

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van  
11 oktober 2011

Uw kenmerk  
Farma-3072889

Datum  
15 februari 2012

Ons kenmerk  
ZA/2012011030

Behandeld door  
M. van der Graaff

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 92

Onderwerp  
CFH rapport 12/01: abiraterone (Zytiga®)

Geachte mevrouw Schippers

In de brief van 11 oktober 2011 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot abiraterone (Zytiga®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de assessment rapporten die als bijlage zijn toegevoegd.

Abiraterone is met prednison of prednisolon geïndiceerd voor de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij volwassen mannen bij wie de ziekte progressief was tijdens of na een chemotherapieschema op basis van docetaxel. De dosering van de tabletten is 1000 mg 1 dd, te gebruiken met prednison of prednisolon 10 mg per dag.

Op basis van de beperkte beschikbare gegevens en indirecte vergelijking heeft abirateron-prednison bij fitte patiënten (ECOG 0/1) met hormoonresistent prostaatkanker en progressie tijdens of na behandeling met docetaxel, een gelijke therapeutische waarde als cabazitaxel-prednison.

De ICERs van abiraterone + prednison versus prednison monotherapie liggen in dezelfde range als die van cabazitaxel + prednison versus prednison monotherapie.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van abiraterone bij de behandeling van gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom voldoende is onderbouwd.

Abiraterone is niet clusterbaar met een ander GVS product. Het kan dus in principe alleen op 1B opgenomen worden als er geen meerkosten zijn. Een aanzienlijke vermindering van de geschatte meerkosten ontstaat omdat de kosten voor abiraterone weg te strepen zijn tegen vermeden kosten voor cabazitaxel (Jevtana®) dat op de beleidsregel staat. Dit product wordt voor dezelfde indicatie ingezet als abiraterone.

Omdat voorschrijvers schatten dat Zytiga® iets meer gebruikt zal worden dan Jevtana® bedragen die meerkosten echter alsnog € 9 tot € 13 miljoen per jaar. Opgemerkt moet nog worden dat de meerkosten in de praktijk nog iets lager kunnen uitvallen omdat met name bij cabazitaxel nog sprake is van extra kosten zoals kosten voor infusies, premedicatie, polikliniekbezoeken en het gebruik van groeifactoren.

Volgens het vigerende beoordelingskader zou geen opname mogelijk zijn. Bij gelijke waarde ten opzichte van een gebruikelijke behandeling, niet-clusterbaarheid en meerkosten volgt doorgaans een negatief advies. CVZ geeft u echter in overweging om een vorm van Coverage with Evidence Development formeel af te spreken met de fabrikant. Dit kan gecombineerd worden met de mededeling dat VWS niet al te lang zal wachten met gebruik te maken van haar recht om de pakketwaardigheid van het product, voor of na een eventuele overheveling naar het intramurale circuit, opnieuw te toetsen.

De volgende overwegingen spelen hierbij een rol.

- 1) het product heeft een versnelde registratie doorgemaakt, omdat de Europese registratieautoriteit, de EMA, de perceptie had dat het een belangrijke aanwinst is.
- 2) de fabrikant heeft meegedeeld, samen met andere partijen bezig te zijn (wat niet gebruikelijk is voor een GVS product) om een registry op te zetten waarin meerdere producten bedoeld voor deze vorm van gevorderd prostaatcarcinoom zullen worden opgenomen.
- 3) omdat de CFH wel meerwaarde heeft vastgesteld voor Jevtana®, maar dit oordeel vrij kort geleden heeft uitgesproken, heeft de markt zich nog niet ontwikkeld, laat staan gesetteld. De schatting van de meerkosten is dus meer speculatief dan gebruikelijk.

Samengevat raadt CVZ u dan ook aan om abiraterone (Zytaga®) op Bijlage 1B te plaatsen.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Lid Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 12/01 abirateron (Zytiga®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 23 januari 2012

<b><i>Uitgave</i></b>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<b><i>Volgnummer</i></b>	2011121083
<b><i>Afdeling</i></b>	Zorg Advies
<b><i>Auteur</i></b>	Dr. M. van der Graaff
<b><i>Doorkiesnummer</i></b>	Tel. (020) 797 88 92
CFH-rapporten staan op de website ( <a href="http://www.cvz.nl">www.cvz.nl</a> ).	

## Inhoud:

*pag.*

	Samenvatting	
1	1. Inleiding	
1	2. abirateron (Zytiga®)	
1	2.a.1. Voorstel fabrikant	
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS	
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	
1	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid	
2	2.a.5. Voorlopige conclusie plaats in het GVS	
2	2.b. Therapeutische waardebeoordeling	
2	2.b.1. Conclusie therapeutische waarde	
2	2.c. Beoordeling doelmatigheid	
2	2.c.1. Conclusie beoordeling doelmatigheid	
3	2.d. Kostenconsequentieraming	
3	2.d.1. Conclusie kostenconsequentieraming	
3	3. Conclusie	

## 1. Inleiding

In de brief van 11 oktober 2011 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit voeren over abirateron (Zytiga®).

## 2. abirateron (Zytiga®)

### **Samenstelling**

abirateron(acetaat) tablet 250 mg

### **Geregistreerde indicatie**

“[...] is met prednison of prednisolon geïndiceerd voor de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij volwassen mannen bij wie de ziekte progressief was tijdens of na een chemotherapieschema op basis van docetaxel.”

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

Opname op bijlage 1B van de regeling Zorgverzekering.

#### *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.

Abirateron in combinatie met prednison is effectief bij fitte patiënten (ECOG 0/1) met de bovengenoemde indicatie (zie het Farmacotherapeutisch rapport). Voor die groep bestaat de gebruikelijke behandeling uit cabazitaxel-prednison. Cabazitaxel is opgenomen op de beleidsregel Dure Geneesmiddelen en niet in het GVS.

Er is dus geen geneesmiddel in het GVS opgenomen, waarmee abirateron onderling vervangbaar zou kunnen zijn.

#### *2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

### **Gelijksoortig indicatiegebied**

niet van toepassing

### **Gelijke toedieningsweg**

niet van toepassing

### **Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie Klinische relevante verschillen in eigenschappen**

niet van toepassing

niet van toepassing

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen, waarmee abirateron onderling vervangbaar zou kunnen zijn.

### *2.a.5. Voorlopige conclusie plaats in het GVS*

Omdat abirateron niet onderling vervangbaar is met enig in het GVS opgenomen middel, is opname op bijlage 1A niet mogelijk. Daardoor komt het middel in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

## **2.b. Therapeutische waardebeoordeling**

Gunstige effecten. Abirateron-prednison is bij fitte patiënten (ECOG 0/1) met hormoonresistent prostaatkanker en progressie tijdens of na behandeling met docetaxel, effectiever dan alleen prednison. De mediane levensduur neemt toe van 12 naar 15 maanden en ook ervaren meer patiënten tijdelijk pijnverlichting. Cabazitaxel-prednison is bij een dergelijke patiëntengroep effectiever dan mitoxantron-prednison in het verlengen van de mediane overleving, maar niet in het verminderen van pijn. Er zijn geen studies gepubliceerd op basis waarvan abirateron en cabazitaxel direct met elkaar zijn te vergelijken.

Ongunstige effecten. Er zijn aanwijzingen dat abirateron minder ernstige bijwerkingen heeft dan cabazitaxel.

Ervaring. De ervaring met abirateron is beperkt, net als die met cabazitaxel.

Toepasbaarheid. Abirateron is breder toepasbaar dan cabazitaxel, omdat het ook bij patiënten met neutropenie of een geringe-matige leverfunctiestoornis is te gebruiken.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van abirateron (per os) is groter dan dat van cabazitaxel (iv).

### *2.b.1. Conclusie therapeutische waarde*

Op basis van de beperkte beschikbare gegevens en indirecte vergelijking heeft abirateron-prednison bij fitte patiënten (ECOG 0/1) met hormoonresistent prostaatkanker en progressie tijdens of na behandeling met docetaxel, een gelijke therapeutische waarde als cabazitaxel-prednison.

## **2.c. Beoordeling doelmatigheid**

De fabrikant claimt dat behandeling met abirateron(acetaat) + prednison effectiever is wat betreft de algehele overleving en progressievrije overleving bij patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatcarcinoom in vergelijking met prednison monotherapie of cabazitaxel + prednison. De ICERs van AA + prednison versus prednison monotherapie liggen in dezelfde range als die van cabazitaxel + prednison versus prednison monotherapie.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van abirateron acetaat bij de behandeling van gemetastaseerd castratie-resistent prostaatcarcinoom voldoende onderbouwd is.

### *2.c.1. Conclusie beoordeling doelmatigheid*

De doelmatigheid van abirateron(acetaat) bij de behandeling van gemetastaseerd castratieresistente prostaatcarcinoom is voldoende onderbouwd.

