6 illustrerer de observerede OS kurver for AA+P+ADT og ADT fra LATITUDE og de tilhørende ekstrapoleringer. For DOC+ADT er KM kurven baseret på base case analysen fra NMA'en. Weibull ekstrapoleringen resulterer i en forventet median overlevelse for ITT AA+P+ADT armen i LATITUDE på 51.7 måneder.

Figur 6 - Observeret OS og projektioner: LATITUDE ITT populationen



Tabel 6 summerer resultaterne baseret på NMA og ekstrapoleringen mht. overlevelse. Weibull ekstrapoleringen resulterer i en forventet median overlevelse for ITT AA+P+ADT armen i LATITUDE på 51.7 måneder. Den mediane overlevelse for docetaxel+ADT i CHAARTED^{5,6} og GETUG 157 er 45.3 måneder baseret på NMA'en.

Den mediane overlevelse for ITT AA+P+ADT er dermed 6.4 måneder længere end den mediane overlevelse for docetaxel+ADT baseret på resultater fra meta analysen

Table 6 -Overlevelsen (OS) jf ekstrapolering og resultat fra meta-analysen

	ITT populationen		Højvolumen subgruppen	
	Median OS (måneder)	% I live efter 2 år	Median OS (måneder)	% I live efter 2 år
AAP + ADT	51.7	78.4%	50.8	77.3%
ADT	35.6	--	32.7	--
Doc + ADT	45.3	77.7%	41.4	75.3%
<i>Forskel mellem AAP + ADT og D + ADT</i>	6.4	+0.7%	9.4	+2.0%

Tilsvarende ekstrapolering af Kaplan Meier kurven for AA+P+ADT subgruppen i LATITUDE viser en forventet median overlevelse på 50.8 måneder. Den mediane overlevelse for docetaxel+ADT i CHAARTED og GETUG 15 er 41.4 måneder. Den mediane overlevelse for højvolumen AA+P+ADT er dermed 9.4 måneder længere end den mediane overlevelse for docetaxel+ADT.

Weibull ekstrapoleringen viser at andelen af patienter i live efter 12 måneder er 78.4% for ITT AA+P+ADT armen i LATITUDE og 77.3% for docetaxel+ADT i CHAARTED og GETUG 15. Forskellen i % af patienter i live efter 2 år er dermed 0.7% større for ITT AA+P+ADT end for docetaxel+ADT.

Weibull ekstrapoleringen viser at andelen af patienter i live efter 2 år er 77.3% for højvolumen AA+P+ADT subgruppen i LATITUDE og 75.3% for docetaxel+ADT i CHAARTED og GETUG 15. Forskellen i % af patienter i live efter 2 år er dermed 2.0% større for højvolumen AA+P+ADT subgruppen end for docetaxel+ADT.

Generelt viser alle meta analyser udført for OS en positiv trend for AA+P+ADT i forhold til DOC + ADT. Når resultaterne fra STAMPEDE blev inkluderet i meta-analyserne, forblev resultaterne til fordel for AA+P+ADT.

3.2 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Relevante forskelle jf. Fagudvalget:

- Median PFS med en minimum forskel på 5 måneder
- Andel ptt der er progressionsfrie efter 12 mdr med en minimum forskel på 8 procentpoint

Progressionsfri overlevelse defineres som tiden fra randomisering til observeret radiologisk progression eller død uanset årsag. Radiologisk progression er defineret ved forekomst af knoglemetastaser bestemt ved knogleskanning eller forekomst af bløddelsmetastaser bestemt ved CT- eller MR-skanning i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).

Absolutte værdier

Tabel 7 sammenfatter data på ITT og højvolumen subgruppen fra LATITUDE og højvolumen subgruppen for CHAARTED og GETUG 15.

I LATITUDE er forskellen mellem AA+P+ADT og ADT for PFS for ITT 18.2 måneder og for HV subgruppen 16 måneder. I GETUG 15 er forskellen mellem D+ADT og ADT for PFS for HV subgruppen 6.2 måneder. Tid til PFS er ikke rapporteret i CHAARTED, men resultater for tid til klinisk progression er rapporteret. I CHAARTED er forskellen mellem D+ADT og ADT i tid til klinisk progression for HV subgruppen 14.3 måneder.

Publiceret data vedr. antal patienter, der er progressionsfri efter 12 måneder, foreligger ikke i CHAARTED, 2015, men i Tabel 7 er indført opdateret data præsenteret som poster på ESMO 2016¹⁶ med information om HVD subgruppen. Publiceret data vedr. antal patienter, der er progressionsfri efter 12 måneder i GETUG 15¹⁷, 2013, er ikke opdelt i HVD og LVD subgrupper, men gælder hele studiepopulationen, disse er indført i Tabel 7.

Data på højvolumen patienter i STAMPEDE er ikke til rådighed på dette tidspunkt.

Tabel 7 - Sammenligning af Progressionsfri overlevelse, AA+P+ADT vs D+ADT^{3,8,10,11,12,16,17}

	LATITUDE				CHAARTED		GETUG 15	
	AA+P+ADT	Placebos + ADT	AA+P+ADT	Placebos + ADT	D+ADT	ADT	D+ADT	ADT
Patient population	ITT (NDx HR mHSPC)		HVD subgruppe (NDx HR+HVD mHSPC)		HVD subgruppe		HVD subgruppe	
Endepunkt	rPFS ^a				Tid til klinisk progression ^b		rPFS ^c	
Antal af patienter, n	597	602	487	468	263	250	92	91
Median, måneder	33.0	14.8	30.7	14.7	27.3	13.0	15.9	9.7
Hazard ratio (95% CI)	0.47 (0.39, 0.55)		0.43 (0.36, 0.52)		0.53 (0.42, 0.67)		0.61 (0.44, 0.83)	
p værdi	<0.001		<0.0001		<0.0001		0.002	
Antal ptt der er progressionsfri efter 12 mdr, % (aflæst)	78	60			73 [*]	52 [*]	78 ^{**}	60 ^{**}
Forskel på behandling mod placebo, %	18				21 [*]		18 ^{**}	

AA = abirateron acetate; ADT = androgen deprivations terapi; CI = confidence interval; D = docetaxel; HRD = højrisiko sygdom; HVD = højvolumen sygdom; ITT = intent-to-treat population; mHSPC = metastatisk hormon sensitive prostata cancer; NDx = nydiagnosticeret; P = lav dosis prednison. ^aProgression of soft tissue lesions measured by CT or MRI as defined in RECIST 1.1, or progression by bone lesions observed on bone scan

^bKlinisk progression var defineret ved øget symptomer på knogle metastaser; progression ifølge Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.0 (RECIST), eller klinisk forværring pga cancer bedømt af investigator ^cOccurrence of new bone lesions or RECIST 1.0 progression, whichever happened first. [†]ESMO poster 2016^{13*} [‡]Hele studiepopulationen fra GETUG 15¹⁴

Relative værdier

For at kunne sammenligne effekter på tværs af studier præsenteres herunder PFS resultaterne af meta analysen mellem AA+P+ADT og DOC+ADT.

Base case resultaterne af den indirekte sammeligning antyder forbedringer i rPFS ved brugen af AA+P+ADT vs D+ADT hos patienter med HR/HV mHSPC (HR: 0.76; 95% CrI: 0.53, 1.10), med en Bayesiansk sandsynlighed på 92.9% at AA+P+ADT er mere effektiv end D+ADT.¹⁴

Tabel 8 - rPFS, Abirateron i mHSPC NMA¹⁴

	Direkte evidens, HR [95% CI]		NMA resultater	
	AA+P+ADT vs ADT	D+ADT vs ADT	AA+P+ADT vs D+ADT	
Studie	LATITUDE	GETUG 15	HR [95% CrI]	Sandsynlighed HR<1
Population	NDx HRD	HVD		
Base case analyse	0.47 [0.39, 0.55]	0.61 [0.44, 0.83]	0.76 [0.53, 1.10]	92.9%

AA = abirateron acetate (Zytiga); ADT = androgen deprivations terapi; CrI = credible interval; D = docetaxel; HR = hazard ratio; HRD = højrisiko sygdom; HVD = højvolumen sygdom; NMA = network meta analysis; P = lav dosis prednison; PFS = progression-free survival. Results are presented for the fixed-effects Bayesian NMA

For at kunne estimere den relative effekt baseret på meta analysen, er der på baggrund af de observerede rPFS KM kurver lagt en Weibull ekstrapolering og rPFS kurven for DOC+ADT er herefter inkluderet pba. resultatet fra meta analysen. rPFS effekten er analyseret for både ITT og højvolumen LATITUDE populationerne. Figur 7.

Meta analysen viser en median PFS for ITT AA+P+ADT armen i LATITUDE på 32.4 måneder. Den tilsvarende mediane PFS for docetaxel+ADT i GETUG 15 er 25.3 måneder. Den mediane PFS for ITT AA+P+ADT armen er dermed 7.1 måneder længere end den mediane PFS for docetaxel+ADT.

