

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2022_032: Abirateron (Zytiga) - Indikasjon V -
Kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ
behandling av pasienter med høyrisiko prostatakraft

Oppsummering av innsendt dokumentasjon

07.11.2022

Statens legemiddelverk

Oppsummering

Handelsnavn	Zytiga
Virkestoff	Abirateron
ATC-nr.	L02BX03
Legemiddelfirma	Janssen-Cilag
Aktuell indikasjon	Off-label bruk: Som tillegg til hormonbehandling/ADT (androgen deprivasjonsterapi) og strålebehandling, til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko ikke-metastatisk prostatakraft.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	<p><i>ID2013_036: Abirateron (Zytiga) - Første- og andrelinjebehandling av prostatakraft. Metodevurdert og beslutning foreligger:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Innføres til førstelinjebehandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller lette symptomer og hvor kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert (beslutning 15.06.2015). - Xtandi og Zytiga vurderes som medisinsk likeverdige medikamenter ved 2. linjebehandling av metastaserende kastrasjonsresistent prostatakraft (beslutning 17.11.2014). <p><i>ID2017_054: Abirateron (Zytiga) - Indikasjon III - Behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonsensitiv prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi. Metodevurdert og beslutning foreligger (28.01.2019):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Innføres ikke til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi.
MT legemiddel	Dato for første markedsføringstillatelse: 05.09.2011
MT aktuell indikasjon	Ikke relevant - det er ikke søkt om MT for den aktuelle indikasjonen.
Dosering og administrasjonsmåte	<p>Zytiga foreligger som filmdrasjerte tabletter som administreres peroralt.</p> <p>Den anbefalte dosen (ved godkjente indikasjoner) er 1 000 mg (to 500 mg tabletter) som en daglig enkeltdose som ikke skal tas sammen med mat. Inntak av tablettene sammen med mat øker systemisk abirateron-eksponering.</p> <p>Ved metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) brukes abirateron sammen med prednisolon/prednison 5 mg daglig.</p>

	<p>Ved metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) brukes abirateron sammen med prednisolon/prednison 10 mg daglig.</p> <p>Medisinsk kastrasjon med luteiniserende hormonfrisettende hormon (LHRH)-analog bør fortsettes under behandlingen hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.</p>
Klinisk effekt	<p>Det foreligger resultater fra en metaanalyse basert på to randomiserte kliniske studier. Studiene er basert på STAMPEDE-protokollen, der pasienter med høyrisiko ikke-metastatisk prostatakraft ble randomisert til behandling med ADT i kombinasjon med abirateron og prednisolon versus ADT alene (med ev. tillegg av lokal strålebehandling, hvis indisert, i begge behandlingsgrupper) (n=914) («<i>abirateron-studien</i>»), <u>eller</u> til behandling med ADT i kombinasjon med abirateron, prednisolon og enzalutamid versus ADT alene (med ev. tillegg av lokal strålebehandling, hvis indisert, i begge behandlingsgrupper) (n=1060) («<i>abirateron-enzalutamid-studien</i>»).</p> <p>Primærendepunktet i metaanalysen var metastasefri overlevelse (MFS). Sekundære endepunkter var bl.a. totaloverlevelse (OS), prostatakraftspesifikk overlevelse og progresjonsfri overlevelse (PFS).</p> <p>Median oppfølgingstid var 72 måneder for pasientgruppene samlet. Det rapporteres at 82 % av pasientene som mottok abirateron i tillegg til standardbehandling var metastasefri, mot 69 % av dem som ikke fikk abirateron (6-års MFS) (median MFS ikke nådd i noen av behandlingsarmene; HR: 0,53; 95 % KI: 0,44–0,64; p<0,0001). Videre var 86 % av pasientene som mottok abirateron i tillegg til standardbehandling fremdeles i live etter 6 år, mot 77 % av dem som ikke fikk tilleggsbehandling med abirateron (median OS ikke nådd i noen av behandlingsarmene; HR: 0,60; 95 % KI: 0,48–0,73; p<0,0001).</p> <p>Også endepunktene prostatakraftspesifikk overlevelse og PFS var signifikant forlenget hos pasientene som mottok abirateron i tillegg til standardbehandling sammenliknet med pasientene som ikke fikk tilleggsbehandling med abirateron.</p>
Bivirkninger	<p>Bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 eller høyere, rapportert for de første 24 månedene i studiene nevnt over, forekom hos 169 av 451 pasienter (37 %) i intervensjonsarmen versus 130 av 455 pasienter (29 %) i komparatorarmen i abirateron-studien, og hos 298 av 513 pasienter (58 %) i intervensjonsarmen versus 172 av 533 pasienter (32 %) i komparatorarmen i abirateron-enzalutamid-studien.</p> <p>De vanligst rapporterte bivirkningene som forekom hyppigere i intervensjonsarmene samlet sammenliknet med komparatorarmene samlet var hypertensjon og økning av aminotransaminase (ALT). Informasjon i den gjeldende preparatomtalen til abirateron (Zytiga) forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til abirateron.</p>

Dagens behandling	<p>Androgen deprivasjonsterapi (ADT) og strålebehandling er standardbehandling for denne pasientgruppen i dag.</p> <p>Sykehusinnkjøp HF har avtaler på antihormonell behandling i legemiddelanbudet for onkologiske og kolonistimulerende legemidler. Abirateron inngår i anbudet som omhandler metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC).</p> <p>Bruksområdet for denne metodevurderingen er imidlertid utenfor godkjent indikasjon (off-label bruk).</p>
Kostnader	<p>En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av abirateron til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.</p>