## **2.d. Kostenconsequentieraming**

Opname van abirateron(acetaat) (Zytiga®) op bijlage 1B van het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden op € 9 tot € 13 miljoen per jaar. Hierbij wordt rekening gehouden met het beschikbaar komen van het middel cabazitaxel. Uit de kostenprognose van cabazitaxel blijkt dat er per jaar tenminste 216 patiënten (ondergrens van conservatieve schatting) in aanmerking komen voor behandeling. Uitgangspunt is dat deze patiënten 6 kuren voltooien, de kosten bedragen dan € 27.540 per patiënt. Dit betreft alleen de geneesmiddelkosten. Extra kosten zoals kosten voor infusies, premedicatie, polikliniekbezoeken en het gebruik van groeifactoren, zijn in dit bedrag niet meegenomen. De geprognosticeerde kosten voor cabazitaxel bedragen dan per jaar minimaal € 5,9 miljoen.

### *2.d.1. Conclusie kostenconsequentieraming*

Opname van abirateron(acetaat) (Zytiga®) op bijlage 1B van het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden op € 9 tot € 13 miljoen per jaar. Hierbij wordt rekening gehouden met het beschikbaar komen van het middel cabazitaxel.

## **3. Conclusie**

Abirateron(acetaat) kan niet worden opgenomen op bijlage 1A en komt in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Op grond van de overwegingen in het farmacotherapeutisch rapport is de CFH van oordeel dat abirateron een gelijke therapeutische waarde heeft als cabazitaxel bij de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij volwassen mannen bij wie de ziekte progressief was tijdens of na een chemotherapieschema op basis van docetaxel. Eventuele opname van abirateron in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden tussen € 9 en € 13 miljoen per jaar. Verwacht kan worden dat deze kosten groter zullen zijn dan de besparingen in het gezondheidsbudget die op zullen treden door substitutie van cabazitaxel, dat is opgenomen op de Beleidsregel dure geneesmiddelen.

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 abirateron (Zytiga®) bij de indicatie 'gemetastaseerde prostaatkanker die hormoonresistent is geworden (HRPC) en progressief tijdens of na behandeling met docetaxel'

abirateron(acetaat) (Zytiga®), tablet 250 mg

**Geregistreerde indicatie.** “[...] is met prednison of prednisolon geïndiceerd voor de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij volwassen mannen bij wie de ziekte progressief was tijdens of na een chemotherapieschema op basis van docetaxel.”

**Dosering.** 1000 mg 1 dd, te gebruiken met prednison of prednisolon 10 mg per dag.

**Werkingsmechanisme.** Abirateron remt het enzym CYP17, dat in testes, bijniere en prostaattumoren nodig is voor de synthese van androgenen, zoals testosteron. De celgroei van het prostaatcarcinoom is afhankelijk van androgenen. Behandeling met luteïniserendhormoon-‘releasing’-hormoon(LHRH)-agonisten of met orchidectomie verlaagt de androgeenproductie in de testes, maar niet die in de bijniere of de tumor. Als ook abirateron wordt gegeven, daalt het serumtestosteron tot ondetecteerbaar niveau. Remming van CYP17 leidt ook tot verhoogde productie van mineralocorticoïd door de bijniere.

### Samenvatting therapeutische waarde

**Gunstige effecten.** Abirateron-prednison is bij fitte patiënten (ECOG 0/1) met hormoonresistent prostaatkanker en progressie tijdens of na behandeling met docetaxel, effectiever dan alleen prednison. De mediane levensduur neemt toe van 12 naar 15 maanden en ook ervaren meer patiënten tijdelijk pijnverlichting. Cabazitaxel-prednison is bij een dergelijke patiëntengroep effectiever dan mitoxantron-prednison in het verlengen van de mediane overleving, maar niet in het verminderen van pijn. Er zijn geen studies gepubliceerd op basis waarvan abirateron en cabazitaxel direct met elkaar zijn te vergelijken.

**Ongunstige effecten.** Er zijn aanwijzingen dat abirateron minder ernstige bijwerkingen heeft dan cabazitaxel.

**Ervaring.** De ervaring met abirateron is beperkt, net als die met cabazitaxel.

**Toepasbaarheid.** Abirateron is breder toepasbaar dan cabazitaxel, omdat het ook bij patiënten met neutropenie of een geringe-matige leverfunctiestoornis is te gebruiken.

**Gebruiksgemak.** Het gebruiksgemak van abirateron (per os) is groter dan dat van cabazitaxel (iv).

**Eindconclusie.** Op basis van de beperkte beschikbare gegevens en indirecte vergelijking heeft abirateron-prednison bij fitte patiënten (ECOG 0/1) met hormoonresistent prostaatkanker en progressie tijdens of na behandeling met docetaxel, een gelijke therapeutische waarde als cabazitaxel-prednison.



## 1. Aandoening

Een gemetastaseerd prostaatcarcinoom wordt 'castratieresistent', 'hormoonresistent' of 'hormoonrefractair' genoemd, als de serumconcentratie 'prostaatspecifiek antigeen' (PSA) na de start van een hormonale behandeling, is gestegen met  $\geq 50\%$  van de laagst gemeten waarde.<sup>1</sup>

**Symptomen.** Patiënten met hormoonresistent prostaatcarcinoom (HRPC) vormen een heterogene groep. Aan het ene uiterste van het scala hebben de patiënten een goede conditie, geen symptomen en geringe biochemische afwijkingen. Aan het andere uiterste hebben de patiënten een slechte conditie (malaise, anemie, gewichtsverlies) en klachten van obstructie van de lage urinewegen, hematurie, botpijn, pathologische fractures en/of neurologische symptomen door compressie van het beenmerg.<sup>1</sup>

**Ontstaanswijze.** Het is niet bekend waardoor prostaatkanker wordt veroorzaakt, wel dat testosteron noodzakelijk is voor het ontstaan ervan. Risicofactoren zijn een hoge leeftijd en een positieve familieanamnese.

**Prevalentie en incidentie.** Op 1 januari 2010 waren in Nederland circa 60.000 mannen in leven bij wie prostaatcarcinoom was vastgesteld in de voorgaande 10 jaar. In 2009 is prostaatcarcinoom als nieuwe diagnose gesteld bij circa 10.000 mannen, van wie 12% in de leeftijdsgroep 45-59 jaar, 59% in de groep 60-74 jaar en 29% in de groep  $\geq 75$  jaar ([www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)). De prevalentie en de incidentie van HRPC zijn niet bekend.

**Ernst.** In 2010 overleden in Nederland 2600 mannen aan prostaatkanker, van wie 2% in de leeftijdsgroep 45-59 jaar, 30% in de groep 60-74 jaar en 68% in de groep  $\geq 75$  jaar (<http://statline.cbs.nl>).

De mediane overleving van patiënten met HRPC is 10 maanden.<sup>1</sup> De overleving varieert van gemiddeld 6 maanden bij patiënten met ongunstige prognostische factoren tot gemiddeld 18 maanden bij patiënten met gunstige prognostische factoren. Belangrijke prognostische factoren zijn: (a) biochemische bloedwaarden, zoals het hemoglobine, de PSA, de bezinkingssnelheid van de erythrocyten, alkalische fosfatase, kreatinine en lactaatdehydrogenase, (b) aantal botmetastasen, histologische kenmerken (zg. Gleason-score), leeftijd en gewicht, en (c) factoren als pijn en conditie.<sup>1</sup>

**Behandeling.** Behandeling van patiënten met prostaatcarcinoom is afhankelijk van het stadium en de gradering van het prostaatcarcinoom en ook van de levensverwachting en eventuele comorbiditeit van de patiënt.

- Behandeling wegens gemetastaseerd prostaatcarcinoom is palliatief. Het behandeldoel is vermindering van klachten en verbetering van de kwaliteit van leven, maar ook levensverlenging is mogelijk. Aangewezen is een hormonale behandeling door middel van orchidectomie of medicatie. Mediaan 2 jaar later is biochemische, subjectieve of objectieve progressie te verwachten, wat betekent dat het prostaatcarcinoom ongevoelig is geworden voor deze behandeling (HRPC).