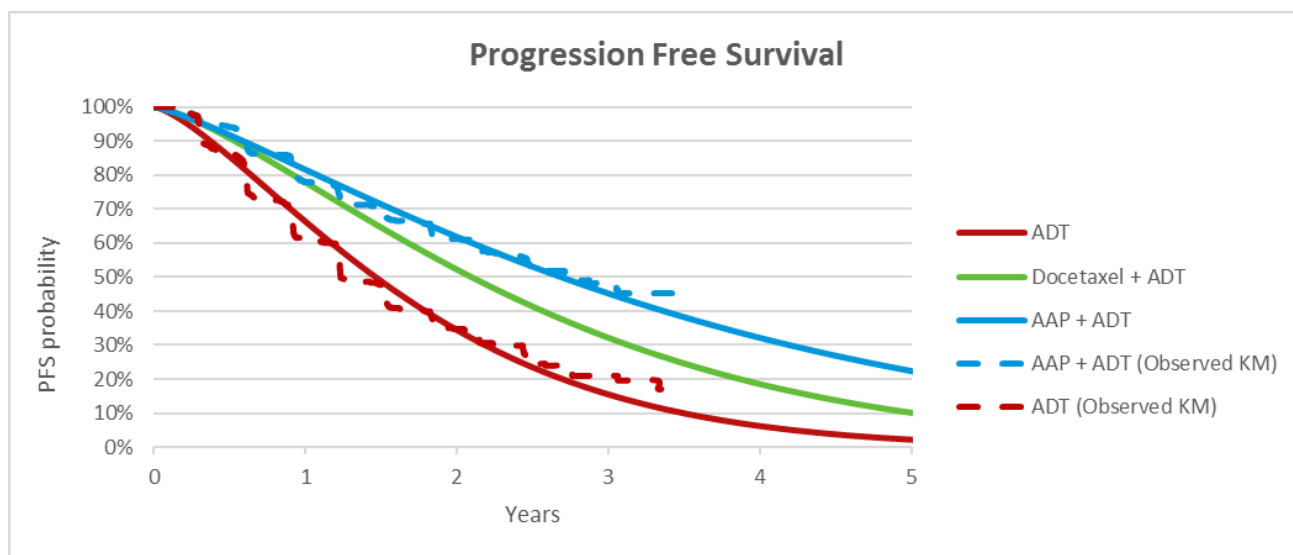
Tabel 9 - rPFS NDx HVD&HRD Populationen fra LATITUDE vs HVD Population from GETUG-AFU 15

Studie	Direct Evidence for AA+P+ADT vs ADT	Direct Evidence for DOC+ADT vs ADT	INMA resultater	
	HR [95% CIs]	HR [95% CIs]	AA+P+ADT vs DOC+ADT	
Population	NDx HVD&HRD	HVD	HR [95% CrIs]	Probability HR<1
SA #1	0.43 [0.36, 0.52]	0.61 [0.44, 0.83]		

Abbreviations: AA = abiraterone; ADT = androgen deprivation therapy; CI = confidence interval; CrI = credible interval; DOC = docetaxel; HR = hazard ratio; HRD = high-risk disease; HVD = high-volume disease; M1 = metastatic disease; NDx = newly diagnosed; OS = overall survival; P = prednisone; SA = sensitivity analysis

Meta analysen viser en median PFS for højvolumen AA+P+ADT subgruppen i LATITUDE på 30.8 måneder. Den tilsvarende mediane PFS for docetaxel+ADT i GETUG 15 er 22.5 måneder. Den mediane PFS for højvolumen AA+P+ADT subgruppen er dermed 8.3 måneder længere end den mediane PFS for docetaxel+ADT.

Figur 7 - Observeret rPFS og projektioner: LATITUDE ITT populationen



Weibull distributions analysen viser at andelen af patienter i live og progressionsfri efter 12 måneder er 82% for ITT AA+P+ADT armen i LATITUDE og 78% for docetaxel+ADT i GETUG 15. Forskellen i % af patienter i live og progressionsfri efter 12 måneder er dermed 4% større for ITT AA+P+ADT end for docetaxel+ADT.

Tabel 10 - rPFS baseret på meta analyse og Weibull distribution

	ITT populationen		Højvolumen subgruppen	
	Median rPFS (måneder)	% PFS efter 12 måneder	Median rPFS (måneder)	% PFS efter 12 måneder
AAP + ADT	32.4	82.0%	30.8	80.0%
ADT	17.7	--	16.1	--
Doc + ADT	25.3	78.0%	22.5	75.0%
Forskel mellem AAP + ADT og D + ADT	7.1	4.0%	8.3	5.0%

Meta analysen viser at andelen af patienter i live og progressionsfri efter 12 måneder er 80% for højvolumen AA+P+ADT armen i LATITUDE og 75% for docetaxel+ADT i GETUG 15. Forskellen i % af patienter i live og progressionsfri efter 12 måneder er dermed 5% større for højvolumen AA+P+ADT end for docetaxel+ADT.

3.3 Livskvalitet

Relevante forskelle jf. Fagudvalget:

- Gennemsnitlig ændring efter 3, 6, 12 og 24 måneder med en forskel fra baseline på minimum 10%

Fagudvalget har bedt Janssen om at præsentere data for livskvalitet. Patienter behandlet med abirateron acetat eller docetaxel gennemlever meget forskellige behandlingsforløb som kan have effekt på patienters livskvalitet, idet abirateron acetat gives i tabletform, og docetaxel gives intravenøst hver 3. uge i 6 serier.

Absolutte værdier

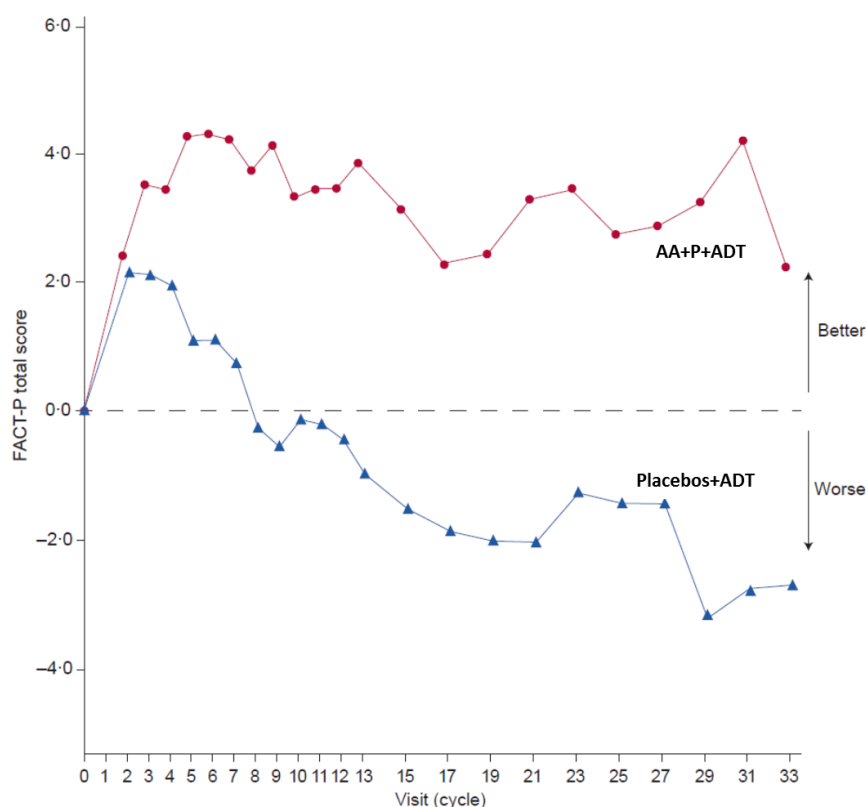
LATITUDE (1 cyklus=28 dage) viste at behandling med AA+P+ADT var associeret med en signifikant forbedring i HRQoL (målt med EQ-5D-5L og FACT-P) sammenlignet med placebo så tidlig som ved cyklus 4 ($p<0.05$) og 5 ($p<0.01$) og forbedringerne i HRQoL var fastholdt frem til cyklus 33^{4,18}, som illustreret i Figur 8.

HRQoL (målt ved FACT-P) i CHAARTED^{16,19,31} var signifikant forværret hos patienter, der modtog D+ADT sammenlignet med de patienter, der modtog ADT alene ved 3 måneder ($p=0.02$). En signifikant forbedring i HRQoL med D+ADT sammenlignet med ADT alene blev først set efter 12 måneder i CHAARTED ($p<0.01$). Figur 9.

I GETUG 15¹⁷ var HRQoL (målt med EORTC QLQ-C30) signifikant forværret hos patienter der modtog D+ADT sammenlignet med ADT alene ved 3 og 6 måneder ($p=0.005$ and $p=0.001$) og yderligere var der ingen signifikant forskel i HRQoL ved 12 måneder mellem de to behandlingsgrupper ($p=0.696$). Figur 9.

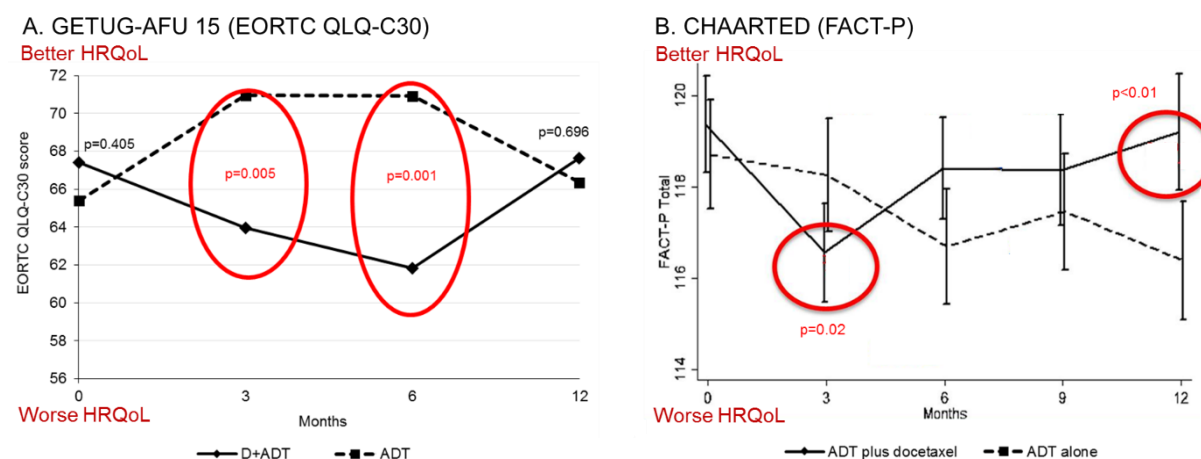
Der foreligger ikke data på 24 måneder i CHAARTED og GETUG 15.