Ordliste

ADT	Androgen deprivasjonsterapi
AE	Uønskede medisinske hendelser
EMA	European Medicines Agency
HSPC	Hormonsensitiv prostatakraft
LHRH	Luteiniserende hormonfrisettende hormon
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
mCRPC	Metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft
MFS	Metastasefri overlevelse
mHSPC	Metastatisk, hormonfølsom prostatakraft
MT	Markedsføringstillatelse
nmHSPC	Ikke-metastatisk hormonfølsom prostatakraft
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PSA	Prostataspesifikt antigen

1 Hva saken handler om i korte trekk

ID2022_032: Abirateron (Zytiga) - indikasjon V - Kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostata kreft

I Bestillerforum 25.04.2022 ble det gitt følgende oppdrag til Legemiddelverket i denne saken: En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for abirateron (Zytiga) i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Legemiddelverket har i denne saken gjort en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* (ikke vurdering) av effekt og sikkerhet ved bruk av abirateron i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum ([1](#)).

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av abirateron til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil framkomme i et separat notat fra LIS.

2 Bakgrunn for saken

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

Denne bestillingen gjelder bruk av abirateron utenfor godkjent indikasjon (off-label bruk). Innehaver av markedsføringstillatelsen (MT) til Zytiga (Janssen-Cilag) har ikke søkt det europeiske legemiddelbyrået (EMA) om indikasjonsutvidelse for Zytiga for det aktuelle bruksområdet (i.e. til bruk i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakreft), og det er ikke kjent om dette er noe som planlegges. Patentsiden for Zytiga har imidlertid gått ut, og minst tre generiske abirateron-preparater fikk innvilget MT i 2021¹. Det første generiske abirateron-preparatet ble markedsført i Norge 15.09.2022. Det kan derfor virke mindre aktuelt at det vil søkes om noen indikasjonsutvidelse for det aktuelle bruksområdet.

Janssen-Cilag har så langt ikke levert inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering (løp D) for ID2022_032. Bestillingen av denne metodevurderingen er basert på et forslag fra en kliniker ved Oslo universitetssykehus (OUS). Forslaget legger til grunn resultater fra en konkret studie ([2](#)) som en del av begrunnelsen for å ønske den aktuelle metodevurderingen.

¹ https://www.ema.europa.eu/en/medicines?search_api_views_fulltext=abiraterone

På bakgrunn av Bestillerforums beslutning i sak 126-22, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredningen i sak ID2022_032 forenkles ytterligere.

Behandlingsprinsippet er kjent fra før, og Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for det aktuelle legemidlet til andre (beslektede) indikasjoner, og disse er innført av Beslutningsforum.

Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om abirateron for det aktuelle bruksområdet (til bruk i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko ikke-metastatisk prostatakraft).

3 Informasjon om godkjente indikasjoner og klinisk bruk

3.1 Behandling med abirateron (Zytiga)

- *Indikasjoner*

Zytiga er indisert sammen med prednison eller prednisolon til:

- behandling av nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft (mHSPC) hos voksne menn, i kombinasjon med androgensuppressiv behandling (ADT);
- behandling av metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) hos voksne menn med ingen eller lette symptomer etter manglende effekt av androgensuppressiv behandling, hvor kjemoterapi fortsatt ikke er klinisk indisert;
- behandling av mCRPC hos voksne menn med sykdomsprogresjon under eller etter et docetaxel-basert kjemoterapiregime.

- *Virkningsmekanisme*

Abirateronacetat omdannes in vivo til abirateron, en hemmer av androgenbiosyntesen. Spesifikt hemmer abirateron enzymet CYP17 selektivt. Dette enzymet uttrykkes i og er nødvendig for androgenbiosyntese i testikler, binyrer og prostatatumorvev. CYP17 katalyserer omdannelsen av pregnenolon og progesteron til testosteronforstadier, henholdsvis DHEA og androstendion. CYP17-hemming medfører også økt mineralkortikoidproduksjon i binyrene.

Androgenfølsomme prostatakarsinomer responderer på behandling som reduserer androgen-nivået. Androgensuppressiv terapi (ADT), som behandling med luteiniserende hormonfrisettende hormon (LHRH)-analoger eller orkiektomi, reduserer androgenproduksjonen i testiklene, men påvirker ikke androgenproduksjonen i binyrene eller i tumorer. Behandling med abirateron reduserer serumtestosteron til nivåer under deteksjonsgrensen (for kommersielle tester) når det gis sammen med ADT.

- *Dosering*

Zytiga foreligger som filmdrasjerte tabletter som administreres peroralt.

Den anbefalte dosen er 1 000 mg (to 500 mg tabletter) som en daglig enkeltdose som ikke skal tas sammen med mat. Inntak av tablettene sammen med mat øker systemisk abirateron-eksponering.

Ved metastatisk hormonsensitiv prostatakraft (mHSPC) brukes Zytiga sammen med prednison eller prednisolon 5 mg daglig.

Ved metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC) brukes Zytiga sammen med prednison eller prednisolon 10 mg daglig.

Medisinsk kastrasjon med LHRH-analog bør fortsettes under behandlingen hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

- **Bivirkninger**

I en analyse av bivirkninger basert på samlede Zytiga fase-3 studier, var bivirkninger sett hos $\geq 10\%$ av pasientene perifert ødem, hypokalemi, hypertensjon, urinveisinfeksjon, økt alaninaminotransferase og/eller økt aspartataminotransferase. Andre viktige bivirkninger er hjertesykdommer, levertoksisitet, frakturer og allergisk alveolitt.

