

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
12 juli 2011

Uw kenmerk
Farma-3072889

Datum
25 juli 2011

Ons kenmerk
ZA/2011077317

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH-rapport 11/36: abarelix (Plenaxis®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 12 juli 2011 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel abarelix (Plenaxis®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH heeft het CVZ zijn advies over opname van abarelix (Plenaxis®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

Abarelix is een gonadotropine-releasing hormoon (GnRH) antagonist. Het is geregistreerd voor de instelling (max. 85 dagen) van hormonale castratie bij gevorderd of gemetastaseerd hormoonafhankelijk prostaatscarcinoom, indien androgene suppressie vereist is. Het is beschikbaar als poeder voor injectievloeistof 100 mg.

De CFH is van oordeel dat abarelix een gelijke therapeutische waarde heeft als de GnRH-agonisten leuproreline, busereline, gosereline en triptoreline en de GnRH-antagonist degarelix bij de instelling van hormonale castratie door middel van androgene suppressie.

Abarelix kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met de genoemde GnRH-agonisten en de GnRH antagonist degarelix. Abarelix kan daarom in een cluster met deze middelen worden geplaatst op bijlage 1A (groep 0L02AEADI V) met een standaarddosering van 100 mg per vier weken.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Wvd. Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

**CFH-rapport 11/36
abarelix (Plenaxis®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 27 juni 2011

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2011062134

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Martin van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. abarelix (Plenaxis®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Standaarddosis
3	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
3	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. FT rapport abarelix

1. Inleiding

In de brief van 12 juli 2011 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit te voeren over abarelix (Plenaxis®).

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. abarelix (Plenaxis®)

Samenstelling

Abarelix. Poeder voor injectievloeistof 100 mg.

Geregistreerde indicatie

Abarelix is geïndiceerd bij volwassen mannelijke patiënten voor de instelling (maximaal 85 dagen) van hormonale castratie bij gevorderd of gemetastaseerd hormoonafhankelijk prostaatcarcinoom, indien androgene suppressie vereist is.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant acht abarelix onderling vervangbaar met busereline, degarelix, gosereline, leuproreline en triptoreline. De fabrikant stelt voor abarelix te plaatsten in het zelfde cluster als busereline, degarelix, gosereline, leuproreline en triptoreline (OL02AEADI V).

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen de GnRH-agonisten busereline, gosereline, leuproreline en triptoreline en de GnRH-antagonist degarelix in aanmerking, die eveneens zijn geregistreerd voor hormoongevoelig prostaatcarcinoom in een gevorderd stadium. De genoemde middelen zijn opgenomen in bijlage 1A in cluster OL02AEADI V.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Voor abarelix staat het indicatiegebied hierboven beschreven.

De belangrijkste toepassing van busereline, degarelix, gosereline, leuproreline en triptoreline is het behandelen van mannelijke patiënten met een hormoongevoelig prostaatcarcinoom in een vergevorderd stadium.

Minder relevant voor de beoordeling op gelijksoortigheid van het indicatiegebied zijn de overige indicaties waarbij de GnRH-agonisten worden toegepast. Voor gosereline, triptoreline en leuproreline betreft dit de registratie voor hormonale

behandeling van endometriose (gedurende max. 6 maanden) en voor preoperatieve behandeling van myomen. Triptoreline en leuproreline zijn ook geregistreerd voor de behandeling van idiopathische pubertas praecox. Gosereline is verder geïndiceerd als adjuvante hormoontherapie bij bestraling van lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom (stadium T3-T4 volgens TNM-classificatie of stadium C volgens de AUA), voor het slinken van het endometrium voorafgaand aan de verwijdering van het endometrium en, in combinatie met tamoxifen, bij receptorpositief gemetastaseerd mammacarcinoom bij pre- en perimenopauzale vrouwen, bij wie ovariëctomie niet geschikt wordt geacht. Leuproreline is verder geregistreerd als adjuvans behandeling van oestrogenreceptor gevoelig mammacarcinoom in de premenopauze, wanneer endocriene behandeling aangewezen is. Triptoreline is verder geïndiceerd voor 'down'-regulatie van de hypofyse bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie en, in combinatie met psychotherapie, bij de vermindering van seksuele drift bij volwassen mannen met ernstige seksuele afwijkingen.

Conclusie: de middelen hebben een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

De toedieningsweg van zowel abarelix als busereline, degarelix, gosereline, leuproreline en triptoreline is parenteraal.

Conclusie: de middelen hebben een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Prostaatcarcinoom komt vrijwel uitsluitend voor bij volwassen mannen.

Conclusie: al deze middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

In twee direct vergelijkende studies, waarin het effect op het serumtestosteron niveau de belangrijkste uitkomstmaat was, was abarelix niet inferieur aan de GnRH-agonist leuproreline. De ongunstige effecten van abarelix zijn vergelijkbaar met de overige GnRH-agonisten en de GnRH-antagonist degarelix. Er zijn geen grote verschillen m.b.t. tot de toepasbaarheid en het gebruiksgemak. In tegenstelling tot de GnRH-agonisten ontbreken voor abarelix nog de gegevens over de gunstige (o.a. het effect op de overleving) en ongunstige effecten op lange termijn.

Conclusie: er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Abarelix is onderling vervangbaar met busereline, degarelix,

gosereline, leuproreline en triptoreline.

2.a.5. Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld. De vierwekelijkse onderhoudsdosering is 100 mg intramusculair. De standaarddosering wordt gelijkgesteld aan de onderhoudsdosering en wordt 100 mg per vier weken.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Abarelix kan op bijlage 1A worden geplaatst in een cluster met busereline, degarelix, gosereline, leuproreline en triptoreline.

3. Conclusie

Op grond van het bovenstaande overwegingen kan abarelix als onderling vervangbaar worden beschouwd met busereline, degarelix, gosereline, leuproreline en triptoreline. Abarelix kan daarom in een cluster met deze middelen worden geplaatst op bijlage 1A (groep OL02AEADI V) met een standaarddosering van 100 mg per vier weken.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport abarelix (Plenaxis®) bij de indicatie 'gevorderde of gemetasteerd hormoonafhankelijke prostaatcarcinoom'

Geneesmiddel. abarelix, poeder voor injectievloeistof, 100 mg

Geregistreerde indicatie. "bij volwassen mannelijke patiënten voor de instelling (maximaal 85 dagen) van hormonale castratie bij gevorderd of gemetastaseerd hormoonafhankelijk prostaatcarcinoom, indien androgene suppressie vereist is"

Dosering. 100 mg via intramusculaire (i.m.) injectie op dag 1, dag 15, dag 29 (week 4) en vervolgens om de 4 weken (gedurende max. 85 dagen).