Figur 8 - Den mediane ændring fra baseline, FACT-P total score i LATITUDE (repeated measures mixed effect modellering; ITT populationen)¹⁸



AA = abirateron acetate (Zytiga); ADT = androgen deprivations terapi; FACT P = Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate; ITT = intent-to-treat; P = lav dosis prednison

Figur 9 - HRQoL hos patienter med mHSPC, D+ADT eller ADT alene i GETUG 15 og CHAARTED^{16,17,19,31}



ADT = androgen deprivations terapi; D = docetaxel; EORTC QLQ = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate
 Higher scores on the EORTC QLQ-C30 and FACT-P questionnaires indicate better HRQoL.

Relative værdier

På baggrund af den indirekte sammenligning af abirateron acetat med docetaxel, præsenteres herunder resultaterne fra den Bayesiansk netværksmetaanalyse for livskvalitet.

Base case resultaterne af NMA'en antyder forbedringer i HRQoL (målt ved FACT-P) ved brugen af AA+P+ADT vs D+ADT hos patienter med HRD/HVD mHSPC på alle tidspunkter (median ændring fra baseline var fra 2.35 to 4.20; $P_{\text{Zytiga} > \text{docetaxel}}$ var fra 92.3% to 99.7%;)²⁰. Tabel 10

Tabel 11 - FACT-P, Abirateron acetat i mHSPC NMA²⁰

	LATITUDE NDx HRD ITT: AA+P+ADT vs ADT	CHAARTED HVD: D+ADT vs ADT	NMA resultater: AA+P+ADT vs D+ADT	Bayesiansk sandsynlighed AA+P>D
FACT-P, Forskel i median ændring fra baseline				
3 måneder	1.50 [-0.57, 3.54]	-2.70 [-4.90, -0.50]	4.20 [1.18, 7.19]	99.7%
6 måneder	3.49 [1.31, 5.63]	1.00 [-1.15, 3.15]	2.49 [-0.56, 5.51]	94.5%
9 måneder	3.47 [1.29, 5.62]	0.40 [-1.93, 2.74]	3.07 [-0.13, 6.24]	97.0%
12 måneder	4.85 [2.61, 7.05]	2.50 [0.17, 4.83]	2.35 [-0.88, 5.54]	92.3%

AA = abirateron acetate (Zytiga); ADT = androgen deprivation terapi; D = docetaxel; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HRD = højrisiko sygdom; HVD = højvolumen sygdom; NMA = network meta analysis; ITT = intent-to-treat population; P = lav dosis prednisone. Results are presented for the fixed-effects Bayesian NMA. Source: NMA technical report (QoL analyses)

3.4 Uønskede hændelser

Relevante forskelle jf. Fagudvalget:

- Andel ptt med grad 3-5 AE'er med en minimum forskel på 10%
- Andel ptt med grad 5 AE'er med en minimum forskel på 2%
- Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne baseret på de kliniske studier med henblik på at vurdere hændelsernes alvorlighed, håndterbarhed og tyngde, narrativ vurdering

Absolutte værdier

AE'er er for alle studier er rapporteret for hele studiepopulationen, hvilket indebærer, at kun for LATITUDE er AE'er relateret til den egentlige patientpopulationen indenfor indikation, nemlig højrisiko nydiagnosticeret mHSPC. I CHAARTED og GETUG 15 studiepopulationer indgå der i de samlede rapporterede AE'er også patienter med lavvolumen, ikke metastatisk sygdom og tidligere behandlede patienter.

Grundet de store forskelle i studiepopulationer har vi valgt at ikke at rapportere uønskede hændelser i separate afsnit for henholdsvis AA+P+ADT vs DOC+ADT, men istedet rapportere uønskede hændelser for de inkluderede studier.

- LATITUDE: Antal patienter der modtog AA+P+ADT var 597, heraf blev der rapporteret 402 grad 3-5 AE'er hvilket svarer til 67,3% tilfælde. Antallet af grad 5 AE'er var 28 hvilket svarer til 4,7% rapporterede tilfælde.
- CHAARTED: Antal patienter der modtog D+ADT var 390, heraf blev der rapporteret 239 grad 3-5 AE'er hvilket svarer til 61,3% tilfælde. Antallet af grad 5 AE'er var 2 hvilket svarer til 0,5% rapporterede tilfælde.
- GETUG 15: Antal patienter der modtog D+ADT var 189, heraf blev der rapporteret 176 grad 3-5 AE'er hvilket svarer til 93,1% tilfælde. Antallet af grad 5 AE'er var 4 hvilket svarer til 2,2% rapporterede tilfælde.

En sammenligning af sikkerheds data fra LATITUDE, CHAARTED og GETUG 15 indikerer at AA+P+ADT har en favorable sikkerhedsprofil sammelignet med docetaxel hos patienter med mHSPC. ^{3,8,11,17,21}.

Tabel 12 viser en sammenligning af sikkerhedsprofiler for AA+P+ADT vs docetaxel.

I CHAARTED og GETUG 15 rapporterede de patienter, der modtog D+ADT øgede tilfælde af grad 3 og 4 neutropeni og febril neutropeni sammenlignet med de patienter der modtog ADT alene. I LATITUDE var antal tilfælde af grad 3 og 4 neutropeni og febril neutropeni for de patienter, der modtog AA+P+ADT lav ($\leq 1\%$) og sammenligneligt med ADT armen. Det er samtidigt værd at bemærke, at antal tilfælde af neutropeni set ved brugen af docetaxel er væsentligt højere i daglig klinisk praksis end ved kliniske forsøg.^{8,17,21,22} Dette skyldes højst sandsynlig snævre inklusionskriterier generelt i studier der gør, at populationen er anderledes end den set i daglig praksis. Febril neutropeni er en sjælden, men potentielt alvorlig bivirkning set ved docetaxelbehandling. Tilfældene af febril neutropeni i GETUG 15, CHAARTED og STAMPEDE (7%, 6% og 12% respektivt) var alle højere end den andel man har set ved docetaxel studier i mCRPC (3% i TAX 327)^{24,25}

Op imod 1/3 af patienter, der modtager docetaxel i daglig klinisk praksis, behøver hospitalisering under behandlingen, hvoraf ca. 1/2 skyldes febril neutropeni.^{8,17,21,22}

Antallet af tilfælde af grad 3 "fatigue" og "hot flushes" var lavere i AA+P+ADT armen i LATITUDE end i docetaxel armen i GETUG 15 og CHAARTED.

Tabel 12 - Sammenligning af sikkerhedsprofiler for AA+P+ADT vs docetaxel ^{3,4,8,11,17,21}

% af patienter	LATITUDE		CHAARTED*		GETUG 15**	
	AA+P+ADT	Placebo+ADT	D+ADT	ADT	D+ADT	ADT
Patient population	NDx HRD mHSPC		mHSPC		mHSPC	
Antal af patienter, n	597	602	390	393	192	193
AE'er (alle i %)	93	93	IR	IR	IR	IR
Alvorlige*** AE'er (alle i %)	63	48	61.3	IR	93.1	18,3
Grad 3–4 neutropeni (%)	0.5	0.9	12.1	IR	32	0
Grad 3–4 febril neutropeni (%)	0.2	0	6.1	IR	7	0
Grad 3 fatigue (%)	1.7	2.3	4.1	IR	7	1
Grade 3 hot flushes (%)	0	0.2	IR	IR	4	2
Dødsfald alle årsager (%)	28.3	39.4	25.4	34.6	59.9	65.8
Dødsfald behandlingsrelaterede (%)	4.7	4.0	0.3	0	2.1	IR

AA = abirateron acetat; ADT = androgen-deprivations terapi; NDx = nydiagnosticeret; HRD = højrisiko sygdom; AE = uønskede hændelser; D = docetaxel; mHSPC = metastatisk hormon sensitiv prostata cancer; IR = ikke rapporteret; P = low-dose prednisone. * 28.9 måneders follow-up. ** 83.9 måneders follow-up. ***Grad 3 eller højere

LATITUDE

Antallet af patienter i LATITUDE med alvorlige uønskede hændelser var ens i begge grupper. 12% af de uønskede hændelser førte til seponering af behandlingen i AA+P+ADT armen mod 10% i ADT armen. Den overordnede sikkerhedsprofil i AA+P+ADT armen var konsistent med tidligere studier i mCRPC populationen med en forventet øget incidens af mineralocorticoid relateret hypertension og hypokaliæmi.

Incidensen af grad 3 hypertension i AA+P+ADT sammenlignet med ADT (20% vs 10%) var højere end observeret i tidligere studier i mCRPC populationen. Det højere antal af hypertension i AA+P+ADT armen havde umiddelbart ingen alvorlige følger.

Incidensen af grad 3 hypokaliæmi var også højere i AA+P+ADT sammenlignet med ADT (10% vs 1%) end observeret i tidligere studier i mCRPC populationen. Kun 2 patienter standsede deres behandling pga. hypokaliæmi og der sås ingen hypokaliæmi relaterede dødsfald.

Ovenstående kan skyldes 1) den lavere dosis af prednisolon 5mg, 2) anvendelsen af en mere strikt grading med version 4.0 af Common Terminology Criteria for Adverse Events og/eller 3) den længere behandlingstid med AA+P+ADT end i studier fra mCRPC populationen. 2 patienter i hver arm døde af apopleksi og 10 patienter i AA+P+ADT og 6 i ADT armen døde af hjerteforstyrrelser.