- Behandeling bij HRPC is minder omlijnd, omdat de patiëntengroep heterogeen is (zie kopje 'Symptomen'). Indien de metastasen symptomen geven of de PSA-waarde snel stijgt, kan worden gekozen voor chemotherapie.<sup>2</sup> De standaardbehandeling bestaat dan uit de combinatie van docetaxel met prednison.<sup>1</sup> Bij een kuur elke 3 weken is de mediane levensverwachting 19 maanden, terwijl de pijn vermindert bij eenderde van de behandelde patiënten en de kwaliteit van leven verbetert bij een vijfde.<sup>1</sup> Progressie van de ziekte ontstaat binnen 6-8 maanden.<sup>2</sup>

- Over behandeling bij HRPC met progressie tijdens of na gebruik van docetaxel doet de Nederlandse richtlijn geen uitspraken, maar deze dateert uit 2007.<sup>1</sup> De Nederlandse Commissie Beoordeling Oncologische Middelen heeft in juli 2011 gepubliceerd dat cabazitaxel voor deze indicatie een therapeutische meerwaarde heeft met aangetoonde overlevingswinst.<sup>3</sup> De Europese richtlijn (update januari 2011) concludeert in de tekst dat cabazitaxel gunstige resultaten had in een RCT en daarom moet worden overwogen (bl. 139).<sup>2</sup> Echter, in de aanbevelingen staat dat zowel cabazitaxel als abirateron wordt beschouwd als middel van eerste keus (bl. 140).<sup>2</sup> Beide middelen zijn vooral onderzocht bij patiënten in een relatief goede conditie (ECOG: 0-1; zie verder). In andere gevallen is ondersteunende zorg de meest aangewezen behandeling. Bij patiënten in een symptomatisch, verder gevorderd stadium van prostaatkanker dient in ieder geval behandeling met prednison 5 mg 2 dd te worden overwogen. Mitoxantron en opnieuw docetaxel worden weliswaar toegepast, maar er zijn geen gegevens die een positief effect op de overleving aantonen. Herbehandeling met docetaxel wordt alleen geadviseerd wanneer het aannemelijk is dat de patiënt hier nog op reageert en bovendien niet in aanmerking komt voor cabazitaxel of abirateron.<sup>2</sup>

Naast de bovengenoemde behandelingen is er symptomatische behandeling van bijv. botmetastasen met analgetica, radiotherapie, bisfophonaten of radionucliden.<sup>1</sup>

## 2. Beoordelingsmethode

### 2a Keuze vergelijkende behandeling

In dit rapport is abirateron vergeleken met cabazitaxel voor fitte patiënten ('performance status': 0 of 1, volgens de criteria van de 'Eastern Cooperative Oncology Groep'; ECOG) en met prednison als onderdeel van ondersteunende zorg voor de andere patiënten. Dit is gedaan omdat deze behandelingen de gebruikelijke zijn volgens de Nederlandse commissie van de beroepsgroep en de standaard volgens de Europese richtlijnen (zie kopje 'Behandeling'). Zowel abirateron als cabazitaxel wordt gegeven met prednison. Cabazitaxel is een taxaan, net als docetaxel. Taxanen of taxoiden hebben een cytotoxische werking door remming van de mitose door invloed op de microtubuli.

### 2b Keuze uitkomstmaten

Belangrijke uitkomstmaten zijn 'overlevingsduur' en 'kwaliteit van leven'. Bij prostaatkanker met skeletmetastasen wordt de kwaliteit van leven vooral door pijn bepaald.

Surrogaat-uitkomstmaten voor de effectiviteit zijn 'progressievrije overlevingsduur' (dat is de tijd tot progressie of tot overlijden, ongeacht de doodsoorzaak), 'tijd tot progressie' (dat is de tijd tot progressie of tot overlijden door prostaatkanker) en 'tumorrespons'. Progressie en respons kunnen slaan op de tumor, de PSA-waarde en op pijn. De tumorrespons wordt gemeten met de 'Response evaluation criteria in solid tumors' (RECIST)-criteria.<sup>4-6</sup> Een hogere PSA-serumconcentratie hangt samen met een slechtere prognose. Na een behandeling duidt een dalende concentratie op effectiviteit. Stijging wijst op een recidief.<sup>7</sup>

### 2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van fase-3-onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Fase-2-onderzoek werd buiten beschouwing gelaten omdat dit niet-vergelijkend is. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 17 november 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: abiraterone, cabazitaxel, prostate cancer. Tabel 1 geeft de gevonden studies weer.<sup>8,9</sup> De definities van een aantal uitkomstmaten staan in tabel 1b. In tabel 2 staan de beschikbare richtlijnen.

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling van abirateron voor hormoonresistent prostaatkanker met progressie tijdens of na behandeling met docetaxel**

<i>Te auteur en jaar van publicatie</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>mediane follow-upduur in maanden</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaat</i>	<i>stat. analyse</i>
De Bono; <sup>8</sup> 2011	RCT, dubbelblind (A2)	- n = 1195 - mediane leeftijd: 69 jaar - leeftijd ≥ 75 jaar: 28% - ECOG 0/1: 89% - mediane PSA-concentratie: 129 resp. 138 ng/ml	abirateron 1000 mg 1 dd versus placebo, beide met prednison 5 mg 2 dd	12,8	overleving	ITT
De Bono; <sup>9</sup> 2010 TROPIC	RCT, open label (B)	- n = 755 - mediane leeftijd: 68 vs 67 jaar - leeftijd ≥ 75 jaar: 18% - ECOG 0/1: 92% - mediane PSA-concentratie: 144 resp. 128 ng/ml	cabazitaxel 25 mg/m <sup>2</sup> /3 weken iv versus mitoxantron 12 mg/m <sup>2</sup> /3 weken iv, beide met prednison 10 mg/dag	12,8 (IQR: 7,8-16,9)	overleving	ITT

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group. Scores: 0 (zonder beperking in staat alle normale activiteiten uit te voeren), 1 (beperkt in zware lichamelijke activiteit, maar ambulant en tot lichte arbeid in staat), 2 (in staat voor zichzelf te zorgen, maar niet in staat tot enig werk, meer dan 50% van de dag op de been), 3 (slechts tot beperkte zelfverzorging in staan, meer dan 50% van de dag in bed of op stoel), 4 (volledig hulpbehoevend, hele dag in bed of op stoel).<sup>10</sup>

IQR = interkwartiel afstand (P25-P75).

ITT = intention to treat.

PSA = prostaatspecifiek antigeen.

**Tabel 1b. Definities van belangrijkste uitkomstmaten**<sup>8 9 11 12</sup>

	<i>abirateron-prednison versus placebo-prednison</i>	<i>cabazitaxel-prednison versus mitoxantron-prednison</i>
overleving	tijd tussen randomisatie en overlijden, ongeacht de doodsoorzaak	tijd tussen randomisatie en overlijden, ongeacht de doodsoorzaak
progressievrije overleving	tijd van randomisatie tot progressie van weke delen (volgens aangepaste RECIST-criteria) [lymfklier $\geq 2.0$ cm is doellesie], of tot progressie op botscans met $\geq 2$ nieuwe lesies, niet consistent met tumor flare	tijd van randomisatie tot progressie (PSA, tumor of pijn), of tot overlijden ongeacht de doodsoorzaak
pijnrespons	afname van de ergste pijnintensiteitsscore op de BPI-SF over de laatste 24 uur, met $\geq 30\%$ tov de uitgangswaarde, op 2 opeenvolgende evaluaties, met $\geq 4$ weken ertussen, zonder hogere score voor analgeticagebruik. Alleen patiënten met een pijnscore van $\geq 4$ als uitgangswaarde werden op pijnverlichting geanalyseerd	afname van de mediane huidige pijnintensiteit met $\geq 2$ punten tov uitgangswaarde zonder toename van de analgesic score, of afname van de score voor analgeticagebruik met $\geq 50\%$ tov uitgangswaarde (alleen bij patiënten met gemiddelde uitgangswaarde $\geq 10$ ) zonder toename van pijn, op 2 opeenvolgende metingen met $\geq 3$ weken ertussen
pijnprogressie	toename van de ergste pijnintensiteitsscore op de BPI-SF over de laatste 24 uur, met $\geq 30\%$ tov de uitgangswaarde, op 2 opeenvolgende evaluaties met $\geq 4$ weken ertussen, zonder lagere score voor analgeticagebruik; of een verhoging van de score voor analgeticagebruik, met $\geq 30\%$ , waargenomen op 2 opeenvolgende bezoeken	toename van de mediane huidige pijnintensiteit met $\geq 1$ punt tov de laagst gemeten waarde, of toename van de gemiddelde analgesic score met $5\%$ tov de uitgangswaarde, beide op 2 opeenvolgende metingen met 3 weken ertussen, of noodzaak voor lokale, palliatieve radiotherapie
PSA-respons	daling met $\geq 50\%$ bij uitgangswaarde $\geq 20$ microg/l, mits bevestigd	afname met $\geq 50\%$ bij uitgangswaarde $\geq 20$ microg/l, mits bevestigd
PSA-progressie	- als PSA-waarde niet was gedaald: toename met $25\%$ tov de uitgangswaarde, mits $\geq 5$ ng/ml en bevestigd door een 2e meting; - als PSA-waarde was gedaald met $\leq 50\%$ : toename van de laagst gemeten waarde met $25\%$ , mits $\geq 5$ ng/ml en bevestigd; - als PSA-waarde was gedaald met $\geq 50\%$ (responder): toename van de laagst gemeten waarde met $50\%$ , mits $\geq 5$ ng/ml	- als tevoren geen PSA-respons: toename van de laagst gemeten waarde met $\geq 25\%$ , mits $\geq 5$ microg/l - als tevoren PSA-respons: toename van de laagst gemeten waarde met $\geq 50\%$
tumorrespons	obv RECIST-criteria	obv RECIST-criteria
tumorprogressie	obv RECIST-criteria	obv RECIST criteria