Het succes van de behandeling met abarelix kan worden bepaald aan de hand van klinische parameters en door periodiek de serumtestosteron- en prostaat specifiek antigeen (PSA)-spiegels te meten. Als de PSA-spiegel verhoogd is, moet dit worden bevestigd door het serumtestosteron te meten alvorens de diagnose van castratieresistent prostaatkanker te stellen.

Werkingsmechanisme. Gonadotropine-releasing hormoon (GnRH) antagonist. Bindt zich reversibel aan de GnRH-receptoren in de hypofyse. Veroorzaakt een snelle afname van de luteïniserend hormoon (LH) en follikel stimulerend hormoon (FSH), waardoor de testosteronspiegel bij mannen afneemt.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In twee direct vergelijkende studies, waarin het effect op het serumtestosteron niveau de belangrijkste uitkomstmaat was, was abarelix niet inferieur aan de GnRH-agonist leuproreline. Gegevens van abarelix op de overleving ontbreken in tegenstelling tot de GnRH-agonisten.

Ongunstige effecten. De aard en de frequentie van de meest voorkomende bijwerkingen zijn vergelijkbaar voor abarelix en de overige GnRH-agonisten en de GnRH-antagonist degarelix. Het is nog niet duidelijk welke bijwerkingen kunnen optreden als gevolg van langdurig gebruik van abarelix.

Ervaring. De ervaring met abarelix en degarelix is beperkt en die met de GnRH-agonisten is ruim.

Toepasbaarheid. Abarelix is even breed toepasbaar als de GnRH-agonisten en de GnRH-antagonist.

Gebruiksgemak. Er zijn geen grote verschillen in het gebruiksgemak tussen abarelix en de GnRH-agonisten en de GnRH-antagonist.

Eindconclusie. In twee direct vergelijkende studies, waarin het effect op het serumtestosteron niveau de belangrijkste uitkomstmaat was, was abarelix niet inferieur aan de GnRH-agonist leuproreline. De ongunstige effecten van abarelix zijn vergelijkbaar met de overige GnRH-agonisten en de GnRH-antagonist degarelix. Er zijn geen grote verschillen m.b.t. de toepasbaarheid en het gebruiksgemak. In tegenstelling tot de GnRH-agonisten ontbreken voor abarelix nog de gegevens over de gunstige (o.a. het effect op de overleving) en ongunstige effecten op lange termijn.

Bij de behandeling van volwassen mannelijke patiënten voor de instelling van hormonale castratie bij gevorderd of gemetastaseerd hormoonafhankelijk prostaatcarcinoom, indien androgene suppressie vereist is, heeft abarelix een gelijke therapeutische waarde als de GnRH-agonisten leuproreline, busereline, gosereline en triptoreline en de GnRH-antagonist degarelix.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Het precieze ontstaansmechanisme van prostaatacarcinoom is nog onbekend. Leeftijd is in ieder geval een belangrijke risicofactor.¹ Ook is een positieve familie anamnese voor prostaatacarcinoom een belangrijke risicofactor.²

Symptomen. Prostaatacarcinoom is in een vroeg stadium vrijwel altijd asymptomatisch. Een klein gedeelte van de patiënten heeft symptomen van de lage urinewegen gerelateerd aan obstructie (LUTS). Hematurie en hematospermie komen zelden voor bij patiënten met een prostaatacarcinoom. Bij de meeste mannen wordt de diagnose prostaatacarcinoom dan ook vermoed op basis van een verhoogd prostaat specifiek antigeen (PSA) en/of afwijkend rectaal toucher.² Symptomen gerelateerd aan metastasen kunnen zijn botpijn, gewichtsverlies, anemie, lymfoedeem of neurologische symptomen.²

Prevalentie/incidentie. Een prostaatacarcinoom is bijna altijd een hormoon (testosteron) gevoelige tumor. In 2009 was de incidentie van prostaatacarcinoom 102 op de 100.000 mannen in Nederland.³ De incidentie neemt toe met de leeftijd en was in 2008 ~4 op de 100.000 bij mannen 49 jaar en jonger en ~1355 op de 100.000 bij mannen 95 jaar en ouder. In 2008 werden volgens de integrale kankercentra 9.559 nieuwe patiënten gediagnosticeerd.

Ernst. In 2008 stierf zo'n 1 op de 4.000 mannen met een prostaatacarcinoom.³ Van de verschillende soorten kanker is prostaatacarcinoom doodsoorzaak nummer 5 onder Europeanen.⁴

Behandeling. De behandeling van prostaatacarcinoom is afhankelijk van het stadium en de gradering van het prostaatacarcinoom en ook de levensverwachting en eventuele comorbiditeit van de patiënt.¹ Vaak zijn meerdere behandelopties mogelijk.

Bij patiënten met een lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom (T3) kan men besluiten om patiënten met een levensverwachting van < 10 jaar en een goed tot matig gedifferentieerde tumor actief te volgen.⁵ Bij patiënten met een Gleason-score van 7-10* kan men adjuvante of neoadjuvante hormonale therapie overwegen.⁶ Ook is hormonale therapie een behandeloptie voor patiënten die geen externe radiotherapie willen ondergaan of een contra-indicatie hebben voor externe radiotherapie.² Vanwege de bijwerkingen bij hormonale therapie geniet late start van de therapie de voorkeur.¹ Bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatacarcinoom is een hormonale behandeling de eerste keuze.