Tabel 13 - Grad 3-5 AE'er fra LATITUDE³

Table 2. Adverse Events.*						
Adverse Event	Abiraterone Group (N = 597)			Placebo Group (N = 602)		
	<i>number of patients (percent)</i>					
Any adverse event	558 (93)			557 (93)		
Grade 3 or 4 adverse event	374 (63)			287 (48)		
Any serious adverse event	165 (28)			146 (24)		
Any adverse event leading to treatment discontinuation	73 (12)			61 (10)		
Adverse event leading to death	28 (5)			24 (4)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
Graded adverse events†						
Hypertension	219 (37)	121 (20)	0	133 (22)	59 (10)	1 (<1)
Hypokalemia	122 (20)	57 (10)	5 (1)	22 (4)	7 (1)	1 (<1)
ALT increased	98 (16)	31 (5)	2 (<1)	77 (13)	8 (1)	0
Hyperglycemia	75 (13)	26 (4)	1 (<1)	68 (11)	18 (3)	0
AST increased	87 (15)	25 (4)	1 (<1)	68 (11)	9 (1)	0
Bone pain	74 (12)	20 (3)	0	88 (15)	17 (3)	0
Cardiac disorder						
Any	74 (12)	15 (3)	5 (1)	47 (8)	6 (1)	0
Atrial fibrillation	8 (1)	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
Anemia	54 (9)	12 (2)	3 (1)	85 (14)	26 (4)	1 (<1)
Back pain	110 (18)	14 (2)	0	123 (20)	19 (3)	0
Fatigue	77 (13)	10 (2)	0	86 (14)	14 (2)	0
Spinal-cord compression	14 (2)	12 (2)	0	12 (2)	7 (1)	3 (<1)

* Listed are the most common adverse events and events of special interest. The latter were selected on the basis of the safety profile of phase 2 and phase 3 studies of abiraterone. ALT denotes alanine aminotransferase, and AST aspartate aminotransferase.

† Listed in descending order are events that were reported in at least 2% of the patients in either group. Among other events of special interest, grade 3 peripheral edema was reported in 0.3% of the patients in the abiraterone group and in 0.5% of those in the placebo group; grade 3 or 4 fluid retention or congestive heart failure was not reported in either group. Grade 3 hot flush was reported in one patient in the placebo group, and grade 1 irritability was reported in three patients in the abiraterone group.

Nedenstående tabel viser øvrige bivirkninger for abirateron acetat: ²

Tabel 1: Bivirkninger påvist i kliniske studier og efter markedsføring

Systemorganklasse	Bivirkning og hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	meget almindelige: urinvejsinfektion almindelige: sepsis
Det endokrine system	ikke almindelige: binyreinsufficiens
Metabolisme og ernæring	meget almindelige: hypokaliæmi almindelige: hypertriglyceridæmi
Hjerte	almindelige: hjerteinsufficiens*, angina pectoris, atrieflimren, takykardi ikke almindelige: anden arytm ikke kendt: myokardieinfarkt, QT-forlængelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Vaskulære sygdomme	meget almindelige: hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	sjælden: allergisk alveolitis ^a
Mave-tarm-kanalen	meget almindelige: diaré almindelige: dyspepsi
Lever og galdeveje	meget almindelige: forhøjet ALAT og/eller forhøjet ASAT ^b sjælden: fulminant hepatitis, akut leversvigt
Hud og subkutane væv	almindelige: udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	ikke almindelige: myopati, rabdomyolyse
Nyrer og urinveje	almindelige: hæmaturi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	meget almindelige: perifert ødem
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	almindelige: frakturer**

* Hjerteinsufficiens omfatter også kongestiv hjerteinsufficiens, nedsat funktion af venstre ventrikel og nedsat uddrivningsfraktion

** Frakturer omfatter osteoporose og alle former for fraktur med undtagelse af patologiske frakturer

^a Spontane indberetninger efter markedsføring

^b Forhøjet ALAT og/eller forhøjet ASAT omfatter forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase og unormal leverfunktion.

CHAARTED

I CHAARTED studiet er der kun rapporteret adverse events for docetaxel armen og ikke for kontrol armen, hvorfor en sammenligning mellem armene ikke kan foretages.

I CHAARTED blev der rapporteret 61,3% grad 3-5 AEs. I studiet var der 1 dødsfald der blev anset som værende muligt relateret til docetaxel ifølge Adverse Event Expedited Reporting System.

Ca. 86% af de 390 patienter i D+ADT armen som startede deres behandling gennemførte 6 cykler af docetaxel terapi og 74% af alle de behandlede patienter modtog alle de planlagte cykler uden dosis justering.

Tabel 14 - Grad 3-5 AE'er fra CHAARTED

Table 3. Adverse Events of Grade 3 or Higher among the 390 Patients Who Received the Docetaxel-Containing Regimen and Had Follow-up Data Available.*			
Event	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	<i>no. of patients (%)</i>		
Allergic reaction	7 (1.8)	1 (0.3)	0
Fatigue	16 (4.1)	0	0
Diarrhea	4 (1.0)	0	0
Stomatitis	2 (0.5)	0	0
Neuropathy, motor	2 (0.5)	0	0
Neuropathy, sensory	2 (0.5)	0	0
Thromboembolism	1 (0.3)	2 (0.5)	0
Sudden death	0	0	1 (0.3)
Anemia	4 (1.0)	1 (0.3)	0
Thrombocytopenia	0	1 (0.3)	0
Neutropenia	12 (3.1)	35 (9.0)	0
Febrile neutropenia	15 (3.8)	9 (2.3)	0
Infection with neutropenia	5 (1.3)	4 (1.0)	0
Any event	65 (16.7)	49 (12.6)	1 (0.3)

* Patients were classified according to the worst grade reported across all body systems. Patients assigned to ADT plus docetaxel were monitored every 3 weeks during the time docetaxel was administered and then every 3 months, whereas patients assigned to the ADT-alone group were seen every 3 months after randomization. Toxic effects in the group that received ADT plus docetaxel were captured at this frequency to ascertain the adverse-event profile of chemotherapy. The adverse-event profile of ADT was assumed to be common to the two groups. The potential risk of ascertainment bias for adverse events and early progression in the ADT-plus-docetaxel group was recognized, but such bias, if it existed, would have favored the ADT-alone group.

GETUG 15

GETUG 15 studiet rapporterer AEs for både docetaxel og komparator, men kun for ITT populationen – dvs. ikke i en relevant sub population direkte sammenlignelig med abirateron.

I GETUG 15 studiet var der 93,1% i D+ADT armen der oplevede grad 3-5 AEs mod 18,3% i ADT armen. Dvs. en difference på 74,8% point.

21% i D+ADT armen stoppede behandlingen pga. uønskede hændelser. Efter 4 behandlingsrelaterede dødsfald i D+ADT armen (1 pga. febril neutropeni, 1 pga. neutropeni med infektion, 1 pga. multiorgansvigt og 1 pga. pulmonal emboli) anbefalede den videnskabetiske komité at fortsætte med granulocyt-kolonistimulerende faktor (5 µg/kg/dag S.C.) fra dag 5 til dag 10 efter hver docetaxel behandling. Der blev rapporteret ialt 72 tilfælde af alvorlige uønskede hændelser i D+ADT armen.

Tabel 15 - Grad 3-5 AE'er fra GETUG 15

	Androgen-deprivation therapy plus docetaxel (n=189)			Androgen-deprivation therapy alone (n=186)		
	Grade 1-5	Grade 3-4	Grade 5	Grade 1-5	Grade 3-5	Grade 5
Neutropenia	94 (50%)	61 (32%)	0	5 (3%)	0	0
Febrile neutropenia	15 (8%)	14 (7%)	1 (<1%)	0	0	0
Infections with neutropenia	5 (3%)	4 (2%)	1 (<1%)	0	0	0
Anaemia	136 (72%)	4 (2%)	0	41 (22%)	2 (1%)	0
Thrombocytopenia	20 (11%)	1 (<1%)	0	9 (5%)	0	0
Fatigue	140 (74%)	13 (7%)	0	37 (20%)	2 (1%)	0
Nausea	55 (29%)	0	0	4 (2%)	0	0
Vomiting	16 (8%)	0 (0%)	0	0	0	0
Diarrhoea	58 (31%)	1 (<1%)	0	4 (2%)	0	0
Constipation	42 (22%)	0	0	9 (5%)	0	0
Alopecia	102 (54%)	5 (3%)	0	1 (<1%)	0	0
Sensory neuropathy	54 (29%)	3 (2%)	0	7 (4%)	0	0
Nail changes	74 (39%)	5 (3%)	0	0	0	0
Peripheral oedema	55 (29%)	2 (1%)	0	10	0	0
Dyspnoea	36 (19%)	4 (2%)	0	6 (3%)	0	0
Stomatitis	15 (8%)	1 (<1%)	0	0	0	0
Mucositis	40 (21%)	1 (<1%)	0	0	0	0
Hot flushes	70 (37%)	8 (4%)	0	118 (63%)	3 (2%)	0
Erectile dysfunction	21 (11%)	16 (8%)	0	23 (12%)	14 (8%)	0
Decreased libido	21 (11%)	12 (6%)	0	28 (15%)	9 (5%)	0
Gynaecomastia	8 (4%)	0 (0%)	0	10 (5%)	1 (<1%)	0
Increased concentrations of alanine aminotransferase	43 (23%)	3 (2%)	0	22 (12%)	1 (<1%)	0
Increased concentrations of aspartate aminotransferase	38 (20%)	3 (2%)	0	17 (9%)	1 (<1%)	0
Other	131 (69%)	13 (7%)	2 (1%)	56 (30%)	1 (<1%)	0

Table 3: Toxic effects reported in the first 6 months of treatment

Nedenstående tabel viser øvrige bivirkninger for docetaxel ved behandling af patienter med mCRPC: ²³

Tabel over bivirkninger ved behandling af prostatakrcft med TAXOTERE 75 mg/m² i kombination med prednison eller prednisolon:

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelige bivirkninger	Almindelige bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner (G3/4: 3,3 %)	
Blod og lymfesystem	Neutropeni (G3/4: 32 %); Anæmi (G3/4: 4,9 %)	Trombocytopeni; (G3/4: 0,6 %); Febril neutropeni
Immunsystemet		Overfølsomhed (G3/4: 0,6 %)
Metabolisme og ernæring	Anoreksi (G3/4: 0,6 %)	
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati (G3/4: 1,2 %); Dysgeusi (G3/4: 0 %)	Perifer motorisk neuropati (G3/4: 0 %)
Øjne		Forhøjet lakrimation (G3/4: 0,6 %)
Hjerte		Nedsat venstre ventrikelfunktion (G3/4: 0,3 %)
Luftveje, thorax og mediastinum		Epistaxis (G3/4: 0 %); Dyspnø (G3/4: 0,6 %); Hoste (G3/4: 0 %)
Mave-tarmkanalen	Kvalme (G3/4: 2,4 %); Diarré (G3/4: 1,2 %); Stomatitis/Pharyngitis (G3/4: 0,9 %); Opkastning (G3/4: 1,2 %)	
Hud og subkutane væv	Alopeci; Neglesygdomme (ikke alvorlig)	Eksfoliativt udslæt (G3/4: 0,3 %)
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi (G3/4: 0,3 %); Myalgi (G3/4: 0,3 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed (G3/4: 3,9 %); Væskeretention (alvorlig: 0,6 %)	

STAMPEDE

Idet STAMPEDE indeholder en meget bredere patient population og ikke rapporterer resultater for HRD- eller HVD-subpopulationen, er data ikke medtaget i præsentationen af absolutte effekter for at sikre homogenitet i rapporteringen.