Abirateron kan gi hypertensjon, hypokalemi og væskeretensjon som en farmakodynamisk følge av virkningsmekanismen. I fase 3-studier ble forventede mineralkortikoidbivirkninger sett hyppigere hos pasienter behandlet med abirateronacetat enn hos pasienter behandlet med placebo: hypokalemi 18 % mot 8 %, hypertensjon 22 % mot 16 % og væskeretensjon (perifert ødem) 23 % mot 17 %. Hos pasienter behandlet med abirateronacetat mot pasienter behandlet med placebo: grad 3 og 4 hypokalemi ble sett hos henholdsvis 6 % mot 1 %, grad 3 og 4 hypertensjon ble sett hos henholdsvis 7 % mot 5 % og væskeretensjon (perifert ødem) grad 3 og 4 ble sett hos henholdsvis 1 % mot 1 % av pasientene. Mineralkortikoidreaksjoner kan vanligvis behandles med godt resultat. Samtidig bruk av et kortikosteroid reduserer forekomsten og alvorlighetsgraden av disse bivirkningene.

For utfyllende informasjon om abirateron henvises det til preparatomtalen til Zytiga [\(3\)](#).

3.2 Foreslått/nytt bruksområde innen prostatakreft

Den foreslåtte bruken av abirateron (i inntil 2 år) vil være som tillegg til hormonbehandling/androgen deprivasjonsterapi (ADT) i 2-3 år og strålebehandling for pasienter med høyrisiko ikke-metastatisk prostatakreft. Forslagsstiller vurderer at behandlingen er aktuell for pasienter med høyrisiko prostatakreft, der høyrisiko defineres som 2 av 3 risikofaktorer (tumorstadium T3, Gleason-skår ≥ 8 og PSA >40 ng/ml, eller N (node) 1-situasjon). ADT og strålebehandling er standardbehandling for denne pasientgruppen i dag.

3.2.1 Pasientgrunnlag

Forslagsstiller oppgir at rundt 300 pasienter i året i Norge er aktuelle for behandling i høyrisikogruppen med minst 2 risikofaktorer. I tillegg antas det at opptil 200 pasienter kan være aktuelle i N1-situasjonen.

4 Klinisk dokumentasjon

Abirateron (Zytiga) fikk første markedsføringstillatelse (MT) i Norge og EU 05.09.2011 knyttet til behandling av prostatakreft. Etter dette har det tilkommet flere indikasjonsutvidelser, også disse er knyttet til behandling av prostatakreft. For utfyllende opplysninger om MT-godkjente bruksområder, vises det til kapittel 3.1.

Dokumentasjon for effekt og sikkerhet er basert på den kliniske studien STAMPEDE. STAMPEDE-studien består i realiteten av en rekke delstudier, som undersøker og sammenlikner ulike typer behandlingsregimer (inkludert ulike kombinasjonsbehandlinger) mot dagens standardbehandling, hos menn med prostatakreft som skal starte opp behandling med ADT (hormon-naive pasienter). STAMPEDE-hovedstudien startet opp i 2005 og pågår fortsatt, med estimert tidspunkt for studieavslutning angitt til desember 2030 (ifølge nettstedet [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)). Noen av delstudiene er avsluttet og resultater er publisert, slik som er tilfelle for den gjeldende delstudien for denne metodevurderingen, mens andre/nye delstudier har tilkommet etter hvert og noen pågår fortsatt. Pasientdata fra alle behandlingsgruppene som inngår i de ulike delstudiene vil til sist bli analysert samlet og sammenliknet i en endelig analyse for å undersøke totaloverlevelse (OS), som er STAMPEDE-hovedstudiens primære effektmål. Det estimeres at om lag 12 200 pasienter totalt kommer til å delta i STAMPEDE-hovedstudien.

Den aktuelle delstudien for denne metodevurderingen er «*abirateron-studien*» (også omtalt som behandlingsarm G i STAMPEDE-hovedstudien²), og er oppsummert i Tabell 1. For utfyllende informasjon se kapittel 4.2 og 4.3.

4.1 Oversikt over relevant, klinisk studie

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen: STAMPEDE (delstudie).

² Opplysninger i henhold til [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT00268476)

Tabell 1: Oversikt over STAMPEDE-delstudie («abirateron-studien») (2)

Studie	STAMPEDE; MRC PR08; NCT00268476* ; EudraCTnr. 2004-000193-31
Design	Multisenter (Storbritannia og Sveits), åpen, randomisert (1:1), aktiv kontrollert, fase III-studie
Populasjon	Mannlige pasienter med høyrisiko, ikke-metastatisk hormonfølsom prostatakraft (nmHSPC) (ingen tegn til fjernmetastaser) WHO/ECOG funksjonsstatus 0-2 Ingen aldersrestriksjoner
Intervensjon	Abirateronacetat (1 000 mg daglig) + prednisolon/prednison (5 mg daglig) + ADT* (*kirurgi eller behandling med LHRH-agonist eller -antagonist), med ev. tillegg av lokal strålebehandling (hvis indisert) (n=459) Behandlingsvarighet (for kombinasjonsbehandlingen): 2 år
Komparator	ADT* alene (*kirurgi eller behandling med LHRH-agonist eller -antagonist), med ev. tillegg av lokal strålebehandling (hvis indisert) (n=455) Behandlingsvarighet (ADT alene): 3 år
Primært endepunkt	Metastasefri overlevelse
Sekundære endepunkter	Flere sekundære effektendepunkter, herunder bl.a.: - Totaloverlevelse (OS) - Prostatakraft-spesifikk overlevelse - Progresjonsfri overlevelse (PFS) - Toksisitet/bivirkninger