De hormonale therapie bestaat uit androgeenblokkade en vindt bij voorkeur plaats met bilaterale orchidectomie, toepassing van gonadotropine-releasing hormoon (GnRH)-agonist of GnRH-antagonist⁷ of een parenteraal oestrogeen.⁸ Er bestaat geen consensus over welke hormonale behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatacarcinoom de voorkeur verdient.² Chirurgische castratie (orchidectomie) wordt wel beschouwd als de "standaard therapie" waarmee de andere behandelvormen mee worden vergeleken.⁷ Orchidectomie resulteert in een snelle vermindering van de serumtestosteron niveau, al blijft er een laag niveau van serumtestosteron over (het castratie niveau). De streefwaarde voor het castratie niveau is een serumtestosteron niveau van ≤ 50 ng/dl.⁷ Al is er discussie in de literatuur om dit niveau te verlagen naar ≤ 20 ng/dl.⁹

GnRH-agonisten verbeteren de overleving even effectief als orchidectomie. Verder zijn er geen verschillen onderling tussen de GnRH-agonisten m.b.t. de overleving.¹⁰ Nadeel van een orchidectomie is dat de behandeling definitief is, terwijl medicamenteuze behandeling gestaakt kan worden. Uit een inventarisatie in 2000 bleek dat in Nederland orchidectomie bij 5% van de patiënten met gemetastaseerd prostaatacarcinoom werd toegepast. De overige 95% werden behandeld met een GnRH-agonist al dan niet gecombineerd met een anti-androgeen.² Het succes van de behandeling met een GnRH-agonist of een GnRH-antagonist kan worden bepaald aan de hand van klinische parameters en door periodiek de serumtestosteron- en PSA-spiegels te meten. Bij ongeveer 10% van de patiënten die worden behandeld met GnRH-agonisten blijft het serumtestosteron niveau boven de 50 ng/dl.¹¹ Uiteindelijk verdwijnt de hormoongevoeligheid bij

* Gleason score van 7 = matig groeiende tumor en Gleason score van 8-10 = snel groeiende tumor

een hormoondeprivatietherapie. Bij patiënten met gemetastaseerde prostaatacarcinoom is dit meestal na 14-20 maanden na de start van de behandeling.¹²

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Bij de indicatie gevorderd of gemetastaseerd hormoonafhankelijk prostaatacarcinoom is de standaardbehandeling een depotpreparaat van een GnRH-agonist² of een GnRH-antagonist⁷. In de Europese richtlijnen wordt de voorkeur gegeven aan de GnRH-agonisten, omdat het nog niet is bewezen dat de GnRH-antagonisten (degarelix en abarelix) beter zijn dan de GnRH-agonisten.⁷ Voor het bepalen van de therapeutische waarde dient abarelix vergeleken te worden met GnRH-agonisten en de GnRH-antagonist degarelix. In Nederland wordt de GnRH-agonist gosereline het meest voorgeschreven. Daarnaast zijn de GnRH-agonisten busereline, leuproreline, triptoreline en de GnRH-antagonist degarelix geregistreerd voor de behandeling van prostaatacarcinoom.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, het assessment report en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 8 juni 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: abarelix, plenaxis, GnRH-antagonist, GnRH-agonist, prostate cancer.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten aant. kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-up-duur</i>	<i>belangrijkste uitkomst-maten</i>	<i>stat. analyse (ITT /PP)</i>	<i>Kans op bias</i>
McLeod, 2001 ¹³	gerandomiseerd open label klinisch onderzoek 149-98-02 (B)	269 mannen met prostaatacarcinoom; serum-testosteron ≥ 220 ng/dl en ≤ 2 ULN; ECOG score 0-2	- abarelix (100 mg) - leuproreline (7,5 mg)	12 weken	- % patiënten met testosteron 'flare' - % patiënten dat medische castratie bereikte op dag 8 - % patiënten die castratie bereikte op dag 29 en handhaafden tot dag 85	PP/ITT	geen blinding
Trachtenberg, 2002 ¹⁴	gerandomiseerd open label klinisch onderzoek 149-98-03 (B)	251 mannen met prostaatacarcinoom; serum-testosteron ≥ 220 ng/dl; ECOG score 0-2	- abarelix (100 mg) - leuproreline (7,5 mg) + bicalutamide (50 mg)	24-52 weken	- % patiënten met testosteron 'flare' - % patiënten dat medische castratie bereikte op dag 8 - % patiënten die castratie bereikte op dag 29 en handhaafden tot dag 85	ITT	geen blinding
Garnick, study report, 2000 ¹⁵	gerandomiseerd open label klinisch onderzoek 149-99-03 (B)	582 mannen met prostaatacarcinoom; serum-testosteron ≥ 220 ng/dl en ≤ 2 ULN; ECOG score 0-2	- abarelix (100 mg) - leuproreline (7,5 mg)	24 weken	bijwerkingen	ITT	geen blinding

ECOG = Eastern Clinical Oncology Group; ULN = 'upper limit normal'

Testosteron 'flare' = serumtestosteron niveau neemt op 2 dagen met 10% of meer toe t.o.v. de uitgangswaarde tijdens dag 1-8. De spiegels werden gemeten op dag 2, 4 en 8.

(Chemische) castratie = serumtestosteron niveau ≤ 50 ng/dl

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1° auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Koch, 2003 ¹⁶	geen direct vergelijkende studie

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Assessment report mutual recognition procedure Plenaxis ^{®17}	RMS, Duitsland
Richtlijn Prostaatacarcinoom: diagnostiek en behandeling ²	Nederlandse Vereniging voor Urologie, Utrecht
Guidelines on prostate cancer ⁷	European Association of Urology, Arnhem

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van abarelix is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

De primaire harde klinisch relevante uitkomstmaat is de overleving (OS). De tijd tot progressie (TTP) en de progressievrije overleving (PFS) worden beschouwd als intermediaire parameters voor de effectiviteit.

Belangrijke surrogaat uitkomstmaten zijn de daling van testosteron in het serum, alsmede een vermindering van de PSA.¹⁸

Evidentie.

De belangrijkste onderzoeken waar de gunstige effecten worden beschreven zijn van McLeod et al.¹³ en Trachtenberg et al.^{14, 17}

Tabel 4. Gunstige effecten van abarelix en leuproreline, bij patiënten met prostaatacarcinoom, na 84 dagen behandeling¹³

	<i>abarelix (n = 180)</i>	<i>leuproreline (n = 89)</i>	<i>verschil (95% BI)</i>	<i>p^a</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>				
Patiënten zonder testosteron 'flare'	100%	18%	-	<0,001
Patiënten met serumtestosteron niveau ≤ 50 ng/dl (het castratie niveau) op dag 8	72%	0%	-	<0,001
Patiënten die het castratie niveau hadden behaald op dag 29 en handhaafden tot dag 85	98,8%	97,7%	1,1% (-2,5% — 4,7%)	NS
<i>secundaire uitkomstmaten</i>				
Patiënten die het castratie niveau behaalden				
Dag 2	24%	0%	-	<0,001
Dag 4	57%	0%	-	<0,001
Dag 15	75%	10%	-	<0,001
Dag 29	93%	98%	-	NS
Patiënten die het castratie niveau hadden behaald en daarna handhaving	91,7%	95,5%	-3,8% (-9,7% — 2,1%)	NS