Grundet den manglende rapportering af AEs i NDx HVD subgruppen fra CHAARTED og GETUG 15 er det dog ikke muligt at foretage en naiv sammenligning af relevante patient populationer. For at underbygge argumentationen vedr. abiraterones bivirkningsprofil og have mulighed for at præsentere et relativt forhold mellem abiraterone og docetaxel, rapporteres herunder AE fra STAMPEDE arm C og arm G.

- STAMPEDE arm G (AA+P+ADT): Antal patienter der modtog AA+P+ADT var 948, heraf blev der rapporteret 443 grad 3-5 AE'er, hvilket svarer til 47% tilfælde. Antallet af grad 5 AE'er var 9, hvilket svarer til 1% rapporterede tilfælde.
- STAMPEDE arm C (Docetaxel+ADT): Antal patienter der modtog D+ADT var 550, heraf blev der rapporteret 288 grad 3-5 AE'er, hvilket svarer til 52% tilfælde. Antallet af grad 5 AE'er var 4, hvilket svarer til 1% rapporterede tilfælde.

STAMPEDE (arm C) bekræfter desuden, at der rapporteres øgede tilfælde af grad 3 og 4 neutropeni og febril neutropeni hos patienter, der modtog D+ADT sammenlignet med ADT alene. Ligeledes rapporterer STAMPEDE (arm G), at antal tilfælde af grad 3 og 4 neutropeni og febril netropeni er lav for AA+P+ADT sammenlignet med ADT armen.

Tabel 16 herunder sammenligner de rapporterede uønskede hændelser fra LATITUDE og STAMPEDE. Generelt understøtter data fra STAMPEDE den rapporterede bivirkningsprofil for abirateron fra LATITUDE, og forholdet mellem AA+P+ADT og ADT er næsten identisk mellem de to studier for alle AE'er.

Medicinrådet har til evalueringen af abiraterone efterspurgt en evaluering af uønskede hændelser grad 3-5 og grad 5:

- Uønskede hændelser grad 3-5:
 - I både LATITUDE og STAMPEDE rapportere 14-15%-point difference mellem AA+P+ADT og ADT.
 - For D+ADT vs ADT er der rapporteret totale AE'er på 61,3% for docetaxel, mens GETUG rapportere en difference mellem D+ADT vs ADT på 74,8% point og STAMPEDE 20% point. I gennemsnit en forøgelse på ca 45% point i grad 3-5 AEs i forhold til ADT pba. GETUG og STAMPEDE.
 - På baggrund af de rapporterede grad 3-5 uønskede hændelser fra relevante publicerede studier vurderes det at andelen af grad 3-5 bivirkninger er minimum 10% point lavere for abiraterone end docetaxel.
- Grad 5 AE'er: I forhold til CHAARTED, GETUG 15 og STAMPEDE har LATITUDE registreret flere tilfælde af af grad 5 bivirkninger. Det forholdsvis høje andel af grad 5 bivirkninger er dog registreret for både AA+P+ADT og ADT. Differencen mellem Grad 5 AE'er i LATITUDE mellem AA+P+ADT og ADT er 1%, hvilket stemmer overens med differencen mellem AA+P+ADT og ADT som er registreret i STAMPEDE. Ligeledes er differencen i Grad 5 AE'er mellem docetaxel og ADT 1% i STAMPEDE, mens der i GETUG 15 blev rapporteret en difference på 2% mellem doc+ADT vs ADT. Det vurderes således, at der i forhold til grad 5 AE'er ikke er en forskel mellem abiraterone og docetaxel.

Det skal pointeres at abiraterone acetat er blevet godkendt af EMA pba. et fase 3 forsøg mod ADT og der foreligger ingen head to head studier mellem abirateron acetat og docetaxel i denne patient population. Sammenligningen vanskeliggøres yderligere af, at de patient populationerne, der er blevet undersøgt i de studier, som er blevet inddraget i denne ansøgning er forskellige, hvilket er illustreret i Figur 1. Ovenstående estimater er således baseret på baggrund af naive sammenligninger mellem studier med meget forskellige patient populationer og estimaterne er usikre.

Tabel 16 – Sammenligning af rapporterede AEs fra LATITUDE og STAMPEDE

% af patienter	LATITUDE		STAMPEDE			
	AA+P+ADT	Placebo+ADT	AA+P+ADT	ADT	D+ADT	ADT
Patient population	NDx HRD mHSPC		Alle patienter		Alle patienter	
Antal af patienter, n	597	602	948	960	550	1,228
AE'er (alle i %)	93	93	99	99	100	99
Alvorlige*** AE'er (alle i %)	63	48	47	33	52	32
Grad 3–4 neutropeni (%)	0.5	0.9	1	0	12	0
Grad 3–4 febril neutropeni (%)	0.2	0	0	0	15	1
Grad 3 fatigue (%)	1.7	2.3	2	2	IR	IR
Grade 3 hot flushes (%)	0	0.2	4	4	IR	IR
Dødsfald alle årsager (%)	28.3	39.4	19	27	IR	IR
Dødsfald behandlingsrelaterede (%)	4.7	4.0	IR	IR	1	0

AA = abirateron acetat; ADT = androgen-deprivations terapi; NDx = nydiagnosticeret; HRD = højrisiko sygdom; AE = uønskede hændelser; D = docetaxel; mHSPC = metastatisk hormon sensitiv prostata cancer; IR = ikke rapporteret; P = low-dose prednisone. * 28.9 måneders follow-up. ** 83.9 måneders follow-up. ***Grad 3 eller højere

Relative værdier

På baggrund af den indirekte sammenligning af Zytiga med docetaxel, præsenteres herunder resultaterne fra den Bayesiansk netværksmetaanalyse for bivirkninger.

Det var kun muligt at sammenligne bivirkningsprofilen af AA + P + ADT og DOC + ADT mellem LATITUDE og GETUG 15 studierne. AA + P + ADT viste sig at være forbundet med statistisk signifikant lavere odds for en hvilken som helst grad for anæmi, forstoppelse, træthed og perifert ødem sammenlignet med DOC + ADT, og statistisk signifikant højere odds for enhver grad af hot flushes. Der blev ikke fundet nogen statistisk signifikante forskelle for forøgede koncentrationer af AST og forøgede koncentrationer af ALT.

Table 17 – Resultater for uønskede hændelser baseret på meta analyse

Fixed Effects				
Trial Name (Population)	Treatment Arm	Direct Evidence n/N	Estimate of Direct Evidence OR [95% CIs], probability OR<1	AA+P+ADT vs DOC+ADT OR [95% CIs], probability OR<1
Any Grade Anemia				
LATITUDE (NDx HRD ITT)	AA+P+ADT	54/597	0.603 [0.417, 0.867], 99.7%	0.065 [0.036, 0.118], 100%
	ADT	85/602		
GETUG-AFU 15 (ITT)	DOC+ADT	136/189	9.198 [5.785, 14.900], 0.0%	
	ADT	41/186		
Any Grade Hot Flashes				
LATITUDE (NDx HRD ITT)	AA+P+ADT	92/597	1.28 [0.925, 1.783], 6.8%	3.801 [2.230, 6.474], 0.0%
	ADT	75/602		
GETUG 15 (ITT)	DOC+ADT	70/189	0.338 [0.221, 0.512], 100%	
	ADT	118/186		
Any Grade Increased Concentrations of Aspartate Aminotransferase				
LATITUDE (NDx HRD ITT)	AA+P+ADT	87/597	1.342 [0.952, 1.879], 4.6%	0.529 [0.259, 1.055], 96.4%
	ADT	68/602		
GETUG 15 (ITT)	DOC+ADT	38/189	2.533 [1.394, 4.773], 0.1%	
	ADT	17/186		
Any Grade Constipation				
LATITUDE (NDx HRD ITT)	AA+P+ADT	62/597	0.923 [0.640, 1.331], 66.5%	0.159 [0.065, 0.355], 100%
	ADT	67/602		
GETUG 15 (ITT)	DOC+ADT	42/189	5.799 [2.833, 13.220], 0.0%	
	ADT	9/186		
Any Grade Fatigue				
LATITUDE (NDx HRD ITT)	AA+P+ADT	77/597	0.887 [0.636, 1.232], 76.1%	0.076 [0.042, 0.136], 100%
	ADT	86/602		
GETUG 15 (ITT)	DOC+ADT	140/189	11.67 [7.263, 19.250], 0.0%	
	ADT	37/186		
Any Grade Increased Concentrations of Alanine Aminotransferase				
LATITUDE (NDx HRD ITT)	AA+P+ADT	98/597	1.342 [0.969, 1.854], 3.8%	0.608 [0.311, 1.155], 93.6%
	ADT	77/602		
GETUG 15 (ITT)	DOC+ADT	43/189	2.206 [1.274, 3.944], 0.2%	
	ADT	22/186		
Any Grade Peripheral Edema				
LATITUDE (NDx HRD ITT)	AA+P+ADT	56/597	1.073 [0.723, 1.592], 36.4%	0.144 [0.060, 0.320], 100%
	ADT	53/602		
GETUG 15 (ITT)	DOC+ADT	55/189	7.426 [3.753, 16.200], 0.0%	
	ADT	10/186		

3.5 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker fra ansøger en kort gennemgang, som beskriver forskelle i administrationsprocedurer mellem intervention og komparator, samt hvilken betydning disse forskelle har for patienten. Fagudvalget ønsker desuden en opgørelse over, hvor mange patienter der har højvolumen sygdom inden for højrisikogruppen i LATITUDE-studiet.