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov; ADT: androgen deprivasjonsterapi; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LHRH: luteiniserende hormonfrisettende hormon; PSA: prostataspesifikt antigen;

4.2 Klinisk effekt

Resultatene som er oppsummert her er basert på sammenslåtte data fra to delstudier i STAMPEDE-hovedstudien (metaanalyse). De to delstudiene er (I) *abirateron-studien*, hvor kombinasjonsbehandling med abirateron (1 000 mg daglig) og prednisolon (ev. prednison) (5 mg daglig) i tillegg til standardbehandling med ADT og ev. lokal strålebehandling (hvis indisert) (intervensjonsarmen) blir sammenliknet med standardbehandling alene (ADT + lokal strålebehandling) (komparatorarmen), og (II) *abirateron-enzalutamid-studien*, hvor kombinasjonsbehandling med abirateron (1 000 mg daglig), prednisolon (ev. prednison) (5 mg daglig) og enzalutamid (160 mg daglig) i tillegg til standardbehandling med ADT og ev. lokal strålebehandling (hvis indisert) (intervensjonsarmen) blir sammenliknet med standardbehandling alene (ADT + lokal strålebehandling) (komparatorarmen).

ADT kunne være kirurgi eller behandling med luteiniserende hormonfrisettende hormon (LHRH)-agonist eller -antagonist.

De to delstudiene hadde felles inklusjons- og eksklusjonskriterier, og pasientene hadde høyrisiko, ikke-metastatisk hormonfølsom prostatakraft. Høyrisiko pasienter ble definert som enten N (node) positive eller, hvis N negative, hadde minst to av følgende tre kriterier til stede: tumorstadium T3 eller T4, Gleason-skår 8-10 og/eller PSA-konsentrasjon ≥ 40 ng/ml, eller hadde sykdomstilbakefall med høyrisikotrekk (≤ 12 måneders ADT-behandling totalt med et intervall på ≥ 12 måneder uten behandling og PSA-konsentrasjon ≥ 4 ng/ml med PSA-doblingstid på < 6 måneder eller PSA-konsentrasjon ≥ 20 ng/ml).

I begge delstudiene ble pasientene randomisert 1:1 til en av de to behandlingsarmene, der den eneste forskjellen var at pasientene i den ene delstudien fikk tillegg av enzalutamid som del av behandlingsregimet (kombinasjonsbehandling), avhengig av randomisering. Det var ingen overlappende pasienter i kontrollgruppene mellom de to delstudiene (separat kontrollgruppe for hver av delstudiene).

Resultatene er hentet fra publikasjonen til Attard et al. (2).

Det primære effektendepunktet for denne metaanalysen var metastasefri overlevelse (MFS), definert som tiden fra randomisering til død (uansett årsak) eller til fjernmetastaser (påvist ved bruk av bilde-diagnostikk). Videre var det en rekke sekundære effektendepunkter, herunder bl.a. totaloverlevelse (OS), prostatakraft-spesifikk overlevelse (definert som tiden fra randomisering til død pga. prostatakraft) og progresjonsfri overlevelse (PFS). Også toksisitet (bivirkninger) ble kartlagt i delstudiene og evaluert/oppsummert i metaanalysen.