^a Berekend met de Fisher exact test

NS = niet significant; BI = betrouwbaarheidsinterval

Opzet. De studie van McLeod et al.¹³ was een direct vergelijkend non-inferioriteitsonderzoek. De non-inferioriteit marge was 10%.¹⁷ In totaal werden 269 patiënten gerandomiseerd (2:1) op basis van testosteron uitgangswaarde (220-500 ng/dl en > 500 ng/dl) en gewicht (< 91 kg en ≥ 91 kg). Uiteindelijk werden 180 patiënten behandeld werden met abarelix en 89 patiënten met leuproreline. Een intramusculaire injectie werd toegediend op dag 1, 15 (alleen bij patiënten in de abarelix-arm), 29, 57, 85, 113 en 141. In het artikel werden alleen de interim data van dag 1 tot dag 85 besproken.

Resultaten. De mediane leeftijd in de abarelix-arm was 73 jaar, het mediane gewicht 86 kg, de mediane testosteronconcentratie 350 ng/ml en 50% van de patiënten had een Gleason-score van 7-10. In totaal had 42% van de patiënten stadium T1,T2 ('lokaal'), 18% stadium T3,T4 ('regionaal') en 40% stadium D0-D2 ('gevoorderd'). In de leuproreline-arm was de mediane leeftijd 74, mediane gewicht 83 kg, de mediane testosteronconcentratie 338 ng/ml en 54% van de patiënten had een Gleason-score van 7-10. Van de patiënten had 49% stadium T1,T2, 15% stadium T3,T4 en 36% stadium D0-D2.

Patiënten behandeld met abarelix behaalden sneller een serumtestosteron niveau ≤ 50 ng/dl (chemische castratie) dan met leuproreline. Op dag 29 was het percentage patiënten met een serumtestosteron niveau ≤ 50 ng/dl bijna gelijk tussen de twee studie-armen (tabel 4). In totaal had op dag 29 76% van de patiënten die behandeld waren met abarelix een serumtestosteron niveau van ≤ 20 ng/dl t.o.v. 66% met leuproreline ($p =$ niet significant). Er was geen significant verschil tussen abarelix en leuproreline m.b.t. het aantal patiënten dat chemische castratie hadden bereikt op dag 29 en dit handhaafde tot dag 85 (gedefinieerd als het niet voorkomen van twee achtereenvolgende metingen met een serumtestosteron niveau > 50 ng/dl tussen dag 29 en dag 85) (tabel 4). Bij 100% van de patiënten in de abarelix-arm en 18% van de patiënten in de leuproreline-arm trad geen testosteron 'flare' op (gedefinieerd als toename van minder dan 10% t.o.v. de uitgangswaarde op 2 dagen van de volgende 3 dagen: dag 2,4 of 8) (tabel 4).

Tabel 5. Gunstige effecten van abarelix en leuproreline + bicalutamide, bij patiënten met prostaatacarcinoom, na 24 weken behandeling¹⁴

	<i>abarelix</i> (<i>n</i> = 168)	<i>leuproreline + bicalutamide</i> (<i>n</i> = 83)	<i>verschil</i> (95% BI)	<i>p</i> ^a
<i>primaire uitkomstmaat</i>				
Patiënten zonder testosteron 'flare'	100%	14%	-	<0,001
Patiënten die het castratie niveau hadden behaald op dag 8	68%	0%	-	<0,001
Patiënten die het castratie niveau hadden behaald op dag 29 en handhaafden tot dag 85	92,9%	95,2%	-2,3% (-8,4% — 3,7%)	NS
<i>secundaire uitkomstmaten</i>				
Patiënten die het castratie niveau hadden behaald				
Dag 15	71%	21%	-	-
Dag 29	$\geq 95\%$	$\geq 95\%$	-	-
Patiënten die het castratie niveau hadden behaald op dag 29 en handhaafden tot dag 169	90,4%	83,8%	6,6% (-2,6% — 15,9%)	NS

^a Berekend met de Fisher exact test

NS = niet significant; BI = betrouwbaarheidsinterval

Opzet. De studie van Trachtenberg et al.¹⁴ was een direct vergelijkend non-inferioriteitsonderzoek. In totaal werden 255 patiënten gerandomiseerd (2:1) op basis van testosteron uitgangswaarde en gewicht. Non-inferioriteit werd aangetoond als verschil op de primaire uitkomstmaten binnen de 10% viel (power = 70%). Uiteindelijk werden 168 patiënten behandeld met abarelix en 83 patiënten met leuproreline. Een intramusculaire injectie werd toegediend op dag 1, 15 (alleen bij patiënten in de abarelix-arm), 29, 57, 85, 113 en 141. Patiënten in de leuproreline-arm kregen ook dagelijks 50 mg bicalutamide (een anti-androgeen). Bicalutamide kan in combinatie met chemische castratie leiden tot volledige onderdrukking van de werking van perifere androgenen.

Resultaten. De mediane leeftijd in de abarelix-arm was 73 jaar, het gemiddelde gewicht 83 kg, de mediane testosteronconcentratie 341 ng/ml en 38% van de patiënten had een Gleason-score van 7-10. In totaal had 52% van de patiënten stadium T1,T2, 8% stadium T3,T4 en 40% stadium D0-D2. In de leuproreline + bicalutamide-arm was de mediane leeftijd 74, mediane gewicht 80 kg, de mediane testosteronconcentratie 353 ng/ml en 38% van de patiënten had een Gleason-score van 7-10. Van de patiënten had 48% stadium T1,T2, 6% stadium T3,T4 en 46% stadium D0-D2. Patiënten behandeld met abarelix behaalden sneller een serumtestosteron niveau ≤ 50 ng/dl dan met leuproreline + bicalutamide. Er was geen significant verschil tussen abarelix en leuproreline + bicalutamide m.b.t. het aantal patiënten dat chemische castratie had bereikt op dag 29 en dit handhaafde tot dag 85 of dag 169 (tabel 5). Bij 100% van de patiënten in de abarelix-arm en 14% van de patiënten in de leuproreline-arm trad geen testosteron 'flare' op (tabel 5). De mediane verlaging van de PSA was gelijk tussen abarelix en leuproreline + bicalutamide.