BPI-SF = brief pain inventory-short form. Scorebereik: 0-10; bij 0-3 punten is er geen klinisch relevante pijn en bij 4-10 wel.  
RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

**Tabel 2. Behandelrichtlijnen die van toepassing zijn**

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie; jaar</i>
Richtlijn Prostaatcarcinoom: diagnostiek en behandeling <sup>1</sup>	Vereniging van Integrale Kankercentra/ Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2007
Guidelines on prostate cancer <sup>2</sup>	European Association of Urology; 2011

### **3. Therapeutische waarde**

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

#### **3a Gunstige effecten**

**Evidentie.** Abirateron-prednison is vergeleken met alleen prednison in 1 dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT.<sup>8</sup> Van de geïncludeerde patiënten met hormoonresistent prostaatkanker en progressie tijdens of na behandeling met docetaxel, had 89% een goede conditie (ECOG 0 of 1, zie tabel 1). Bij deze fitte patiënten was de mediane overlevingsduur bij gebruik van abirateron-prednison 3,4 maanden langer dan bij gebruik van alleen prednison (15,1 versus 11,7; tabel 3). Bij de patiënten in een minder goede conditie (ECOG 2) was het behandelingseffect kleiner en niet statistisch significant verschillend. In de hele groep (ECOG 0-2) ging de combinatiebehandeling bij meer patiënten gepaard met pijnverlichting (44 versus 27%). De duur van de pijnrespons was in beide gevallen ongeveer de helft van de mediane resterende levensduur (abirateron-prednison: 7,4/14,8 maanden = 50%; prednison: 4,7/10,9 maanden = 43%). Cabazitaxel-prednison is vergeleken met mitoxantron-prednison in 1 open RCT.<sup>9</sup> Bij gebruik van cabazitaxel-prednison was de mediane overleving met 15 maanden bijna 2,5 maand langer dan de bijna 13 maanden met mitoxantron-prednison. Er was geen statistisch significant verschil op de pijn-uitkomstmaten (zie tabel 3).

**Extrapolatie.** Een goede vergelijking van abirateron met cabazitaxel is niet mogelijk, omdat er geen direct vergelijkend onderzoek met deze middelen is gepubliceerd. Een indirecte vergelijking is lastig, omdat de studies met deze middelen geen gemeenschappelijke comparator hebben. Echter, men kan er van uit gaan dat de effectiviteit van prednison-monotherapie gelijk mag worden gesteld aan die van mitoxantron-prednison. Beide behandelingen hebben in gepubliceerde studies namelijk geen effect op de overleving laten zien.<sup>13-15</sup> Een kanttekening hierbij is dat de patiënten die in deze studies waren geïncludeerd, tevoren niet met chemotherapie waren behandeld. Uit de indirecte vergelijking is af te leiden dat abirateron-prednison en cabazitaxel-prednison ongeveer even effectief zijn.

**Conclusie.** Abirateron-prednison is bij fitte patiënten (ECOG 0/1) met hormoonresistent prostaatkanker en progressie tijdens of na behandeling met docetaxel, effectiever dan alleen prednison. De mediane levensduur neemt toe van 12 naar 15 maanden en ook ervaren meer patiënten tijdelijk pijnverlichting. Cabazitaxel-prednison is bij een dergelijke patiëntengroep effectiever dan mitoxantron-prednison in het verlengen van de mediane overleving, maar niet in het verminderen van pijn. Er zijn geen studies gepubliceerd op basis waarvan abirateron en cabazitaxel direct met elkaar zijn te vergelijken. Uit de indirecte vergelijking is af te leiden dat abirateron-prednison en cabazitaxel-prednison ongeveer even effectief zijn.

**Tabel 3. Effectiviteit van abirateron\* en cabazitaxel gedurende mediaan 12,8 maanden bij hormoonresistent prostaatkanker met progressie tijdens of na behandeling met docetaxel<sup>8,9</sup>**

	<i>abirateron- prednison (n = 797)</i>	<i>placebo- prednison (n = 398)</i>	<i>hazard ratio (95%-BI), tenzij anders vermeld</i>	<i>p-waarde</i>
% patiënten overleden	42	55		
mediane aantal maanden overleving	14,8	10,9	0,65 (0,54-0,77)	< 0,001
bij inclusie ECOG 0/1	15,1	11,7	0,64 (0,53-0,78)	
bij inclusie ECOG 2	7,3	7,0	0,81 (0,53-1,24)	
mediane aantal maanden progressievrije overleving	5,6	3,6	0,67 (0,59-0,78)	< 0,001
mediane aantal maanden tot progressie van:				
pijn	7,4	4,7		= 0,0009
PSA	10,2	6,6	0,58 (0,46-0,73)	< 0,001
% patiënten met respons:				
pijn	44	27		= 0,002
PSA	29	6	RR = 5,27 (3,46-8,02)	< 0,001
tumor	14	3		< 0,001
aantal maanden tot 25% van de patiënten een skeletgerelateerd voorval†	9,9	4,9		< 0,001
	<i>cabazitaxel- prednison (n = 378)</i>	<i>mitoxantron- prednison (n = 377)</i>		
% patiënten overleden	62	74		
mediane aantal maanden overleving	15,1	12,7	0,70 (0,59-0,83)	< 0,001
bij inclusie ECOG 0/1			0,68 (0,57-0,82)	
bij inclusie ECOG 2			0,81 (0,48-1,38)	
mediane aantal maanden progressievrije overleving	2,8	1,4	0,74 (0,64-0,86)	< 0,001
mediane aantal maanden tot progressie van:				
PSA	6,4	3,1	0,75 (0,63-0,90)	= 0,001
tumor	8,8	5,4	0,61 (0,49-0,76)	< 0,001
pijn	11,1	[niet bereikt]	0,91 (0,69-1,19)	= 0,52
% patiënten met respons:				
PSA	39	18		= 0,0002
tumor	14	4		= 0,0005
pijn	9	8		= 0,63

RR = relatief risico

\*De gegevens over abirateron zijn van de geplande interim-analyse. Deze uitkomsten waren aanleiding de blinding op te heffen en ook de patiënten in de placebogroep abirateron aan te bieden. In de eindanalyse, 8 maanden later, was 63 resp. 69% van de patiënten overleden. De mediane overleving was 15,8 resp. 11,2 maanden. De hazard ratio daarbij is 0,74 (95%-BI: 0,64-0,86).<sup>8,16</sup>

†Pathologische fractuur, ruggenmergcompressie, palliatieve botbestraling of botoperatie.

### 3b Ongunstige effecten<sup>11-13 16</sup>

Tabel 4. Bijwerkingen van abirateron en cabazitaxel

	<i>abirateron-prednison</i>	<i>cabazitaxel-prednison</i>
meest frequent	hypertensie hypokaliëmie perifeer oedeem urinewegsinfectie	anemie leukopenie neutropenie trombocytopenie diarree
ernstig: graad 3 of 4	hypokaliëmie urinewegsinfectie perifeer oedeem alanine-aminotransferase verhoogd hypertensie hartfalen atriumfibrillatie hypertriglyceridemie angina pectoris	neutropenie leukopenie anemie diarree

**Evidentie.** Abirateron kan hypertensie, hypokaliëmie en vochtretentie veroorzaken als farmacodynamisch gevolg van het werkingsmechanisme. Mineralocorticoïde reacties konden in het algemeen succesvol medisch worden behandeld. Gelijktijdig gebruik van een corticosteroid verlaagt de incidentie en de ernst van deze bijwerkingen. De bijwerkingen van abirateron met prednison zijn geëvalueerd bij de patiënten die werden behandeld in de genoemde gerandomiseerde, dubbelblinde fase-3-studie. De mediane behandelduur in de abirateron-prednisongroep was 8 maanden en in de prednisongroep 4 maanden. Bijwerkingen van graad 3 of 4 deden zich voor bij 55% van de patiënten die abirateron gebruikten (versus 58% in de prednisongroep). Voor bijwerkingen die worden aangeduid als 'serious adverse events', waren deze percentages resp. 38 en 41%. De dosering van abirateron werd gereduceerd bij 3,5% van de patiënten, waarvan 1,9% vanwege bijwerkingen. De behandeling werd vanwege bijwerkingen gestopt bij 19% van de patiënten (versus 22% in de prednisongroep). Deze bijwerkingen waren geneesmiddel-gerelateerd bij resp. 5% en 6% van de patiënten. Geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen leidden tot overlijden bij 0,5% van de patiënten (versus 2,5% in de prednisongroep). De bijwerkingen van cabazitaxel met prednison zijn geëvalueerd bij de patiënten die werden behandeld in de genoemde gerandomiseerde, open-label fase-3-studie. De patiënten kregen mediaan 6 cycli cabazitaxel-prednison en 4 cycli mitoxantron-prednison. Bijwerkingen van graad 3 of 4 deden zich voor bij 57% van de patiënten die cabazitaxel gebruikten (versus 39% in de mitoxantrongroep). Voor bijwerkingen die worden aangeduid als 'serious adverse events' waren deze percentages resp. 39 en 21%. De behandeling werd vanwege bijwerkingen gestopt bij 18% van de patiënten (versus 8% in de mitoxantrongroep). De bijwerking die het vaakst leidde tot stopzetting, was neutropenie. Geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen leidden tot overlijden bij 5% van de patiënten (versus 2% in de mitoxantrongroep). In de 1B-tekst van cabazitaxel is opgenomen bij welke bijwerkingen de behandeling moet worden gestaakt en hoe de dosis daarna gereduceerd moet worden herstart.