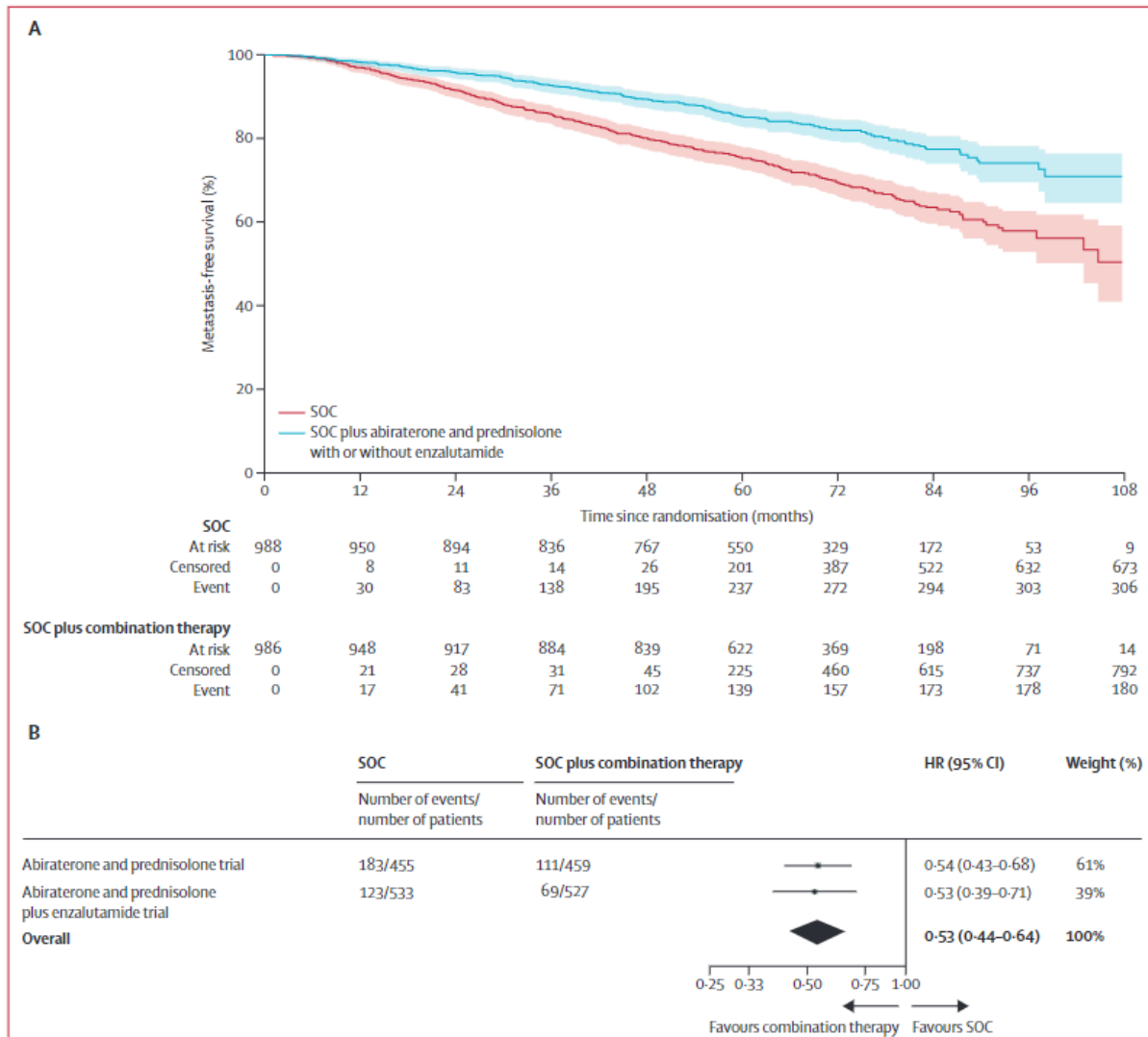
Totalt ble 1 974 ikke-metastatiske prostatakraftpasienter randomisert i de to delstudiene; 459 pasienter til intervensjonsarmen og 455 pasienter til komparatorarmen i abirateron-studien (n=914), og 527 pasienter til intervensjonsarmen og 533 pasienter til komparatorarmen i abirateron-enzalutamid-studien (n=1 060). Den primære analysen var basert på data tilgjengelig ved datakutt 03.08.2021. Pasientenes baseline karakteristika var godt balansert mellom de randomiserte gruppene samlet. Median alder var 68 år (IQR: 63-73), median PSA var 34 ng/ml (IQR: 15-74), 39 % av pasientene (774/1974) var N (node)-positive og 79 % av pasientene (1563/1968) hadde en Gleason-skår på 8-10. Ved analysetidpunktet var median oppfølgingstid 72 måneder for pasientgruppene samlet (IQR: 63-73), med 85 måneder (IQR: 83-96) i abirateron-studien. Av de 459 pasientene som ble randomisert til intervensjonsarmen i abirateron-studien var det 451 pasienter som startet opp med behandlingen, og median tid til seponering av abirateron i denne delstudien var 23,7 måneder (IQR: 17,6-24,1).

Ved tidspunkt for metaanalysen (datakutt 03.08.2021) var det 180 hendelser i kategorien metastasefri overlevelse (MFS) i intervensjonsgruppene samlet, hvorav 93 tilfeller (52 %) var dødsfall og 87 tilfeller (48 %) var rapporter om fjernmetastaser. Tilsvarende var det 306 hendelser i kategorien MFS i komparatorgruppene samlet, hvorav 117 tilfeller (38 %) var dødsfall og 189 tilfeller (62 %) var rapporter om fjernmetastaser. MFS var signifikant lengre i intervensjonsgruppene samlet (median ble ikke nådd, IQR: ikke estimerbar) sammenliknet med komparatorgruppene samlet (median ikke nådd, IQR: 97-ikke estimerbar; HR: 0,53; 95 % KI: 0,44-0,64; $p < 0,0001$), med 6-års MFS på 82 % i intervensjonsgruppene samlet versus 69 % i komparatorgruppene samlet. For abirateron-studien alene var det tilsvarende 294 hendelser i kategorien MFS, og en subgruppeanalyse med data kun fra denne delstudien viste en tilsvarende effektstørrelse (HR: 0,54; 95 % KI: 0,43-0,68; $p < 0,0001$). Se Figur 1 for utfyllende informasjon.