Tabel 6. Gunstige effecten van abarelix en leuproreline, bij patiënten met prostaatacarcinoom, na 84 dagen behandeling¹⁵

	<i>abarelix</i> (<i>n</i> = 388)	<i>leuproreline</i> (<i>n</i> = 194)	<i>verschil</i> (95% BI)	<i>p</i> ^a
Patiënten die het castratie niveau hadden behaald op dag 8	66%	0%	-	<0,001
Patiënten die het castratie niveau hadden behaald op dag 29 en handhaafden tot dag 85	89,7%	97,4%	-7,7% (-11,5% — -4,0%)	-

^a Berekend met de Fisher exact test

BI = betrouwbaarheidsinterval

Opzet. De studie van Garnick et al.¹⁵ was een direct vergelijkend non-inferioriteitsonderzoek waarbij de primaire uitkomstmaat bijwerkingen was. Non-inferioriteit op de secundaire uitkomstmaat: het percentage van patiënten dat castratie had bereikt op dag 29 en dit handhaafde tot dag 85, werd aangetoond als verschil binnen de 9% viel (power = 85%). In totaal werden 584 patiënten gerandomiseerd (2:1) op basis van testosteron uitgangswaarde (220-500 ng/dl en > 500 ng/dl) en gewicht (< 91 kg en ≥ 91 kg). Uiteindelijk werden 388 patiënten behandeld met abarelix en 194 patiënten met leuproreline. Een intramusculaire injectie werd toegediend op dag 1, 15 (alleen bij patiënten in de abarelix-arm), 29, 57, 85, 113 en 141. De studieopzet was vergelijkbaar, maar niet identiek aan de studie van McLeod et al.¹³ en Trachtenberg et al.^{14,17}

Resultaten. De mediane leeftijd in de abarelix-arm was 72 jaar, het gemiddelde gewicht 82 kg, de mediane testosteronconcentratie 389 ng/ml en 44% van de patiënten had een Gleason-score van 7-10. In totaal had 60% van de patiënten stadium T1-T2, 10% stadium T3-T4 en 28% stadium D0-D2. In de leuproreline-arm was de mediane leeftijd 73, mediane gewicht 83 kg, de mediane testosteronconcentratie 383 ng/ml en 40% van de patiënten had een Gleason-score van 7-10. Van de patiënten had 66% stadium T1-T2, 10% stadium T3-T4 en 28% stadium D0-D2. Het percentage patiënten dat een serumtestosteron niveau ≤ 50 ng/dl had behaald op dag 29 en dit handhaafde tot dag 85 was lager in de abarelix-arm dan in de leuproreline-arm (tabel 6).

Discussie.

Gegevens over de effectiviteit gemeten op een harde klinisch relevante uitkomstmaat, zoals overleving, ontbreken. Data zijn alleen beschikbaar voor een surrogaat uitkomstmaat, namelijk serumtestosteron niveau ≤ 50 ng/ml (het castratie niveau).

Abarelix is in drie direct vergelijkende onderzoeken vergeleken met leuproreline. In twee van de drie studies werd geen significant verschil gevonden tussen het percentage van patiënten dat het castratie niveau had behaald op dag 29 en dit handhaafde tot dag 85. De studie waarin een significant resultaat werd gevonden was een studie die ontworpen was om bijwerkingen te detecteren. In deze studie werd wel, net als in de andere twee studies, gevonden dat bij een behandeling met abarelix eerder het castratie niveau wordt behaald dan met leuproreline.

In de studies werd 7,5 mg leuproreline gegeven, maar in Nederland wordt 3,75 mg per maand gegeven. Het is aannemelijk dat tussen de beide doseringen de werkzaamheid en veiligheid niet veel verschilt.^{18,19}

Er zijn geen aanwijzingen dat er verschillen zijn in de overlevingsduur tussen de GnRH-agonisten onderling.¹⁰ In het CFH-rapport over degarelix (GnRH-antagonist) werd geconcludeerd dat op basis van het percentage patiënten die het castratie niveau behaalden degarelix therapeutisch gelijkwaardig was aan de GnRH-agonisten.¹⁸ Op grond hiervan kan worden afgeleid dat de aangetoonde non-inferioriteit van abarelix ten opzichte van leuproreline (7,5 mg/maand) ook hoogst waarschijnlijk geldt ten opzichte van de andere GnRH-agonisten en GnRH-antagonist.

Conclusie.

In twee direct vergelijkende studies, waarin het effect op het serumtestosteron niveau de belangrijkste uitkomstmaat was, was abarelix niet inferieur aan de GnRH-agonist leuproreline. Gegevens van abarelix op de overleving ontbreken in tegenstelling tot de GnRH-agonisten.

3b Ongunstige effecten

Tabel 7. Meest voorkomende bijwerkingen^a (≥ 2%) van de patiënten die abarelix behandeld werden en vergeleken behandelingen

	McLeod ¹³ , Trachtenberg ¹⁴ , Garnick ¹⁵		
	Tot dag 169		
	abarelix (n=735)	leuproreline (n=284)	leuproreline + bicalutamide (n=83)
vermoeidheid	105 (14%)	34 (12%)	12 (14%)
hoofdpijn	61 (8%)	19 (7%)	7 (8%)
testis ziekte (atrofie)	35 (5%)	13 (5%)	2 (2%)
pijn	30 (4%)	10 (4%)	2 (2%)
impotentie	29 (4%)	16 (6%)	2 (2%)
mictie frequentie	27 (4%)	9 (3%)	1 (1%)
diarree	24 (3%)	12 (4%)	3 (4%)
duizeligheid	20 (3%)	8 (3%)	2 (2%)

verminderde libido	20 (3%)	21 (7%)	2 (2%)
uitslag	19 (3%)	3 (1%)	3 (4%)
gewichtstoename	17 (2%)	2 (1%)	0 (0%)
flatulentie	15 (2%)	5 (2%)	3 (4%)
spierzwakte	15 (2%)	4 (1%)	2 (2%)
pruritus	15 (2%)	5 (2%)	1 (1%)
insomnia	14 (2%)	10 (4%)	2 (2%)
misselijkheid	13 (2%)	11 (4%)	1 (1%)
nycturie	13 (2%)	3 (1%)	2 (2%)
myalgia	12 (2%)	11 (4%)	2 (2%)

^a Bijwerkingen werden geïnccludeerd die mogelijk, waarschijnlijk of gerelateerd aan de behandeling zijn. Ook werden bijwerkingen geïnccludeerd waarvan het onbekend was of ze gerelateerd waren aan de behandeling.