Den anbefalede dosis for docetaxel ved prostatacancer²³ (ved mHSPC kan docetaxel gives uden prednisolon, gives 6 cykler): Præmedicineringen gives i 3 dage startende 1 dag før docetaxel-administration). G-CSF (granulocytcoloni-stimulerende faktor) kan anvendes profylaktisk for at formindske risikoen for hæmatologisk toksicitet. Ved prostatakræft er det anbefalede præmedicineringsregime, på grund af den samtidige behandling med prednison eller prednisolon, oral dexamethason 8 mg 12 timer, 3 timer og 1 time før docetaxelinfusionen. docetaxel indgives som en 1-times infusion hver 3. uge.

Der findes ikke publicerede studier til dato, som har belyst betydningen af forskelle i administrationsprocedurer for patienter med prostatacancer i Danmark

I 2016 blev der publiceret en undersøgelse, som er lavet på baggrund af en gennemgang af litteraturen mht. patientrapporterede præferencer for oral versus intravenøs administration til behandling af cancerpatienter generelt. Undersøgelsen indikerer, at convenience og mulighed for at få behandling i hjemmet, er de hyppigst rapporterede faktorer forbundet med patientens præference for oral behandling²⁶

Prostatakræftforeningen (PROPA) vision er "At prostatakræftbehandlingen er kendetegnet ved en sikker diagnose, forstået af patienten og et optimalt, individuelt behandlingsforløb til bedst mulig sikring af livskvaliteten for ham og hans familie"³⁰.

Endelig er der med Kræftplan IV og den efterfølgende Udmøntningsaftale om Kræftplan IV (2017-2020) lagt op til, at cancerpatienter skal medinddrages i deres behandlingsforløb²⁷. I eksempelvis udmøntningsaftalen nævnes en målsætning om, at mindst 9 ud af 10 cancerpatienter i 2020 skal opleve, at de deltager i beslutninger om deres egen behandling, og at de bliver informeret om bivirkningerne ved den medicin de skal have²⁸. Der er ligeledes enighed om at udbrede de gode erfaringer med behandling i hjemmet og behandling, der i højere grad imødekommer kræftpatienternes behov²⁹.

4 Summering af den kliniske merværdi af AA vs DOC

Målet med denne endelige ansøgning er at opsummere og sammenligne effekt, sikkerhed og indvirkning på HRQoL af AA+P+ADT sammenlignet med DOC+ADT til behandling af mænd med nydiagnostiseret højrisiko mHSPC. Idet der ikke foreligger head to head studier mellem abirateron acetat og docetaxel i denne patient population, vanskeliggør dette sammenligningen. Derudover er patient populationerne i de relevante studier forskellige, som det fremgår af Figur 1. Yderligere er docetaxel godkendt til behandling af patienter med mCRPC, men er jf. produktresumé ikke godkendt til behandling af patienter med mCSPC eller mHSPC af en lægemiddelmyndighed; eksempelvis FDA, EMA eller Lægemiddelstyrelsen. I ansøgningen har vi derfor så vidt muligt forsøgt at foretage sammenligningen mellem abirateron acetat højvolumen subgruppen i LATITUDE (denne udgør ca. 80%) med nydiagnostiserede højvolumen subgrupper i CHARTED og GETUG 15 når disse forelægger, for at få så ens en population som muligt. Derudover har vi foretaget en meta analyse for at syntetisere resultaterne af de relevante studier.

Generelt viser alle meta analyser udført for OS og for PFS en positiv trend for AA+P+ADT i forhold til DOC + ADT. Når de direkte beviser for sammenligningen af AA+P+ADT vs DOC+ADT fra STAMPEDE blev inkluderet i analyserne, forblev resultaterne til fordel for AA+P+ADT.

Bivirkningsprofilen for AA+P+ADT viste en fordel i forhold til DOC+ADT for de fleste af de evaluerede bivirkninger såsom anæmi, forstoppelse, træthed og perifert ødem, mens det viste en ulempe for hot flushes.

I PRO-resultater viste AA + P + ADT en positiv fordel over DOC + ADT målt ved FACT-P, især tre måneder efter behandlingen opstart men også og for alle tidspunkter for smertestilling målt af BPI. Den ulempe, der observeres efter tre måneder for DOC + ADT er i overensstemmelse med det, der forventes til behandling med DOC grundet bivirkninger.

Det er imidlertid interessant at bemærke, at fordelene i QoL-endepunkter i meta analysen forblev i de 12 måneder, der foreligger data for, hvilket tyder på en vedvarende fordel målt i livskvalitet ved anvendelse af AA+P i forhold til DOC.

Resultaterne for de af fagudvalget valgte parametre er summeret i sammenligningsskemaet herunder.

Sammenligningsskema for de af fagudvalget valgte parametre:

Effekt mål	Vigtighed	Mindste klinisk relevante forskel	Forskel vs. docetaxel		Opfylder krav om relevant forskel	Kilde
			ITT AAP+ADT	Høj Volume AAP+ADT		
Overlevelse (OS) Median overlevelse	Kritisk	4 måneder	6.4 mdr (HR: 0.91; 95% CI: 0.76, 1.09; P _{Zytiga>docetaxel} : 84.5%)	9.4 mdr (HR: 0.88; 95% CI: 0.74, 1.06; P _{Zytiga>docetaxel} : 90,8%)	Fuldt opfyldt	Meta Analyse
Overlevelse (OS) Andel ptt i live efter 2 år	Kritisk	En forskel på 10% point	0,7%	2.0%	Begrænset opfyldt	Meta Analyse
Median PFS	Vigtig	En forskel på 5 måneder	7.1 mdr (HR: 0.76; 95% CI: 0.53, 1.10; P _{Zytiga>docetaxel} : 92,9%)	8,3 mdr (HR: 0.71; 95% CI: 0.49, 1.02; P _{Zytiga>docetaxel} : 96,8%)	Fuldt opfyldt	Meta Analyse
Andel af ptt der er progressionsfri efter 12 måneder	Vigtig	En forskel på 8% point	4.0%	5.0%	Begrænset opfyldt	Meta Analyse
Livskvalitet FACT-P: gennemsnitlig ændring over tid 3 måneder 6 måneder 12 måneder 24 måneder	Vigtig	Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline på 10 point	4.20 point 2.49 point 2.35 point (4.70 point)*		Begrænset opfyldt	Meta Analyse
Uønskede hændelser Andel ptt med grad 3-5 AE'er	Kritisk	En forskel på 10% point	> 10% point	> 10% point	Fuldt opfyldt	Naiv sammenligning
Uønskede hændelser Andel ptt med grad 5 AE'er	Kritisk	En forskel på 2% point	0% point	0% point	Ikke opfyldt	Naiv sammenligning

*FACT-P efter 24 måneder foreligger kun for abirateron i LATITUDE³ studiet, værdien er derfor ikke en forskel mellem abirateron og docetaxel.

5. Referencer:

1. <http://www.ft.dk/samling/20121/almdel/suu/spm/826/svar/1071793/1278124/index.htm>
2. Zytiga Produktresumé. <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Finland/uploads/SPC/DK/zytiga-500mg-DK.pdf>
3. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017.
4. Janssen. LATITUDE Clinical Study Report (Interim 1). 2017.
5. Chi K et al. Benefits of Abiraterone Acetate Plus Prednisone (AA+P) When Added to Androgen Deprivation Therapy (ADT) in LATITUDE on Patient (Pt) Reported Outcomes (PRO). *Annals of Oncol*, Vol 28, Issue suppl_5, 1 September 2017, mdx370, also accepted for publication in *Lancet Oncology* on 6/10 2017
6. Scosyrev E, Messing EM, Mohile S, et al. Prostate Cancer in the elderly. *Cancer* June 15, 2012, 3062-3017
7. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J*. 2014 Oct, 44(4)1055-1068
8. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(8):737-746.
9. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial, *Journal of Clinical Oncology*; p:JCO.2017.75.365; prepub American Society of Clinical Oncology, <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.75.3657>
10. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU 15 Trial. *European urology*. 2016;70(2):256-262.
11. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 377;4 NEJM.ORG July 27, 2017
12. Janssen. Data on file. LATITUDE High/Low Volume Analysis. 15 June 2017.
13. Gravis G, Boher JM, Chen YH, et al. Burden of metastatic hormon-sensitiv prostate cancer to identify men more likely to benefit from early docetaxel, (Abstract #136, ASCO GU 2017), *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:6_suppl, 136-136
14. Feyerabend S, Saad F, Li T, et al. Indirect Comparison of Abiraterone Acetate Plus Prednisone and Docetaxel for the Treatment of Metastatic “Hormone-Sensitive” Prostate Cancer (ESMO 2017 poster). *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl_5, 1 September 2017, mdx370.020, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx370.020>
15. Janssen. Network meta analysis of Abiraterone and its Comparators in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Technical Report version 3.0. 20 November 2017.
16. Sweeney C, Chen YH, Liu G, et al. Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy in low and high volume hormone naïve metastatic prostate cancer: E3805 CHAARTED trial, ESMO 2016, Copenhagen
17. Gravis, G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, The; Volume 14, Issue 2, p:149-158; 2/2013
18. Chi KN, Protheroe A, Rodriquez-Antolin A, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncology*, The; Volume 19, Issue 2, p:194-206; 2/2018.
19. Sweeney C, Chen YH, Liu G, et al. 720PD Long term efficacy and QOL data of chemohormonal therapy (C-HT) in low and high volume hormone naïve metastatic prostate cancer (prCa): E3805 CHAARTED trial, *Annals of Oncology* 27 (Supp 6): vi243-vi265, 2016.
20. Janssen. Network meta analysis of Abiraterone and its Comparators in Metastatic Hormone-

Sensitive Prostate Cancer. Technical Report version 3.0. 20 November 2017.

21. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2016;387(10024):1163-1177.
22. Rulach RJ, McKay S, Neilson S, et al. Real-world uptake, safety profile and outcomes of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer. *BJU international*. 2017.
23. Taxotere Produkt Resumé
24. Tsao CK, Galsky MD, Oh WK. Docetaxel for mHSPC, Urgent need to minimize the risk of neutropenic fever. *EUR URO* 70 (2016) 707-708
25. Sydes MR, Ritchie AWS, James ND. Reply to Tsao CK, et al. Docetaxel for mHSPC, Urgent need to minimize the risk of neutropenic fever. July 2017, Vol 72, Issue 1, Page e17
26. Eek D, Krohe M, Mazar L, et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Journal Article Patient Preference and Adherence*; Volume Volume 10, p:1609-1621; 8/2016
27. https://www.sum.dk/Temaer/~media/Filer%20-%20Publikationer_i_pdf/2016/Kraeftplan-IV-aug-2016/Kraeftplan-IV-Patienternes-aug-2016.ashx
28. <https://www.sum.dk/Temaer/~media/Filer%20-%20dokumenter/2017/KPIV2017/Udmoentningsaftale-om-Kraeftplan-IV.ashx>
29. <https://www.sum.dk/Temaer/~media/Filer%20-%20dokumenter/2017/KPIV2017/Udmoentningsaftale-om-Kraeftplan-IV.ashx>
30. <http://www.propa.dk/om-os/vision-mission-vaerdigrundlag/>
31. Morgans AK, Chen YH, Sweeney CJ, et al, Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy: Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*; Volume 36, Issue 11, p:1088-1095; 4/10/2018 American Society of Clinical Oncology

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af abirateron acetat til behandling af nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakrcæft

Handelsnavn	ZYTIGA
Generisk navn	Abirateron acetat
Firma	Janssen A/S
ATC-kode	L02BX03
Virkningsmekanisme	Abirateron acetat konverteres <i>in vivo</i> til abirateron, som hæmmer androgenbiosyntese ved selektivt at inhibere enzymet 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17), som er nødvendig for androgenbiosyntese i testikler, binyrer og prostatakrcæft.
Administration/dosis	Abirateron acetat er tilgængelig som 500 mg-tabletter til oral brug. Abirateron acetat administreres som en daglig dosis a 1000 mg (2 tabletter) i kombination med prednison eller prednisolon i en dosis på 5 mg dagligt. Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
EMA-indikation	Behandling af nydiagnosticeret, metastaserende hormonfølsom prostatakrcæft (mHSPC) med højrisiko hos voksne mænd i kombination med androgen deprivationsbehandling (ADT).
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	19. februar 2018 19. februar 2018 8521 1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling	5
2.2	Abirateron acetat	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Valg af effektmål.....	6
	Kritiske effektmål.....	7
	Vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser	12
7	Referencer	12
8	Bilag Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	14

Forkortelser

ADT:	Androgen deprivationsterapi (kastrationsbehandling)
CI:	Konfidensinterval
CYP17:	17 α -hydroxylase/C17,20-lyase
EMA:	European Medicines Agency
EPAR:	European Public Assessment Report
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System)
GS:	Gleason score (skala fra 6 til 10 som bruges til at vurdere, hvor aggressiv kræften er)
HR:	Hazard Ratio
ITT:	Intention-to-treat
LHRH:	Luteinising Hormone Releasing Hormone
MDT:	Multidisciplinært team
mCRPC:	Metastaserende kastrationsresistent prostatakraft
mCSPC:	Metastaserende kastrationssensitiv prostatakraft
mHSPC:	Metastaserende hormonsensitiv prostatakraft
OR:	Odds Ratio
OS:	Overlevelse (overall survival)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (progression free survival)
PS:	Performance status
RECIST:	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR:	Relativ Risiko

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af abirateron acetat med henblik på anvendelse som mulig standardbehandling til patienter med nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC) i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende abirateron acetat modtaget den 16. oktober 2017.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af abirateron acetat sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem abirateron acetat og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

Prostatakræft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakræft forekommer sjældent hos mænd under 50 år, men incidensen er herefter stærkt stigende [1]. Incidensen for perioden 2011-2015 er angivet til 4519 tilfælde per år. Ved udgangen af 2017 levede 38.210 mænd med prostatakræft [1]. Den relative overlevelse for patienter diagnosticeret med prostatakræft i perioden 2013-2015 er efter 1 år 98 % og efter 5 år 88 % [2].

Fagudvalget estimerer, at ca. 500 af de årligt diagnosticerede vil have fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Heraf anslås det, at ca. 250 vil have højvolumen sygdom. 5-års-overlevelsen for denne patientgruppe er 25 % [3]. Disse patienter vil på nuværende tidspunkt kunne tilbydes tidlig behandling med docetaxel i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) [4]. Fagudvalget vurderer, at denne patientgruppe også vil være kandidater til behandling med abirateron acetat, da der er et væsentligt sammenfald mellem patienter med højvolumen sygdom og højrisiko sygdom.

I forhold til prognose og behandling inddeles prostatakræft i tre kategorier: lokaliseret, lokalavanceret og metastaserende sygdom. I den nuværende praksis skelnes mellem høj- og lavvolumen metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC). Højvolumen sygdom er defineret ved visceral metastasering og/eller udbredt knoglemetastasering defineret som 4 eller flere knoglemetastaser, hvoraf mindst 1 ligger uden for bækkenet/columna. Lavvolumen sygdom er defineret ved mindre end 4 knoglemetastaser og ingen viscerale metastaser.

Patienter vurderes at have højrisiko sygdom, hvis mindst to af følgende gør sig gældende: Gleason Score \geq 8, 3 eller flere metastaser på knogleskanning, viscerale metastaser (lymfeknuder undtaget) på CT- eller MR-skanning [5].

2.1 Nuværende behandling

Nydiagnosticerede patienter med højvolumen mCSPC tilbydes på nuværende tidspunkt ADT, enten ved bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH)-analoger, i kombination med docetaxel (75 mg/m² docetaxel hver 3. uge i op til 6 serier), såfremt de er i en god performance status (PS) 0-1 og har tilfredsstillende organfunktion [4]. Patienter med lavvolumen sygdom kan diskuteres på konference i et multidisciplinært team (MDT) og vurderes med henblik på en eventuel gavnlig effekt af tidlig behandling med docetaxel [4].

De nuværende retningslinjer for behandling af mCSPC er baseret på data fra randomiserede kontrollerede studier, som har vist, at behandling med docetaxel i kombination med ADT er forbundet med en forlænget overlevelse sammenlignet med ADT alene [6,7]. Resultaterne fra tre studier, CHAARTED, STAMPEDE og GETUG-AFU 15, som har sammenlignet effekten af ADT i kombination med docetaxel med ADT alene, er sammenfattet i en metaanalyse. Denne fandt, at anvendelse af docetaxel til patienter med mCSPC er forbundet med signifikant længere overlevelse og progressionsfri overlevelse end ADT alene [8]. Subgruppeanalyse i CHAARTED viste, at patienter med højvolumen sygdom havde størst fordel af behandling med docetaxel. Behandling med docetaxel i kombination med ADT sammenlignet med ADT alene var forbundet med 17 måneders forlænget overlevelse i højvolumengruppen [6].

2.2 Abirateron acetat

Abirateron acetat gives sammen med prednison eller prednisolon og er indiceret til 1. linjebehandling af nydiagnosticerede patienter med højrisiko mHSPC, som har påbegyndt ADT inden for de sidste 3 måneder. I dansk kontekst vil man for den pågældende population benytte begrebet metastaserende kastrationssensitiv prostatakræft (mCSPC) frem for metastaserende hormonsensitiv prostatakræft (mHSPC) for at undgå begrebsforvirring, da mange kastrationsrefraktære patienter stadig er hormonsensitive; mCSPC er derfor en mere retvisende betegnelse. Ved nydiagnosticerede patienter forstås patienter diagnosticeret inden for 3 måneder.

ADT virker ved at reducere androgenproduktionen i testiklerne, men påvirker ikke androgenproduktionen i binyrerne eller i tumoren, hvorfor testosteron stadig kan detekteres i serum. Abirateron acetat omdannes *in vivo* til abirateron, som hæmmer enzymet 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17), som er nødvendig for androgenbiosyntese i både testiklerne, binyrerne og tumoren. Behandling med abirateron acetat i kombination med ADT, som LHRH-analoger eller orkiektomi, vil derfor resultere i, at serumtestosteronniveauet reduceres yderligere [9].

Abirateron acetat er tilgængelig som 500 mg-tabletter til oral brug. Abirateron acetat administreres som en daglig dosis a 1000 mg (2 tabletter) i kombination med prednison eller prednisolon i en dosis på 5 mg dagligt. Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Abirateron acetat plus prednison eller prednisolon er på nuværende tidspunkt allerede godkendt af EMA til behandling af metastaserende kastrationsresistent prostatakræft (mCRPC)-patienter, som er asymptomatiske eller har lette symptomer efter progression på ADT, hvor kemoterapi endnu ikke er klinisk indiceret, samt behandling af mCRPC-patienter, hvis sygdom er progredieret under eller efter docetaxelbaseret kemoterapibehandling [10].

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvad er den kliniske merværdi af abirateron acetat plus prednison eller prednisolon i kombination med androgen deprivationsterapi (ADT) sammenlignet med standardbehandling til mænd med nydiagnosticeret højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakrcæft (mCSPC)?*

Population

Nydiagnosticerede patienter med højrisiko metastaserende kastrationssensitiv prostatakrcæft (mCSPC), som har påbegyndt ADT inden for 3 måneder.