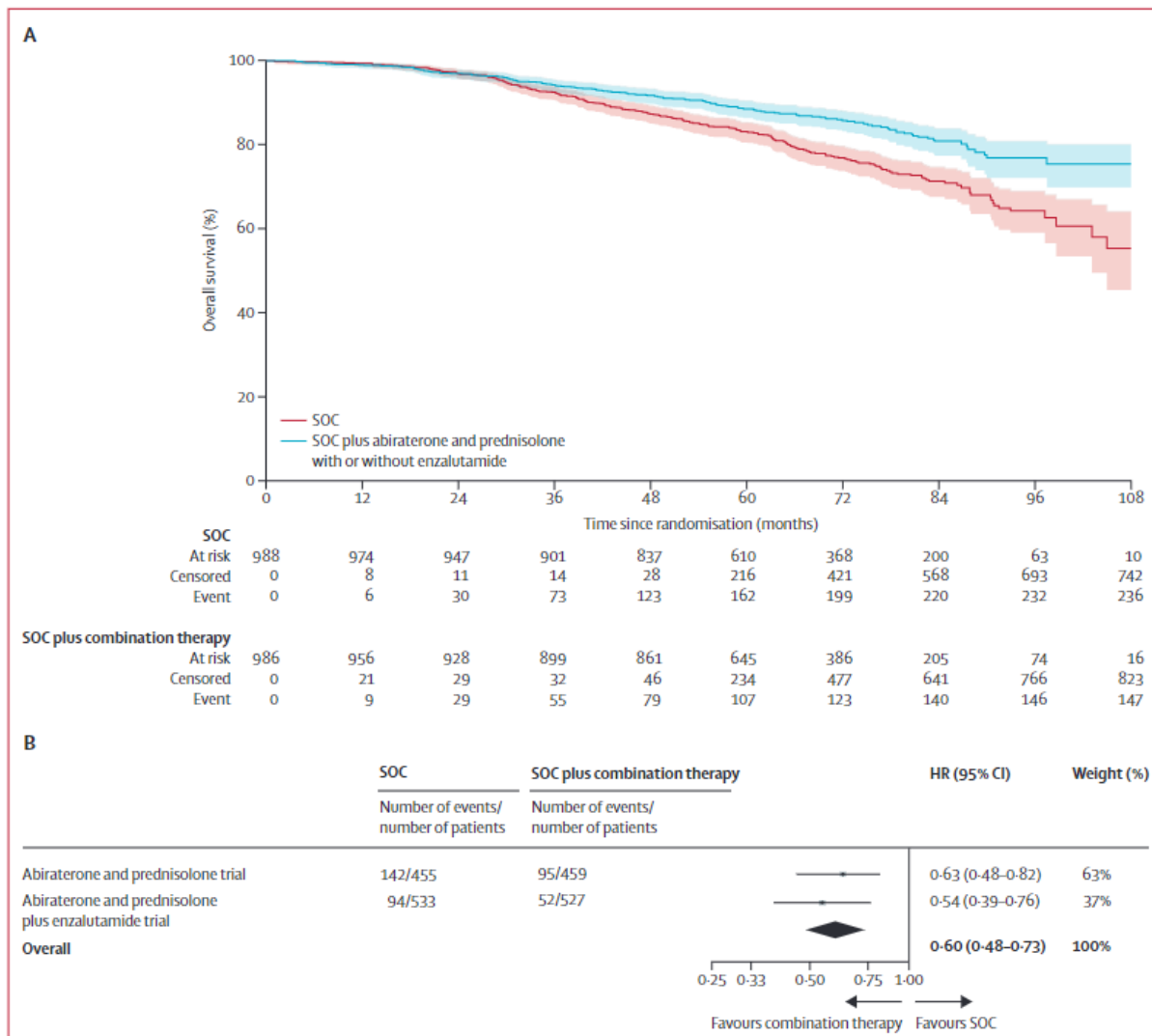
Det var totalt 147 dødsfall i intervensjonsgruppene samlet versus 236 dødsfall i komparatorgruppene samlet ved tidspunkt for metaanalysen. Totaloverlevelse (OS) var signifikant lengre i intervensjonsgruppene samlet (median ikke nådd, IQR: ikke estimerbar) sammenliknet med komparatorgruppene samlet (median ikke nådd, IQR: 103-ikke estimerbar; HR: 0,60; 95 % KI: 0,48-0,73; $p < 0,0001$), med 6-års OS på 86 % i intervensjonsgruppene samlet versus 77 % i komparatorgruppene samlet. For abirateron-studien alene var det tilsvarende 237 dødsfall, og en subgruppeanalyse med data kun fra denne delstudien viste en tilsvarende effektstørrelse (HR: 0,63; 95 % KI: 0,48-0,82; $p = 0,0005$). Se Figur 2 for utfyllende informasjon.

Videre kunne 73 av 147 dødsfall (50 %) i intervensjonsgruppene samlet og 142 av 236 dødsfall (60 %) i komparatorgruppene samlet tilskrives prostatakraft. Prostatakraft-spesifikk overlevelse var signifikant lengre i intervensjonsgruppene samlet (median ikke nådd, IQR: ikke estimerbar) sammenliknet med komparatorgruppene samlet (median ikke nådd, IQR: ikke estimerbar; HR: 0,49; 95 % KI: 0,37-0,65; $p < 0,0001$), med 6-års prostatakraft-spesifikk overlevelse på 93 % i intervensjonsgruppene samlet versus 85 % i komparatorgruppene samlet. Se Figur 3 for utfyllende informasjon.