Tabel 8. Algemene informatie over bijwerkingen van abarelix en vergeleken behandelingen¹⁷

	McLeod ¹³ , Trachtenberg ¹⁴ , Garnick ¹⁵ Tot dag 169			McLeod ¹³ , Trachtenberg ¹⁴ Tot dag 365		
	abarelix (n=735)	leupro- reline (n=284)	leupro- reline + bicalu- tamide (n=83)	abarelix (n=348)	leupro- reline (n=89)	leupro- reline + bicalu- tamide (n=83)
behandeling gerelateerde bijwerkingen						
levensbedreigend en zeer ernstig	22 (3%)	15 (5%)	2 (2%)	11 (3%)	3 (3%)	2 (2%)
ernstig	10 (1%)	2 (1%)	2 (2%)	7 (2%)	1 (1%)	2 (2%)
stoppen vanwege bijwerkingen	23 (3%)	12 (4%)	8 (10%)	15 (4%)	8 (9%)	10 (12%)

Evidentie.

Vermoeidheid en hoofdpijn waren de meest voorkomende bijwerking bij abarelix en de vergeleken behandelingen (tabel 7). In totaal kreeg 3% van de met abarelix behandelde patiënten een levensbedreigende of zeer ernstige bijwerking en 2% van de met leuproreline behandelde patiënten ($p =$ onbekend) (tabel 8). Er stopten iets minder patiënten met abarelix dan met de vergeleken middelen ($p =$ onbekend) (tabel 8). In de studie van McLeod et al.¹³ nam de serumtransaminasewaarde toe bij patiënten behandeld met abarelix (ALT > 200 IE bij 2% van de patiënten in de abarelix-arm en 1% van de patiënten in de leuproreline + bicalutamide-arm; AST > 200 IE bij 1% van de patiënten in de abarelix-arm en 0% van de patiënten in de leuproreline + bicalutamide-arm).

Van de patiënten behandeld met abarelix kreeg 1,1% een "immediate-type" systemische allergische reactie (bijv. urticaria, pruritus, hypotensie en/of syncope). De symptomen deden zich voor binnen 30 minuten na toediening van de injectie. Het risico op deze reactie nam cumulatief toe (op dag 56 = 0,51% en op dag 365 = 1,24%). Op 6 gebeurtenissen na, werden de gebeurtenissen geclassificeerd als mild tot matig. Het percentage van patiënten dat stopte met de behandeling vanwege een "immediate-type" systemische allergische reacties verschilde niet significant tussen abarelix (0,43%, 95% BI: 0,15%-0,94%) en leuproreline (0%, 95% BI: 0%-0,76%).

Bij langdurig gebruik met GnRH-agonisten kunnen ten gevolge van verlaging van de testosteronconcentratie opvliegers, zweten, verminderde libido, impotentie en gynaecomastie optreden. Verder kunnen de volgende reacties optreden: misselijkheid, obstipatie, diarree, hoofdpijn, vermoeidheid, hypertensie, dyspneu, verslechtering van de glucosetolerantie, huiduitslag en overgevoelighedsreacties. Verder kan bij langdurig gebruik verlaging van de botdichtheid optreden.

Discussie.

De meeste van de bijwerkingen die genoemd staan in tabel 8 waren bekende bijwerkingen geassocieerd met de onderliggende ziekte of castratie.¹⁷ De uitzonderingen vormden allergische reacties en verhoging van transaminasewaarde.¹⁷ Tijdens de klinische onderzoeken waren de meeste gevallen van verhoogde transaminasewaarde van voorbijgaande aard en werden de waarden tijdens de duur van de behandeling weer normaal.

In een vervolgstudie werd aangetoond dat abarelix het QT-interval kon verlengen bij een relatief beperkt aantal patiënten.¹⁷ Bij één patiënt werd de behandeling stopgezet vanwege een QTcB verlenging van ≥ 500 msec.

Het effect van abarelix op de botdichtheid en de insuline- en glucosespiegels is niet onderzocht.

De bijwerkingen tussen de GnRH agonisten onderling zijn vergelijkbaar in aard en frequentie.¹⁰ In het CFH-rapport over degarelix werd geconcludeerd dat de aard van de meest voorkomende bijwerkingen van degarelix vergelijkbaar was met de GnRH-agonisten.¹⁸

Conclusie. De aard en de frequentie van de meest voorkomende bijwerkingen zijn vergelijkbaar voor abarelix en de overige GnRH-agonisten en de GnRH-antagonist degarelix. Het is nog niet duidelijk welke bijwerkingen kunnen optreden als gevolg van langdurig gebruik van abarelix.

3c1 Ervaring

Tabel 9. Ervaring met abarelix en vergeleken behandelingen*

	<i>abarelix</i>	<i>busereline</i>	<i>degarelix</i>	<i>gosereline</i>	<i>leuproreline</i>	<i>triptoreline</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X		X (2008)			
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren						
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X (1984)		X (1987)	X (1985)	X (1987)

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Discussie. In Duitsland is er 3 jaar ervaring met abarelix. In Amerika werd abarelix goedgekeurd in 2003 voor de behandeling van patiënten met gevorderd en symptomatisch prostaatcarcinoom bij wie er geen andere behandelingsoptie (inclusief GnRH-agonisten) mogelijk is.²⁰

Conclusie. De ervaring met abarelix en degarelix is beperkt en die met de GnRH-agonisten is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

De toepasbaarheid is gebaseerd op de 1B-teksten van abarelix²¹, busereline²², gosereline²³, leuproreline²⁴ triptoreline²⁵, en degarelix²⁶.

Contra-indicaties: GnRH-agonisten en GnRH-antagonisten zijn gecontra-indiceerd bij patiënten na een orchidectomie, omdat bij deze groep patiënten geen verdere afname van de testosteronconcentratie te bereiken is. Abarelix mag niet worden toegediend aan patiënten met ernstige lever- en/of nierfunctiestoornissen.