**Conclusie.** Er zijn aanwijzingen dat abirateron minder ernstige bijwerkingen heeft dan cabazitaxel.

#### 3c1 Ervaring

Abirateron is in april 2011 geregistreerd door de FDA en in september 2011 door de EMA. Cabazitaxel is in juni 2010 geregistreerd door de FDA en in maart 2011 door de EMA.

**Conclusie.** De ervaring met abirateron is beperkt, net als die met cabazitaxel.

### 3c2 Toepasbaarheid<sup>11 12 17</sup>

**Contra-indicaties:** Abirateron heeft geen contra-indicaties. Cabazitaxel is gecontra-indiceerd bij neutropenie en bij leverfunctiestoornissen (bilirubine  $\geq$  de bovengrens van de referentiewaarde, of AST en/of ALT  $\geq 1,5 \times$  de bovengrens van de referentiewaarde).

**Leverfunctiestoornissen.** Voor abirateron is bij geringe leverinsufficiëntie geen dosisaanpassing nodig. Bij matige leverinsufficiëntie is de systemische blootstelling verhoogd. Bij matige-ernstige leverinsufficiëntie moet het gebruik worden vermeden, omdat er geen gegevens zijn over de klinische veiligheid en werkzaamheid van meervoudige doses abirateron en een dosisaanpassing niet kan worden voorspeld. Cabazitaxel is gecontra-indiceerd bij leverfunctiestoornissen.

**Nierfunctiestoornissen.** Voor beide middelen geldt dat bij lichte nierfunctiestoornissen geen dosisaanpassing nodig is en dat er geen ervaring is met gebruik bij ernstige nierfunctiestoornissen, reden om de patiënt tijdens de behandeling zorgvuldig te controleren.

**Interacties.** Beide middelen dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt met sterke remmers of inductoren van CYP3A4, omdat ze voor een groot deel worden omgezet door CYP3A4 en daardoor de remmers/inductoren van CYP3A4 de plasmaconcentraties van abirateron en cabazitaxel kunnen verhogen/verlagen. Veel gebruikte CYP3A4-remmers zijn, onder andere, ketoconazol en claritromycine. Veel gebruikte CYP3A4-inductoren zijn, onder andere, carbamazepine en fenytoïne. Daarnaast moet bij gebruik van abirateron een dosisverlaging worden overwogen van geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index die worden gemetaboliseerd door CYP2D6. Veelgebruikte geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2D6 zijn, onder andere, codeïne, metoprolol en tramadol.

Bij gebruik van cabazitaxel dient vaccinatie met een levend verzwakt vaccin vermeden te worden, omdat deze bij immunodepressie door chemotherapeutica kan leiden tot ernstige of fatale infecties.

**Conclusie.** Abirateron is breder toepasbaar dan cabazitaxel, omdat het ook bij patiënten met neutropenie of een geringe-matige leverfunctiestoornis is te gebruiken.

### 3c3 Gebruiksgemak

**Tabel 5. Gebruiksgemak van abirateron en cabazitaxel**

	<i>abirateron</i>	<i>cabazitaxel</i>
toedieningswijze	- per os - te gebruiken met prednison of prednisolon 10 mg/dag per os	- per intraveneus infuus, gedurende 1 uur - te gebruiken met prednison of prednisolon 10 mg/dag per os - aanbevolen premedicatie bestaat uit een antihistaminicum (5 mg dexchlorfeniramine, 25 mg difenhydramine of equivalent), een corticosteroïd (8 mg dexamethason of equivalent), en een H2-antihistaminicum (ranitidine of equivalent), alle i.v. Daarnaast wordt anti-emetische profylaxe aanbevolen, per os of i.v.
toedieningsfrequentie	1 x per dag	1 x per 3 weken

**Conclusie.** Het gebruiksgemak van abirateron (per os) is groter dan dat van cabazitaxel (iv).

### 3d Eindconclusie therapeutische waarde

Op basis van de beperkte beschikbare gegevens en indirecte vergelijking heeft abirateron-prednison bij fitte patiënten (ECOG 0/1) met hormoonresistent prostaatkanker en progressie tijdens of na behandeling met docetaxel, een gelijke therapeutische waarde als cabazitaxel-prednison.

## **4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH**

### **4a Claim van de fabrikant**

“Abirateron heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige standaardbehandeling prednison bij patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij volwassen mannen bij wie de ziekte progressief was tijdens of na een chemotherapieschema op basis van docetaxel.”

### **4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

Toevoeging van abirateron aan prednison is effectiever dan alleen prednison voor fitte patiënten (ECOG 0-1) met de genoemde indicatie. Bij deze groep is de therapeutische waarde van abirateron-prednison gelijk aan die van de gebruikelijke behandeling met cabazitaxel-prednison.<sup>2,3</sup>

## **5. Literatuur**

- 1 Richtlijn Prostaatacarcinoom: diagnostiek en behandeling. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra/Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2007.
- 2 Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem: European Association of Urology; 2011.  
[www.uroweb.org/gls/pdf/08\\_Prostate\\_Cancer%20September%2022nd%202011.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08_Prostate_Cancer%20September%2022nd%202011.pdf).
- 3 Commissie BOM oordeelt over cabazitaxel bij CRPC en everolimus en sunitinib bij PNET. Medische Oncologie. 2011;(3):17-7.
- 4 Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst. 2000;92:205-16.
- 5 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-47.
- 6 Shanbhogue AK, Karnad AB, Prasad SR. Tumor response evaluation in oncology: current update. J Comput Assist Tomogr. 2010;34:479-84.
- 7 Keuren JFW, Thomas CMG, Bonfrèr JMG, et al. Toepassing van tumormarkers in de klinische praktijk. Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:A617.
- 8 De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al.; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011;364:1995-2005.
- 9 De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al.; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010;376:1147-54.
- 10 Wagener DJTh, Mulder PHM de. 'Performance scales' in de oncologie. Ned Tijdschr Geneesk. 1990;134:632-4.
- 11 abirateron (Zytiga). Bijlage I. Samenvatting van de productkenmerken.  
[www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf).
- 12 cabazitaxel (Jevtana). Bijlage I. Samenvatting van de productkenmerken.  
[www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002018/WC500104764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002018/WC500104764.pdf).
- 13 Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. J Clin Oncol. 1999;17:2506-13.
- 14 Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. J Urol. 2002;168:2439-43.
- 15 Tannock F, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone - resistant prostate cancer: A Canadian Randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol. 1996;14:1756-64.
- 16 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report for Zytiga (abiraterone). Londen: EMA; 2011.  
[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002321/WC500112860.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002321/WC500112860.pdf).
- 17 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report for Jevtana (cabazitaxel). Londen: EMA; 2011. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002018/WC500104766.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002018/WC500104766.pdf)



*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 januari 2012.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 17 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## **Bijlage**

### **Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas**

#### **CFH-advies abirateron**

De gebruikelijke behandeling van patiënten met hormoonresistent prostaatkanker en progressie tijdens of na behandeling met docetaxel, omvat bij fitte patiënten (ECOG 0/1) cabazitaxel-prednison en bij minder fitte patiënten ondersteunende zorg, waaronder prednison. Bij fitte patiënten is de effectiviteit van abirateron-prednison, op basis van indirecte vergelijking, gelijk aan die van cabazitaxel-prednison. Bij minder fitte patiënten is de effectiviteit gelijk aan die van prednison. Voordelen van abirateron boven cabazitaxel zijn: mogelijk minder ernstige bijwerkingen, de orale toediening en de toepasbaarheid bij neutropenie en geringe-matige leverfunctiestoornissen.