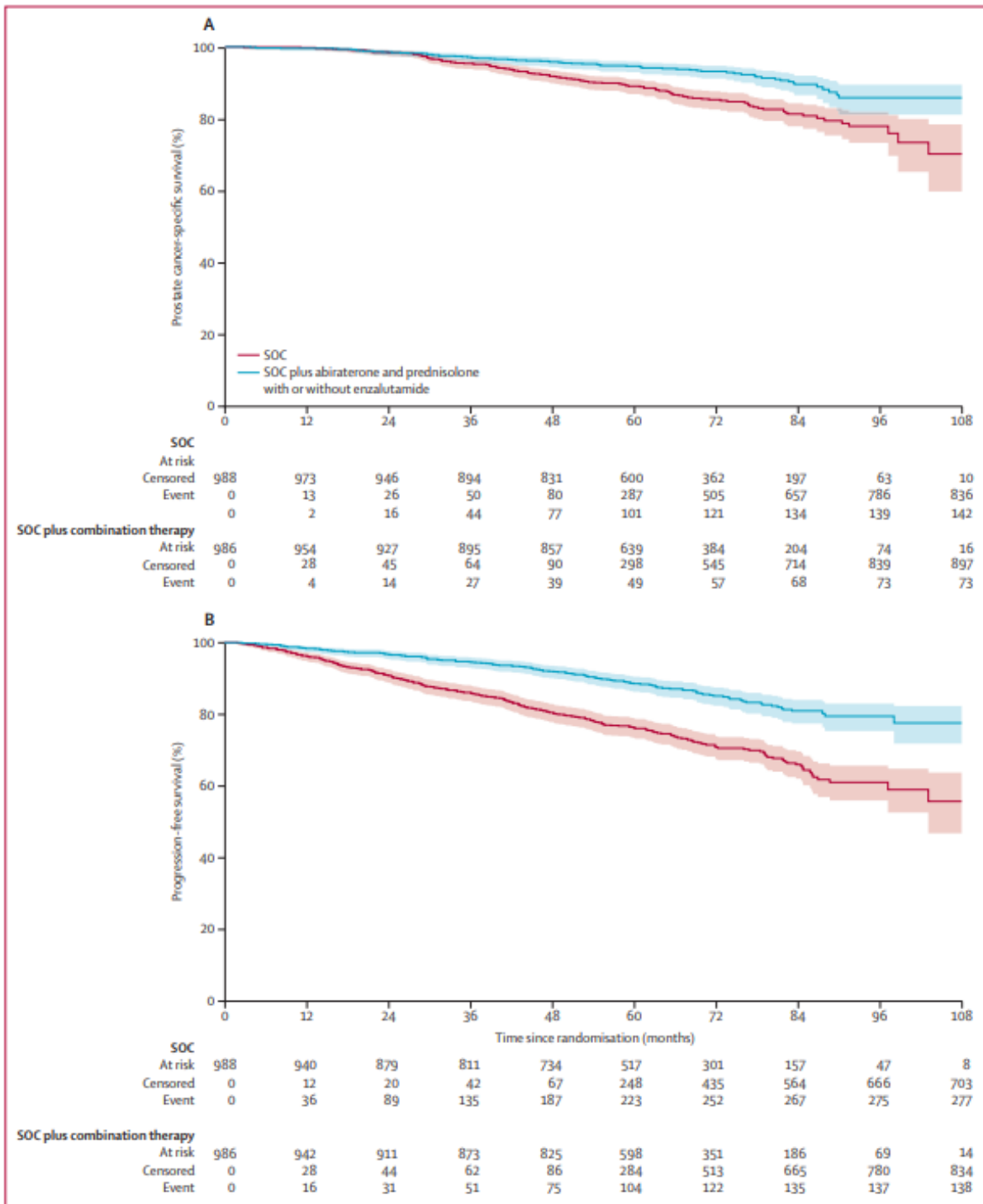
Det var 138 tilfeller med radiologisk eller klinisk påvist sykdomsprogresjon eller død av prostatakraft i intervensjonsgruppene samlet versus 277 tilfeller i komparatorgruppene samlet. Progresjonsfri overlevelse (PFS) var signifikant lengre i intervensjonsgruppene samlet (median ikke nådd, IQR: ikke estimerbar) sammenliknet med komparatorgruppene samlet (median ikke nådd, IQR: 103-ikke estimerbar; HR: 0,44; 95 % KI: 0,36-0,54; $p < 0,0001$). Se Figur 3 for utfyllende informasjon.



Figur 1: (A) Kaplan-Meier estimator for metastasefri overlevelse (metaanalyse av to delstudier) og (B) Forest plot for metastasefri overlevelse for hver av delstudiene (2). SOC: Standardbehandling («standard of care»)



Figur 2: (A) Kaplan-Meier estimator for totaloverlevelse (OS) (metaanalyse av to delstudier) og (B) Forest plot for totaloverlevelse (OS) for hver av delstudiene (2). SOC: Standardbehandling («standard of care»)



Figur 3: Kaplan-Meier estimater for prostatakreft-spesifikk overlevelse (panel A) og progresjonsfri overlevelse (PFS) (panel B) (metaanalyse av to delstudier) (2). SOC: Standardbehandling («standard of care»)

4.3 Bivirkninger

Toksisitetsdata (bivirkninger) er kun rapportert for de første 24 månedene (2 år) i studien. Ved analysetidspunktet var det i abirateron-studien 169 av 451 pasienter (37 %) i intervensjonsarmen versus 130 av 455 pasienter (29 %) i komparatorarmen som hadde bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 eller høyere. Samlet (metaanalyse) ble det rapportert om 7 hendelser av alvorlighetsgrad 5; ingen av hendelsene var i komparatorarmene, mens tre av hendelsene (1 %) var i intervensjonsarmen i abirateron-studien (rektalt adenokarsinom, lungeblødning og luftveissykdom).

De vanligst rapporterte bivirkningene som forekom hyppigere i intervensjonsarmene samlet sammenliknet med komparatorarmene samlet var hypertensjon og økning av aminotransaminase (ALT).

Tabell 2 viser en oversikt over bivirkninger (AE) som ble observert i hver av behandlingsarmene som inngår i metaanalysen.

Tabell 2: Uønskede medisinske hendelser (bivirkninger) samlet (metaanalyse av to delstudier) (2)