Specifieke groepen: Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling met GnRH-agonisten en GnRH-antagonisten bij patiënten met diabetes mellitus, omdat verslechtering van de glucosetolerantie kan optreden. Bij patiënten met een lichaamsgewicht > 100 kg kan de werkzaamheid van abarelix verminderd zijn. Patiënten met uitgangswaarden van de QTc > 450 milliseconden kunnen beter niet behandeld worden met GnRH-antagonisten, aangezien deze middelen het QT-interval kunnen verlengen. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen wordt het gebruik van degarelix niet aangeraden. Bij de behandeling van patiënten met depressie en hypertensie is voorzichtigheid geboden bij de behandeling met busereline en gosereline.

Interacties: GnRH-antagonisten kunnen een additief effect hebben bij patiënten die behandeld worden met klasse Ia-antiarritmica, klasse III-antiarritmica en/of andere geneesmiddelen waarvan bekend zijn dat ze het QT-interval kunnen verlengen.

Overig: Het is te verwachten dat langdurige testosteron-suppressie effect heeft op de botdichtheid. Bij de behandeling met abarelix moeten de serumtransaminasewaarden aan het begin van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling worden bepaald. Indien de ASAT- en/of ALAT-waarde meer dan driemaal de normaalwaarde is en de waarde bij de vervolgmeting meer dan tweemaal de normaalwaarde is, mag de patiënt niet verder met abarelix worden behandeld. Bij de behandeling met degarelix wordt eveneens geadviseerd de leverfunctie te monitoren. Bij de behandeling met GnRH-agonisten kan een tijdelijke activering van de tumor en metastasen plaatsvinden, ten gevolge van een voorbijgaande stijging van de testosteronconcentratie. Dit kan leiden tot neurologische uitval met bijvoorbeeld spierzwakte en parathesieën in de benen door compressie van het ruggenmerg, urinewegobstructie met een nierfunctiestoornis, (verergering

van) botpijn en lymfatisch oedeem (in de benen). Deze reacties kunnen grotendeels worden tegengegaan door combinatie met anti-androgeen aan het begin van de behandeling. Bij de behandeling met GnRH-agonisten is in de eerste weken van de behandeling voorzichtigheid geboden bij urinewegobstructies door metastasering en aan het begin van de behandeling bij metastasen in de wervels, omdat deze kunnen worden verergerd.

Conclusie. Abarelix is even breed toepasbaar als de GnRH-agonisten en de GnRH-antagonist.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 10. Gebruiksgemak van abarelix en vergeleken behandelingen

	<i>abarelix</i>	<i>busereline</i>	<i>degarelix</i>	<i>gosereline</i>	<i>leuproreline</i>	<i>triptoreline</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	injectie intramusculair	injectie subcutaan	injectie subcutaan	injectie subcutaan	injectie subcutaan of intramusculair	injectie subcutaan of intramusculair	geen grote verschillen
toedieningsfrequentie	injectie op dag 1, 15 en 29 (100 mg); daarna elke 4 wk (100 mg)	elke 2 mnd (6,3 mg) of elke 3 mnd (9,45 mg)	start-dosering (240 mg); daarna elke mnd (80 mg)	elke 4 wk (3,6 mg) of elke 3 mnd (10,8 mg)	<u>subcutaan (acetaat):</u> elke dag (1 mg) <u>gereguleerde afgifte:</u> elke mnd (7,5 mg), elke 3 mnd (22,5 mg) of elke 6 mnd (45mg; 30 mg) <u>subcutaan (als acetaat):</u> elke mnd (3,6 mg) of elke 3 mnd (5 mg) <u>subcutaan of intramusculair (acetaat):</u> elke mnd (3,75 mg) of elke 3 mnd (11,25 mg)	<u>subcutaan:</u> startdosering elke dag gedurende 7 dagen (0,5 mg); daarna elke dag (0,1 mg) <u>intramusculair:</u> elke 12 wk (11,25 mg) of elke 6 mnd (22,5 mg) <u>subcutaan of intramusculair:</u> elke 4 weken (3,75 mg)	abarelix wordt maandelijks toegediend (net als degarelix); bij de andere middelen is er een hoger of lagere toedieningsfrequentie

Conclusie. Er zijn geen grote verschillen in het gebruiksgemak tussen abarelix en de GnRH-agonisten en de GnRH-antagonist.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

In twee direct vergelijkende studies, waarin het effect op het serumtestosteron niveau de belangrijkste uitkomstmaat was, was abarelix niet inferieur aan de GnRH-agonist leuproreline. De ongunstige effecten van abarelix zijn vergelijkbaar met de overige GnRH-agonisten en de GnRH-antagonist degarelix. Er zijn geen grote verschillen m.b.t. de toepasbaarheid en het gebruiksgemak. In tegenstelling tot de GnRH-agonisten ontbreken voor abarelix nog de gegevens over de gunstige (o.a. het effect op de overleving) en ongunstige effecten op lange termijn.

Bij de behandeling van volwassen mannelijke patiënten voor de instelling van hormonale castratie bij gevorderd of gemetastaseerd hormoonafhankelijk prostaatscarcinoom, indien androgene suppressie vereist is, heeft abarelix een gelijke therapeutische waarde als de GnRH-agonisten leuproreline, busereline, gosereline en triptoreline en de GnRH-antagonist degarelix.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Plenaxis® 100 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie is effectief voor de behandeling van volwassen mannelijke patiënten voor de instelling van hormonale castratie bij gevorderd of gemetastaseerd hormoonafhankelijk prostaatscarcinoom, indien androgene suppressie vereist is. Abarelix heeft een meerwaarde t.o.v. de huidige middelen door het voorkomen van de testosteron ‘flare’.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Bij de behandeling van volwassen mannelijke patiënten voor de instelling van hormonale castratie bij gevorderd of gemetastaseerd hormoonafhankelijk prostaatscarcinoom, indien androgene suppressie vereist is, heeft abarelix een gelijke therapeutische waarde als leuproreline, busereline,

gosereline, triptoreline en degarelix. Het voorkomen van de testosteron 'flare' is mogelijk alleen relevant voor symptomatische patiënten met metastasen. Bij de meeste patiënten die behandeld worden met GnRH-agonisten kan dit verminderd worden door combinatie met een anti-androgeen aan het begin van de behandeling.