## Farmaco Economisch rapport abirateron acetaat (Zytiga®) voor gemetastaseerd castratieresistente prostaatanker

### Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel abirateron acetaat (Zytiga®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<b>Economische evaluatie</b>	Voor de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een Markov model in MS Excel.
<b>Vergelijkende behandeling</b>	In de economische evaluatie is abirateron acetaat (AA) plus prednison vergeleken met prednison monotherapie en met cabazitaxel plus prednison.
<b>Belangrijkste klinische aannames</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- AA en cabazitaxel worden met elkaar vergeleken op basis van de COU-AA-301 studie en de TROPIC studie, waarbij placebo + prednison gelijk gesteld wordt aan mitoxantron + prednison</li><li>- Progressievrije overleving wordt voor zowel AA als cabazitaxel gebaseerd op de tijdsduur tot stoppen met AA behandeling (Kaplan-Meier curve) zoals gevonden in de COU-AA-301 studie</li><li>- De behandelduur met cabazitaxel is aan een maximum gebonden (10 cycli) en behandeling met AA vindt plaats tot progressie optreedt.</li><li>- Prednison wordt gegeven tot aan de dood.</li><li>- De utiliteiten worden bepaald door FACT-P data uit de COU-AA-301 studie en omgezet naar EQ-5D door middel van een mapping algoritme.</li><li>- Er wordt voor de disutiliteiten geen onderscheid gemaakt in verschillende typen bijwerkingen.</li><li>- Na stop met behandeling cabazitaxel wordt tot progressie optreedt de utiliteit van AA toegepast.</li><li>- Er wordt in het model geen rekening gehouden met vervolghandelingen omdat er geen consensus bestaat over derde en vierde- lijnsbehandeling van deze patiënten.</li></ul>
<b>Effecten</b>	De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in gewonnen levensjaren (LYG) en voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY). De fabrikant rapporteert een gezondheidswinst van 0,35 LYG of 0,30 QALY per patiënt ten opzichte van prednison monotherapie en 0,07 LYG of 0,07 QALY ten opzichte van cabazitaxel+ prednison.
<b>Kosten</b>	De analyse is uitgevoerd vanuit het gezondheidszorgperspectief. Over een levenslange tijdshorizon bedragen de gemiddelde extra kosten per patiënt € 31.313 ten opzichte van prednison monotherapie (verdisconteerd) en € 4.381 ten opzichte van cabazitaxel+prednison, exclusief kosten door productieverlies.
<b>Doelmatigheid</b>	De fabrikant rapporteert een incrementele kosteneffectiviteitsratio van € 89.785/LYG en een incrementele kostenutiliteitsratio (IKUR) van € 104.454/QALY ten opzichte van prednison monotherapie. Ten opzichte van cabazitaxel+prednison is de ICER € 61.171/LYG en de IKUR € 61.171/QALY.
<b>Eindconclusie</b>	De fabrikant claimt dat behandeling met abirateron acetaat+ prednison effectiever is wat betreft de algehele overleving en progressievrije overleving bij patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatacarcinoom in vergelijking met prednison monotherapie of cabazitaxel+ prednison. De ICERs van AA+prednison versus prednison monotherapie liggen in dezelfde range als die van cabazitaxel+ prednison versus prednison monotherapie. De CFH concludeert dat de doelmatigheid van abirateron acetaat bij de behandeling van gemetastaseerd castratieresistente prostaatacarcinoom voldoende is onderbouwd.

## 1. Inleiding

Abirateron acetaat (AA) is met prednison of prednisolon geïndiceerd voor de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) bij volwassen mannen bij wie de ziekte progressief was tijdens of na een chemotherapieschema op basis van docetaxel. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft vastgesteld dat AA een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de huidige standaardbehandeling prednison en een gelijke waarde ten opzichte van cabazitaxel (Jevtana®) plus prednison. AA komt daarmee in aanmerking voor plaatsing op lijst 1B van het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS). Voor middelen op lijst 1B wordt geen vergoedingslimiet vastgesteld. Daarom is voor plaatsing op lijst 1B onderbouwing van de doelmatigheid in de vorm van een farmaco-economische analyse (kostenutiliteitsanalyse) verplicht, waarin kosten en effecten van de behandeling op de lange termijn in kaart worden gebracht.

De fabrikant van AA heeft een farmaco-economische analyse opgesteld, waarin het effect van AA op behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker gemodelleerd wordt. De CFH beoordeelt in dit rapport de farmaco-economische analyse aan de hand van de "Richtlijnen voor Farmaco-economisch onderzoek". Daarbij stelt de CFH vast of aan de hand van de analyse een betrouwbare uitspraak over de kosteneffectiviteit van de behandeling gedaan kan worden. Daartoe worden de uitgangspunten, methoden en uitkomsten van de analyse één voor één besproken, en per onderdeel beoordeeld. Onder het kopje "Beschrijving" staat een beknopte weergave van de indiening van de fabrikant. Onder het kopje "Discussie" volgt daarop een kritische bespreking van dit onderdeel van de analyse. Onder het kopje "Conclusie" wordt het oordeel van de CFH over het desbetreffende onderdeel weergegeven. De beoordeling van de afzonderlijke onderdelen wordt samengevat in de "Overwegingen en Conclusie" aan het einde van het rapport, waarin de CFH beoordeelt of de kosteneffectiviteit van AA door de farmaco-economische analyse voldoende onderbouwd is.

## 2. Uitgangspunten beoordeling

### 2.a. Keuze vergelijkende behandeling

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. De vergelijkende behandeling in de economische evaluatie dient overeen te komen met de behandeling ten opzichte waarvan de CFH een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld.

**Beschrijving:** De fabrikant heeft in de economische evaluatie AA plus prednison vergeleken met de gebruikelijke behandeling prednison. Recent is ook cabazitaxel (Jevtana®) geregistreerd voor dezelfde indicatie (mCRPC na docetaxel behandeling). Op het moment van indiening van dit dossier was cabazitaxel ook onder beoordeling bij het CVZ. Inmiddels is deze beoordeling door CVZ afgerond en gepubliceerd op de website.<sup>1</sup> Omdat dit ook een nieuw middel betreft kan cabazitaxel niet als gebruikelijke zorg aangemerkt worden. Echter, de aanvrager heeft voor de volledigheid toch een vergelijking proberen te maken met dit middel omdat het in de toekomst waarschijnlijk wel een essentiële vergelijkende behandeling van AA zal worden. Mitoxantron plus prednison (de vergelijkende behandeling van cabazitaxel in de TROPIC studie) is niet als vergelijkende behandeling meegenomen omdat uit interviews met 5 Nederlandse urologen en 5 Nederlandse oncologen bleek dat mitoxantron nauwelijks wordt toegepast in Nederland. De fabrikant heeft in samenwerking met Heron Evidence Development Ltd. een literatuurstudie gedaan naar mogelijke andere behandelingen voor patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom die eerder progressie vertoonden op docetaxel. Hieruit kwam naar voren dat enkel vergeleken kon worden met prednison monotherapie, cabazitaxel + prednison of mitoxantron + prednison. Omdat volgens het deskundigenpanel mitoxantron vrijwel niet gebruikt wordt in de Nederlandse klinische praktijk wordt AA + prednison in de economische evaluatie alleen vergeleken met prednison monotherapie en cabazitaxel + prednison.

**Discussie:** De CFH heeft in het farmacotherapeutische rapport vastgesteld dat AA + prednison effectiever is dan prednison monotherapie en een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van cabazitaxel + prednison. Prednison monotherapie is daarom de aangewezen vergelijkende behandeling. De vraag is echter of AA ook vergeleken moet worden met cabazitaxel omdat dit in de toekomst waarschijnlijk ook een belangrijke vergelijkende behandeling zal worden.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in prednison monotherapie als gekozen vergelijkende behandeling. Gezien de gelijktijdige introductie van cabazitaxel als geneesmiddel bij dezelfde patiëntengroep als AA is de CFH van oordeel dat naast prednison monotherapie AA ook vergeleken moet worden met cabazitaxel.

## **2.b. Studiepopulatie**

Beschrijving: De gemodelleerde populatie is gebaseerd op de COU-AA-301 studie<sup>2</sup> en de TROPIC studie<sup>3</sup>. In de COU-AA-301 studie werden patiënten met mCRPC gerandomiseerd voor behandeling met AA + prednison of voor placebo + prednison. Patiënten kwamen in aanmerking voor deelname indien ze histologisch/cytologisch bewezen prostaatacarcinoom hadden, al eerder behandeld waren met docetaxel, ziekteprogressie vertoonden en continue androgeendepressie hadden. De ziekteprogressie kon op twee manieren vastgesteld worden:

1. volgens de criteria van de prostaat Cancer Working Group (bij twee opeenvolgende stijgingen in prostaatspecifiek antigeen (PSA) waarden ten opzichte van een referentiewaarde), of
2. door radiologisch bewijs van ziekteprogressie in de weke delen of botten.

Daarnaast moesten de patiënten een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score van 2 of minder hebben (op een schaal van 0 tot 5, waarbij 0 betekent dat de patiënt volledige actief is zonder beperkingen; 1 betekent dat de patiënt beperkt is in dagelijkse activiteiten maar wel nog mobiel is en nog lichte werkzaamheden kan verrichten; 2 betekent dat de patiënt mobiel is voor 50% van de dagelijkse uren maar niet meer in staat is werkzaamheden te verrichten). Verder moest bij de patiënten de hematologische en chemische laboratorium waarden volgens vooraf beschreven criteria gemeten zijn, inclusief een albumine waarde van 3.0 g per deciliter of hoger.