Intervention

Abirateron acetat plus 5 mg prednison eller prednisolon i kombination med ADT, jf. afsnit 2.2.

Komparator

Docetaxel i kombination med ADT.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse Andel patienter i live efter 2 år	En median forskel på 4 måneder En forskel på 10 procentpoint
Uønskede hændelser	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med grad 3-5 AE'er	En forskel på 10 procentpoint

			Andel af patienter med grad 5 AE'er Derudover en kort beskrivelse af disse events	En forskel på 2 procentpoint
			Kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne baseret på de kliniske studier med henblik på at vurdere hændelsernes alvorlighed, håndterbarhed og tyngde.	Narrativ vurdering
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS Andel af patienter der er progressionsfri efter 12 måneder	En median forskel på 5 måneder En forskel på 8 procentpoint
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet	FACT-P: Gennemsnitlig ændring over tid Tid: Efter 3, 6, 12 og 24 måneders behandling	Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline på 10 point [11]

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).
* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Den samlede kliniske merværdi af abirateron acetat forventes baseret på en median opfølgningstid på 30,4 måneder [5].

Kritiske effektmål

Overlevelse (OS)

Overlevelse (overall survival, OS) er guldstandard for at demonstrere klinisk effekt i kræftstudier, herunder prostatakræft. Det er et patientrelevant effektmål, der belyser patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering til død uanset årsag.

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for median overlevelse er 4 måneder. Fagudvalget har baseret den mindste klinisk relevante forskel på den observerede forskel i median

overlevelse i studier af lægemidler, der er godkendt til brug ved mCRPC. Forskellen i median overlevelse i disse studier er observeret til at være i spændet fra 2-4 måneder. Den fastsatte grænse kan sættes i forhold til ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale, som er et redskab til vurdering af størrelsen af kræftlægemidlers kliniske værdi. For lægemidler, som er livsforlængende og ikke kurative, hvor den mediane overlevelse for standardbehandling er over 24 måneder, svarer grad 1 til en triviel klinisk betydende effekt og grad 4 til en væsentlig klinisk betydende effekt [12]. Den valgte mindste klinisk relevante forskel på 4 måneder svarer til en grad 2-kategorisering, hvilket fagudvalget vurderer vil give merværdi for patienten.

Fagudvalget ønsker desuden opgørelse over patienter i live efter 2 år. Taget 5-års-overlevelsen for den aktuelle patientgruppe i betragtning, vurderer fagudvalget at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der er i live efter 2 år, er klinisk relevant. Som for median overlevelse har fagudvalget baseret den mindste klinisk relevante forskel på den observerede forskel i overlevelse i studier af lægemidler, der er godkendt til brug ved mCRPC. I disse studier er forskellen i 2-års-overlevelse 5-10 procentpoint.

Uønskede hændelser (AE)

Uønskede hændelser har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Da det optimale mål for kræftbehandling er forbedret overlevelse med mindst mulig toksicitet vægter fagudvalget dette effektmål som kritisk.

Der ønskes en sammenligning af andelen af patienter, der får grad 3-5 uønskede hændelser (AE). Den mindste klinisk relevante forskel er sat til 10 procentpoint. Herudover ønskes en opgørelse over andelen af patienter, der får grad 5 uønskede hændelser samt en kort beskrivelse af disse. Fagudvalget vurderer, at grad 5 uønskede hændelser er særligt kritisk, idet det omhandler mortalitet. For dette effektmål er den mindste klinisk relevante forskel sat til 2 procentpoint. Da der ikke foreligger kliniske studier, der direkte sammenligner effekten af abirateron acetat og docetaxel, bør ansøger lave en vurdering af, om sammenligning af hændelsesfrekvenser kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign og dataindsamling i disse. Overvejelser omkring dette skal indgå i den endelige ansøgning.

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne for abirateron acetat og docetaxel med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne. Ansøger bedes derfor bidrage med en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for hvert lægemiddel baseret på de i analysen inkluderede kliniske studier og eventuelt produktresumé.

Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse (PFS) defineres som tiden fra randomisering til observeret radiologisk progression eller død uanset årsag. Radiologisk progression er defineret ved forekomst af knoglemetastaser bestemt ved knogleskanning [13] eller forekomst af bløddelsmetastaser bestemt ved CT- eller MR-skanning i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) [14]. Fagudvalget vurderer, at dette er et vigtigt effektmål, da det belyser perioden under sygdomsforløbet, hvor sygdommen er i ro og patienten eventuelt er behandlingsfri, hvilket har stor betydning for patientens livskvalitet.

Der ønskes en opgørelse over forskellen i median PFS. Fagudvalget vurderer, at en median forskel på 5 måneder er klinisk relevant.

Desuden ønskes en sammenligning af andelen af patienter, der er progressionsfri efter 12 måneder. Her er den mindste klinisk relevante forskel sat til 8 procentpoint.

Livskvalitet

Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål, som vurderes at være af vigtig betydning for den samlede vurdering.

Patienter behandlet med abirateron acetat eller docetaxel gennemlever meget forskellige behandlingsforløb, idet abirateron acetat gives kontinuert i tabletform, og docetaxel gives intravenøst hver 3. uge til maksimalt 6 serier over en periode på cirka 15 uger med start mediant 1 måned efter påbegyndelse af androgen deprivationsterapi [6,7]. Derfor ønsker fagudvalget, at data for livskvalitet opgøres efter 3, 6, 12 og 24 måneder. Dette effektmål forventes derfor også at kunne give en indikation af, om der er en væsentlig forskel imellem bivirkningerne fra et behandlingsforløb med tidlig abirateron acetat og tidlig docetaxel.

Til måling af livskvalitet kan FACT-P anvendes. FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate) er et valideret spørgeskema, der bruges i vurdering af den helbredsrelaterede livskvalitet hos mænd med prostatakræft. Spørgeskemaet adresserer fem forskellige domæner, som er fysisk velvære, social-/familievelvære, følelsesmæssigt velvære, funktionelt velvære og yderligere bekymringer [15]. En ændring i score på mindst 6-10 point på en skala fra 0-156 indikerer en klinisk relevant forbedring eller forværring i livskvalitet [16]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel for FACT-P er 10 point baseret på Basch et al. 2013, som benytter en mere konservativ grænse [11].

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European Public Assessment Report (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

<p>Lægemiddel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abirateron acetat <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>Indikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prostatakræft • Androgen deprivationsterapi (ADT) <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR</i></p>		
<p>Komparator</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Studier ekskluderes på baggrund af de PICO-beskrivelser, der er angivet under det kliniske spørgsmål. Studierne skal rapportere mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål. Hvis der findes randomiserede kontrollerede studier, som kan besvare de kliniske spørgsmål, inkluderes data fra disse. Hvis der ikke findes randomiserede kontrollerede studier, kan data fra ukontrollerede kliniske studier inddrages. Data kan også ekstraheres fra EMAs EPAR, selvom denne ikke identificeres i litteratursøgningen.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks.

abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningskemaet og i rapporten vedrørende klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare det pågældende kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (OS, grad 3-5 AE'er, grad 5 AE'er, PFS) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode eller tilsvarende), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Såfremt dette er relevant, ønskes der en vurdering af, om studierne er homogene nok til at sammenligne. Derudover skal det angives, hvilke studier der benyttes til at besvare relevante PICO-spørgsmål. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator. Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker fra ansøger en kort gennemgang, som beskriver forskelle i administrationsprocedurer mellem intervention og komparator, samt hvilken betydning disse forskelle har for patienten. Fagudvalget ønsker desuden en opgørelse over, hvor mange patienter der har højvolumen sygdom inden for højrisikogruppen i LATITUDE-studiet.

7 Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark - Cancerregisteret. 2016;51.
2. Sundhedsdatastyrelsen. Kræftoverlevelse i Danmark 2001-2015. 2017.
3. Sturge J, Caley MP, Waxman J. Bone metastasis in prostate cancer: Emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(6):357–68.
4. RADS - Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Tidlig kemoterapi til patienter som påbegynder kastrationsbehandling for metastaserende prostatacancer. Tillæg til Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastaserende kastrationsresistent prostatacancer, mCRPC. 2016.
5. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;NEJMoa1704174.
6. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737–46.
7. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163–77.
8. Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Buttigliero C, Fiori C, Porpiglia F, et al. Addition of docetaxel to androgen deprivation therapy for patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;69(4):563–73.
9. Attard G, Reid AHM, Yap TA, Raynaud F, Dowsett M, Settatree S, et al. Phase I clinical trial of a

selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol.* 2008;26(28):4563–71.

10. EMA - European Medicines Agency. Bilag 1 produktresumé - ZYTIGA. 2017;1–39.
11. 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.
12. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol.* 2015;26(8):1547–73.
13. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1148–59.
14. 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.
15. 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).
16. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. Estimating clinically meaningful changes for the functional assessment of cancer therapy - Prostate: Results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Value Heal.* 2009;12(1):124–9.

8 Bilag Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Inge Mejlholm Overlæge	LVS
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Kan ikke udpege	Region Nordjylland
Simon Buus <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Michael Borre <i>Lærestolsprofessor, overlæge, dr.med., ph.d.</i>	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Ulla Geertsen <i>Ledende overlæge</i>	Region Syddanmark
Hans-Erik Wittendorff <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Niels Henrik Holländer <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Rasmus Bisbjerg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Annette Nørkær Pedersen <i>Afdelingsleder, farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Hallas <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Stefan Tiessen <i>Overlæge</i>	Dansk Urologisk Selskab
Ahmed H. Zedan <i>Ph.d.-studerende</i>	Inviteret af formanden
2 patientrepræsentanter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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

Sekretariatets arbejdsgruppe:

Ditte Marie Brix (projekt- og metodeansvarlig)

Anette Pultera Nielsen (koordinator)

Gedske Thomsen, Annemette Anker Nielsen og Jan Odgaard Jensen