5. Literatuur

Zie pagina 13.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 juni 2011.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14/c/30 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	<i>abarelix</i>	<i>busereline</i>	<i>degarelix</i>	<i>gosereline</i>	<i>leuproreline</i>	<i>triptoreline</i>
prijs*	€184	€278 (2 mnd) €552 (3 mnd)	€184	€116 (1 mnd) €351 (3 mnd)	€122 (1 mnd) €280 (3 mnd) €844 (6 mnd)	€130 (1 mnd) €346 (3 mnd) €1104 (6 mnd)
kosten per 30 dagen	€184	~€161	€184	~€116	~€119	~€143

*Bron: Z-index. [juni, 2011]

CFH-advies

Bij de hormonale behandeling van gevorderd of gemetastaseerd prostaatcarcinoom heeft het gebruik van GnRH-agonisten de voorkeur. Met abarelix, een GnRH-antagonist, kunnen vergelijkbare dalingen van het testosterongehalte worden behaald als met de GnRH-agonisten en degarelix (een GnRH-antagonist). Echter, in tegenstelling tot de GnRH-agonisten ontbreken voor abarelix gegevens voor de veiligheid op lange termijn en het effect op de overleving. De gunstige effecten van abarelix zijn voornamelijk onderzocht gedurende de eerste 12 behandelweken.

Literatuur

- ¹ Kiemeney LALM, Witjes JA, Hendrikx AJM, et al. Erfelijk prostaatacarcinoom. Ned Tijdschr Geneesk 1996; 140:1068-72.
- ² Nederlandse Vereniging voor Urologie. Richtlijn Prostaatacarcinoom: diagnostiek en behandeling. Utrecht, 2007. Beschikbaar via www.nvu.nl.
- ³ Integraal kankercentrum Nederland. Cijfers over Kanker. Trends (2009). Geraadpleegd in juni 2011 www.ikcnet.nl.
- ⁴ Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann Oncol 2005; 16: 481-8.
- ⁵ Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced nonmetastatic prostate cancer: a long-term followup. J Urol 1999; 161: 505-8.
- ⁶ Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 1285-90.
- ⁷ European Association of Urology. Guidelines on prostate cancer. Arnhem, 2011. Beschikbaar via: www.uroweb.org.
- ⁸ Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer 2002; 95: 361-76.
- ⁹ Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. Urology 2000; 56: 1021-4.
- ¹⁰ Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2000; 132: 566-77.
- ¹¹ Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. J Urol 2000; 164: 726-9.
- ¹² Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. JAMA 2005; 294: 238-44.
- ¹³ McLeod D, Zinner N, Tomera K, et al.; Abarelix Study Group. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. Urology 2001; 58: 756-61.
- ¹⁴ Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, et al.; Abarelix Study Group. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. J Urol 2002; 167: 1670-4.
- ¹⁵ Garnick, MB. A phase 3, multicenter, open-label, randomized study of abarelix-depot 100 mg IM vs Lupron Depot® 7,5 mg IM in patients with prostate cancer who are candidates for initial hormonal therapy. Clinical study report: 149-99-03. 27 October 2000.
- ¹⁶ Koch M, Steidle C, Brosman S, et al.; Abarelix Study Group. An open-label study of abarelix in men with symptomatic prostate cancer at risk of treatment with LHRH agonists. Urology 2003; 62: 877-82.
- ¹⁷ RMS. Assessment report mutual recognition procedure. Clinical assessment report Plenaxis® (abarelix). Rapportnummer DE/H/1743/01. Duitsland, 2009.
- ¹⁸ College voor Zorgverzekeringen. Degarelix (Firmagon®). Diemen, 2009. Rapportnummer 09/19. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ¹⁹ Nijijima T, Aso Y, Akaza H, et al. Clinical phase I and phase II study on a sustained release formulation of leuprorelin acetate (TAP-144-SR), an LH-RH agonist, in patients with prostatic carcinoma. Collaborative++ Studies on Prostatic Carcinoma by the Study Group for TAP-144-SR. Hinyokika Kyo 1990; 36: 1343-60.
- ²⁰ Wolters Kluwer Health. Facts & Comparisons Answers. 2011. Geraadpleegd in juni 2011 via www.factsandcomparisons.com.
- ²¹ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 1B-tekst Plenaxis® (herziening). Den Haag, 2011. Beschikbaar via www.cbg.nl.
- ²² College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 1B-tekst Suprefact depot® (herziening). Den Haag, 2010. Beschikbaar via www.cbg.nl.
- ²³ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 1B-tekst Zoladex® (herziening). Den Haag, 2011. Beschikbaar via www.cbg.nl.
- ²⁴ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 1B-tekst Lucrin® (herziening). Den Haag, 2010. Beschikbaar via www.cbg.nl.
- ²⁵ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. 1B-tekst triptoreline (herziening). Den Haag, 2010. Beschikbaar via www.cbg.nl.
- ²⁶ European Medicines Agency. 1B-test Firmagon®. Rapportnummer: EMEA/H/C/000986. London, 2010. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: **abarelix (Plenaxis®)**

Aanvraag: 1A

Besproken op: 27 juni 2011

27 juni 2011

Agendapunt 14

abarelix (Plenaxis®;1A) CFH 172/12

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van abarelix voor volwassen mannelijke patiënten voor de instelling (maximaal 85 dagen) van hormonale castratie bij gevorderd of gemetastaseerd hormoonafhankelijk prostaatcarcinoom, indien androgene suppressie vereist is. Op basis van een 'mutual assessment report' waarin drie vergelijkende klinische onderzoeken (abarelix versus leuproreline) zijn beschreven, heeft het CBG abarelix goedgekeurd voor deze indicatie.

Discussie

De Commissie adviseert om uit het rapport te verwijderen dat het voorkomen van de testosteron 'flare' alleen relevant is bij een beperkt aantal patiënten. De Commissie stelt voor om in het CFH-advies te verwerken dat in de meeste studies de gunstige effecten van abarelix tot 85 dagen is bestudeerd. Verder zou uit het CFH-advies verwijderd kunnen worden dat abarelix voor maximaal 85 dagen gegeven mag worden. De Commissie adviseert om in de preparaattekst de paragraaf 'bijwerkingen' te herzien wat betreft genoemde bijwerkingen en de volgorde waarin ze genoemd worden (actiepunten 9).

Besluit

De Commissie besluit dat abarelix bij de behandeling van volwassen mannelijke patiënten voor de instelling van hormonale castratie bij gevorderd of gemetastaseerd hormoonafhankelijk prostaatcarcinoom, indien androgene suppressie vereist is, een gelijke therapeutische waarde heeft als de GnRH-agonisten leuproreline, busereline, gosereline en triptoreline en de GnRH-antagonist degarelix. De Commissie adviseert opname op bijlage 1A.