Patiënten werden niet geïnccludeerd als ze voldeden aan een van de volgende criteria:

- ALAT/ASAT  $\geq 2,5$  bovengrens van referentiewaarden (wel inclusie bij ALAT/ASAT  $\leq 5 \times$  bovengrens en levermetastasen]
- ernstige comorbiditeit,
- klinisch relevante hartziekte,
- virale hepatitis,
- chronische leverziekte,
- ongecontroleerde hypertensie,
- voorgaande behandeling met ketoconazol.

In de COU-AA-301 studie werden 1.195 patiënten geïnccludeerd voor ofwel AA (n=797) of placebo (n=398). De mediane leeftijd van de patiënten was 69 jaar, en 28% van de patiënten was ouder dan 75 jaar. Van de patiënten had 90% bij start van de studie een ECOG - score van 0 of 1 en 10% had een score van 2. De mediane behandelduur was 8 maanden in de AA groep en 4 maanden in de placebo groep. De mediane follow-up in de totale groep was 12,8 maanden.

Voor behandeling met cabazitaxel is het model gebaseerd op gegevens uit de TROPIC studie.<sup>3</sup> In de TROPIC studie werden patiënten met mCRPC na hormonale behandeling en progressie tijdens of na docetaxel gerandomiseerd voor behandeling met cabazitaxel + prednison of behandeling met mitoxantron + prednison. Van deze patiënten had 92% bij start van de studie een ECOG-score van 0 of 1 en had 8% een ECOG-score van 2.

Discussie: De studiepulatie komt voldoende overeen met de patiëntenpopulatie die in de praktijk met AA behandeld zal worden. De therapeutische gelijke waarde tussen AA en cabazitaxel is echter vastgesteld voor de fitte patiënten met ECOG-score 0 of 1. Omdat deze groepen in beide studies van gelijke grootte waren (90% en 92%) en ook het merendeel van de patiënten betrof is de CFH van mening dat in de economische evaluatie uitgegaan kan worden van de gehele groep.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen studiepulatie.

## **2.c. Studieperspectief**

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden. In de analyse dienen direct medische kosten en direct en indirect niet medische kosten meegenomen te worden. Indirecte medische kosten gemaakt in gewonnen levensjaren dienen volgens de richtlijnen niet meegenomen te worden.

Beschrijving: De fabrikant geeft aan de analyse vanuit het gezondheidszorg perspectief uitgevoerd te hebben. Dit betekent dat alleen de direct medische kosten meegenomen zijn in de analyse. De indirect niet-medische kosten van productiviteitsverlies laten zij buiten beschouwing vanwege de hoge mediane leeftijd van de deelnemers aan de COU-AA-301 studie (69 jaar) en de TROPIC studie

(68 jaar) en de ernst van de aandoening. De tien experts geven ook aan dat door de ernst van de aandoening het onwaarschijnlijk is dat de patiënten nog werkzaam zijn.

Discussie: In de analyse zijn alleen de direct medische kosten meegenomen. Het niet meenemen van de indirect niet-medische kosten is voldoende onderbouwd. De aanvrager geeft aan dat de direct niet-medische kosten (reiskosten en informele zorg) niet meegenomen worden omdat deze kosten te verwaarlozen zijn ten opzichte van de medicatiekosten. De aanvrager geeft de volgende redenen voor het weglaten van deze kosten:

1. de IKUR's worden voornamelijk bepaald door de hoge medicatiekosten, de andere kosten hebben maar minimale impact op de IKUR's,
2. het verzamelen van deze gegevens is in deze patiëntenpopulatie erg lastig gezien de ernst van de aandoening,
3. er zal niet veel verschil in reiskosten zijn tussen de behandelingen omdat de patiënten sowieso vaak naar het ziekenhuis moeten,
4. de patiënten behandeld met AA of cabazitaxel zullen langer leven en dus vaker naar het ziekenhuis gaan (meer reiskosten), maar zullen zich ook beter voelen en dus minder thuiszorg nodig hebben.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gekozen perspectief en het buiten beschouwing laten van de (in)direct niet-medische kosten.

## **2.d. Analyse periode**

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen.

Beschrijving: De analyseperiode is levenslang. Er is gemodelleerd voor een tijdshorizon van 10 jaar, waarbij na ongeveer 6 jaar alle patiënten in het model overleden zijn. De mediane leeftijd van de patiënten uit de COU-AA-301 studie was 69 jaar en in de TROPIC studie 68 jaar. Door de beperkte overlevingsduur van patiënten met gemetastaseerd prostaatcarcinoom bedraagt de maximale tijdshorizon in het model 10 jaar. De cycluslengte van het model bedraagt 3 weken. Patiënten worden behandeld met abirateron acetaat tot ziekteprogressie optreedt.

Discussie: De cycluslengte in de COU-AA-301 studie is eigenlijk 4 weken, maar omdat chemotherapieën doorgaans in 3 weken tijd gegeven worden is de cyclusduur in het model ook omgezet naar 3 weken. Omdat AA en prednison toch doorlopend gegeven worden is dit geen probleem. De levenslange tijdshorizon en behandelduur sluiten goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analyseperiode.

## **2.e. Modelling**

Beschrijving: De fabrikant heeft gebruik gemaakt van een survival-based simulatie model met drie gezondheidstoestanden om de kosten en effecten over de langere termijn te voorspellen.

Discussie: Vanwege het ontbreken van gegevens over de lange termijn effecten van behandeling en vanwege de te korte tijdshorizon van de beschikbare klinische studies is het gebruik van een modelleringstudie gerechtvaardigd.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de keuze voor modellering.

# **3. Methoden**

## **3.a. Analyse techniek**

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden.

Beschrijving: De fabrikant heeft een kosteneffectiviteitsanalyse en een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd.

Discussie & Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analysetechniek.

## **3.b. Effectparameters**

Beschrijving: De effecten van de te vergelijken behandelingen worden uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en in gewonnen levensjaren (LYG). QALY's worden

berekend door het aantal jaren dat een patiënt in leven is te vermenigvuldigen met een waarde voor de kwaliteit van leven (utiliteit).

Overall survival (OS) was de primaire uitkomstmaat in zowel de COU-AA-301 studie<sup>2</sup> als in de TROPIC studie<sup>3</sup> en de meest relevante uitkomstmaat in late stadium oncologie studies. De Kaplan Meier OS data van prednison monotherapie (n= 398) uit de COU-AA-301 studie werd met behulp van een Weibull functie en behandeling als covariaat omgezet in een referentie OS curve die geschikt is voor de economische evaluatie. De survival curven voor AA + prednison en cabazitaxel + prednison worden met behulp van de Weibull functie omgezet in representatieve OS Weibull curven, die geschikt zijn voor de economische evaluatie.

Omdat in de economische evaluatie AA + prednison naast prednison monotherapie ook vergeleken moet worden met cabazitaxel + prednison wordt ook gebruik gemaakt van de OS data uit de TROPIC studie<sup>3</sup>. De vergelijkende behandeling in de TROPIC studie was echter anders dan die in de COU-AA-301 studie, namelijk mitoxantron + prednison. De aanvrager gaat er in de economische evaluatie vanuit dat prednison monotherapie gelijk is aan mitoxantron + prednison omdat beiden in gepubliceerde studies<sup>4-6</sup> geen effect op OS laten zien (aannahme Hazard ratio=1). Opgemerkt dient wel te worden dat deze studies kijken naar chemotherapienaïeve patiënten en niet naar reeds met chemotherapie behandelde patiënten. Door gebrek aan informatie over reeds met chemotherapie behandelde patiënten en indirecte vergelijking middels mixed treatment analyse dus niet mogelijk is, gaat de aanvrager ervan uit dat ook bij de met chemotherapie behandelde groep patiënten OS van mitoxantron versus prednison monotherapie niet zal verschillen. In tabel 1 staan de overall survival hazard ratio's die gebruikt zijn voor de OS curven.