	Control group in the abiraterone trial (n=455)			Control group in the abiraterone and enzalutamide trial (n=533)			Combination therapy in the abiraterone trial (n=451)			Combination therapy in the abiraterone and enzalutamide trial (n=513)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Erectile dysfunction	211 (46%)	48 (11%)	0	237 (44%)	55 (10%)	0	209 (46%)	41 (9%)	0	243 (47%)	71 (14%)	0
Hypertension	65 (14%)	6 (1%)	0	74 (14%)	8 (2%)	0	108 (24%)	23 (5%)	0	189 (37%)	73 (14%)	0
ALT increased	51 (11%)	0	0	72 (14%)	4 (1%)	0	82 (18%)	23 (5%)	2 (<1%)	145 (28%)	59 (12%)	5 (1%)
Fatigue	279 (61%)	4 (1%)	NM	371 (70%)	12 (2%)	NM	299 (66%)	10 (2%)	NM	411 (80%)	49 (10%)	NM
AST increased	14 (3%)	1 (<1%)	0	17 (3%)	0	0	33 (7%)	2 (<1%)	0	61 (12%)	17 (3%)	2 (<1%)
Insomnia	126 (28%)	1 (<1%)	NM	162 (30%)	1 (<1%)	NM	133 (29%)	8 (2%)	NM	200 (39%)	7 (1%)	NM
Hypokalemia	4 (1%)	1 (<1%)	0	9 (2%)	1 (<1%)	0	50 (11%)	4 (1%)	1 (<1%)	56 (11%)	6 (1%)	0
Anaemia	142 (31%)	3 (1%)	2 (<1%)	211 (40%)	2 (<1%)	0	185 (41%)	1 (<1%)	1 (<1%)	225 (44%)	2 (<1%)	0
Dizziness	53 (12%)	0	NM	70 (13%)	1 (<1%)	NM	72 (16%)	1 (<1%)	NM	126 (25%)	4 (1%)	NM
Constipation	104 (23%)	3 (1%)	0	149 (28%)	0	0	128 (28%)	1 (<1%)	0	181 (35%)	1 (<1%)	0
Cough	72 (16%)	0	0	107 (20%)	0	0	103 (23%)	5 (1%)	0	103 (20%)	0	0
Nausea	43 (9%)	1 (<1%)	NM	67 (13%)	0	NM	60 (13%)	0	NM	130 (25%)	3 (1%)	NM
Cognitive disturbance	21 (5%)	0	0	29 (5%)	0	0	26 (6%)	2 (<1%)	0	85 (17%)	2 (<1%)	0
Dyspepsia	47 (10%)	0	0	71 (13%)	0	0	64 (14%)	1 (<1%)	0	103 (20%)	2 (<1%)	0
Anorexia	24 (5%)	0	0	41 (8%)	1 (<1%)	0	29 (6%)	0	0	94 (18%)	1 (<1%)	0
Headache	57 (13%)	0	0	75 (14%)	0	0	74 (16%)	0	0	138 (27%)	2 (<1%)	0
Anxiety	NM	NM	NM	52 (10%)	0	0	NM	NM	NM	88 (17%)	1 (<1%)	0
Depression	NM	NM	NM	48 (9%)	0	0	NM	NM	NM	86 (17%)	1 (<1%)	0

Data are n (%). Anxiety and depression included as options in toxicity forms in the abiraterone and enzalutamide trial, but not abiraterone trial. Grade 5 events reported in the text only. ALT=alanine transaminase. AST=aspartate transaminase. NM=not measured.

Informasjon i den gjeldende preparatomtalen til abirateron (Zytiga) forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til abirateron. Dette er også kort oppsummert i kapittel 3.1 (3).

Oppsummering av hovedkonklusjon til forfatterne av publikasjonen (2)

Legemiddelverket har kun oppsummert effekt og sikkerhetsdata. Det foreligger ikke dokumentasjon for dette bruksområdet i godkjent preparatomtale for abirateron eller noen vurderingsrapport fra EMA, siden det ikke er søkt om MT for dette bruksområdet.

Forfatterne av publikasjonen konkluderer med følgende:

“The conclusions of this study should be restricted to patients who meet the protocol’s definition for disease at high risk of relapse. A few questions remain that could be addressed by ongoing or future studies. Our trials recruited patients across a wide range of presentations of aggressive prostate cancer, selected based on the plan for at least 3 years of ADT. The protocol did not place a preference or limit on accrual by any of the eligibility criteria. Non-metastatic patients relapsing after previous local therapy are under-represented and more studies are required for certainty on the benefit in this group. 2 years of treatment in our study is a pragmatic duration based on the requirement of ADT with radiotherapy for at least 2 years. Shorter durations of treatment could be as effective and longer might be even more effective, hence treatment duration could be considered for further testing. We have not included data for adding an androgen receptor antagonist alone to ADT and radiotherapy nor for combination therapy in men undergoing prostatectomy. Future studies confirming efficacy in these situations will give treatment options for non-metastatic prostate cancer additional to abiraterone and radiotherapy.

In summary, men with high-risk non-metastatic prostate cancer who receive ADT with combination therapy have significantly better metastases-free survival and overall survival than those who receive ADT alone. 2 years of abiraterone and prednisolone added to ADT and, if indicated, radiotherapy should be considered a new standard treatment for non-metastatic prostate cancer with high-risk features”.

5 Anbefaling til Bestillerforum

Legemiddelverket anser at en grundigere utredning av metoden ikke vil opplyse saken ytterligere, gitt den tilgjengelige dokumentasjonen. I lys av dagens situasjon med mange saker i kø og beslutningen fra Bestillerforum i sak 126-22, anbefaler Legemiddelverket at oppdraget gitt Legemiddelverket i ID2022_032, kvitteres ut med denne oppsummeringen.

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av abirateron til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil framkomme i et separat notat fra LIS.

Statens legemiddelverk, 07-11-2022

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug
Seniorrådgiver

Referanser

1. NyeMetoder. Abirateron (Zytiga) - Indikasjon V: Kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativbehandling av pasienter med høyrisiko prostatakreft [updated 25.04.2022. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/abirateron-zytiga-indikasjon-v>.
2. Attard G, Murphy L, Clarke NW, Cross W, Jones RJ, Parker CC, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet*. 2022;399(10323):447–60.
3. Statens legemiddelverk. Preparatomtale: Zytiga (abirateron) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_no.pdf.