*Tabel 1: Overzicht van overall survival hazard ratio's per behandeling*

<b>Behandeling</b>	<b>Gemiddelde Hazard ratio voor overall survival versus prednison monotherapie (95% CI)</b>	<b>bron</b>
Abirateron acetaat plus prednison	0,646 (0,543, 0,768)	COU-AA-301 <sup>2</sup>
Prednison monotherapie	1 (1,1)	Aanname op basis van studies <sup>4-6</sup>
Mitoxantron plus prednison	1 (1,1)	Aanname op basis van studies <sup>4-6</sup>
Cabazitaxel plus prednison	0,70 (0,59, 0,83)	TROPIC <sup>3</sup>

Progressie- vrije overleving (PFS) is een andere belangrijke uitkomstmaat in oncologie studies. De COU-AA-301 studie en TROPIC studie hebben beiden PFS gemeten maar op een andere manier. Deze gegevens waren echter niet rechtstreeks bruikbaar voor het vullen van het economische model omdat de klinische experts aangeven dat in de klinische praktijk ziekteprogressie niet wordt gemeten aan de hand van slechts één maat, maar een combinatie van maten. In het economische model wordt tijd tot stoppen met behandeling als proxy genomen voor PFS, enerzijds omdat PFS dus niet eenduidig gemeten is in de studies en anderzijds omdat de tijd tot stoppen met behandeling continu gemeten is in tegenstelling tot PFS dat slechts om de 3 maanden gemeten werd. Aangenomen wordt verder dat cabazitaxel dezelfde PFS heeft als AA. Dit is een conservatieve aanname omdat de PFS zoals gemeten in de TROPIC studie korter is dan de PFS zoals gemeten in de COU-AA-301 studie. Maar zo kan wel voor beide behandelingen patiënten-level data uit de COU-AA-301 studie gebruikt worden om PFS te bepalen. PFS (oftewel tijd tot stoppen behandeling) werd bepaald door een constante Hazard rate voor progressie vanaf het laatste punt waarop Kaplan Meier gegevens voor PFS beschikbaar waren. De Hazard rate wordt geschat als de gemiddelde progressie tijdens de laatste 3 cycli van de trial omdat de Kaplan-Meier curve tijdens deze periode van helling veranderde. Deze aanname is getoetst in gevoeligheidsanalyses.

Behandelduur met cabazitaxel is echter wel anders dan die voor AA en prednison. Aangenomen wordt dat prednison gegeven wordt tot de dood. AA wordt gegeven tot progressie optreedt volgens de gegevens uit de COU-AA-301 studie. Dus voor AA is behandelduur gelijk aan de PFS. Voor cabazitaxel daarentegen is dit verschillend. Omdat dit een toxisch middel betreft mag het slechts 10 cycli (van 3 weken) gegeven worden. Daarom worden PFS en behandelduur apart gemodelleerd. Behandelduur van cabazitaxel werd geschat door het extrapoleren van de mediane behandelduur zoals gerapporteerd in de TROPIC studie naar een exponentiële curve van tijd tot stoppen behandeling tot een maximum van 10 cycli.

Bijwerkingen: Data over de graad 3 en 4 bijwerkingen als gevolg van de behandelingen zijn verzameld uit de klinische studies. In tabel 2 staan de data zoals meegenomen in het model.

*Tabel 2 Overzicht van bijwerkingen graad 3/4 zoals meegenomen in het model per behandelgroep*

	Abirateron	Prednison	Cabazitaxel
	<i>Bron:</i> COU-AA-301 <sup>2</sup>	COU-AA-301 <sup>2</sup>	TROPIC <sup>3</sup>
Neuropathie	0%	0%	1%
Neutropenie	0%	0%	82%
Febriële Neutropenie	0%	0%	8%
Thrombocytopenie	1%	1%	4%
Anemie	8%	7%	11%
Edema	2%	1%	0%
Hypokalemie	4%	1%	0%
Hypertensie	1%	0%	0%
Arthralgie	4%	4%	1%
Asthenie	2%	2%	5%
Diarree	1%	1%	6%
Dyspneu	1%	2%	1%
Vermoeidheid	8%	10%	5%
Misselijkheid	2%	3%	2%
Overgeven	2%	3%	2%

Utiliteiten zijn ook een belangrijke uitkomstmaat bij de behandeling van mCRPC patiënten. In de literatuur zijn studies te vinden die utiliteiten bij prostaatkanker beschrijven.<sup>7-13</sup> Volgens de fabrikant kijkt echter geen enkele studie naar de specifieke patiëntenpopulatie waarvoor AA geïndiceerd is. Daarom maken zij in hun model gebruik van de kwaliteit van leven zoals gemeten in de COU-AA-301 studie middels de ziektespecifieke FACT-P vragenlijst. Om de FACT-P data middels mapping om te zetten naar de generieke EQ-5D werd door de aanvrager gebruik gemaakt van een algoritme gepubliceerd door Wu et. al. (2007).<sup>14</sup> De fabrikant ontdekt bij de uitvoering van deze mapping exercitie echter een fout in het algoritme en maakt daarom gebruik van de groep patiënten met mCRPC uit de Disease Specific Programme (DSP) data<sup>15</sup>, verzameld door middel van interviews met artsen in vooral Europa en de VS. Met behulp van deze data werd op dezelfde manier zoals gedaan in de publicatie van Wu et al., een algoritme gecreëerd om de FACT-P data om te zetten naar EQ-5D. Dit algoritme is vervolgens toegepast op de data van de COU-AA-301 studie.

Als uitgangswaarde voor alle utiliteiten in het model is de gemiddelde baseline waarde van kwaliteit van leven gebruikt van een mCRPC patiënt (0,8). Patiënten die stoppen met behandelingen (dus progressie vertonen) krijgen een utiliteit van 0,715. Vervolgens zijn op basis van een repeated measures mixed- effect model de effecten van behandeling en bijwerkingen op de baseline utiliteiten bepaald. Gebruik van AA resulteerde in een statistisch significante toename in utiliteit van 0,04 tijdens de progressievrije periode. Het optreden van een graad 3/ 4 bijwerking was gerelateerd aan een daling van 0,067 in utiliteit.

Zoals hiervoor ook al aangegeven heeft de fabrikant een literatuurstudie uitgevoerd naar kwaliteit van leven metingen bij mensen met prostaatkanker. Ze hebben 7 studies gevonden die wel beschreven worden maar waar verder niets mee gedaan wordt. De studie van Sandblom et al. (2004)<sup>7</sup> laat utiliteiten (op basis van de EQ-5D) van patiënten met prostaatkarcinoom in Zweden zien die variëren tussen de 0,46 en 0,77. Een relevante studie die ook is gebruikt voor de cabazitaxel vergoedingsaanvraag en die specifiek naar mCRPC patiënten kijkt wordt niet beschreven door de fabrikant.<sup>16</sup> De utiliteit is in die studie 0,635, dus ook een stuk lager dan de utiliteiten die de fabrikant hier gebruikt. De vraag is echter in hoeverre deze US data ook gelden voor de Nederlandse situatie.

De disutiliteiten als gevolg van graad 3 en 4 bijwerkingen worden allen geschat op 0,067 ongeacht type bijwerking. Uit een literatuurstudie gedaan door de fabrikant blijken de disutiliteiten tussen de verschillende bijwerkingen wel degelijk te verschillen, maar is er volgens hen geen schatting te geven vanwege de verschillen in waarden, bestudeerde ziektebeelden (anders dan prostaatkarcinoom) en waarderingsmethodieken.

In tabel 3 staat een overzicht van de (dis)utiliteiten die uiteindelijk gebruikt zijn als input voor het model.



**Tabel 3: Overzicht van de (dis)utiliteiten per gezondheidstoestand**

Gezondheidstoestand	Utiliteit	Bron
Baseline mCRPC patiënten	0,80	COU-AA-301 studie <sup>2</sup> + mapping op basis van Wu <sup>14</sup> en Anderson <sup>15</sup>
Incrementeel behandel-effect	0,04	
mCRPC postprogression	0,715	
Incrementeel effect graad 3 of 4 bijwerkingen	-0,067	

**Discussie:** De fabrikant gaat er in de bepaling van OS als input voor het model gemakshalve vanuit dat prednison en mitoxantron + prednison gelijk zijn omdat gepubliceerde studies dat concluderen. Deze studies kijken echter naar chemotherapienaïeve patiënten en niet naar reeds met chemotherapie behandelde patiënten. De CFH is daarentegen van mening dat dit een acceptabele oplossing is vanwege het gebrek aan andere data.

De fabrikant definieert PFS als de tijd tot stoppen met behandeling. Daarnaast wordt PFS van cabazitaxel gelijk gesteld als die van AA. De CFH kan zich vinden in deze aanname gezien het feit dat het een conservatieve schatting voor de cabazitaxel groep is.

De fabrikant heeft gebruik gemaakt van een mapping algoritme van Wu et al. en DSP data om tot EQ-5D te komen. De utiliteiten die gebruikt zijn lijken erg hoog in vergelijking met de utiliteiten zoals gebruikt in de vergoedingsaanvraag van cabazitaxel (gebaseerd op studie van Sullivan) en in vergelijking met andere studies. Daarnaast had voor elk type bijwerking een andere disutiliteit gebruikt moeten worden want gezien de literatuur hierover verschilt dat nogal.

**Conclusie:** De CFH kan zich vinden in de totstandkoming van de voor het model gebruikte effectmaten OS, PFS en de (dis)utiliteiten die gebruikt zijn.

### 3.c. Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

**Beschrijving:** De fabrikant heeft alleen directe medische kosten meegenomen in het model, zoals reeds beschreven in paragraaf 2.c Studieperspectief. Tabel 4 geeft een overzicht van alle gehanteerde kosten. Alle kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2011.

De kosten van cabazitaxel zijn geschat door de fabrikant op basis van buitenlandse prijzen, omdat op het moment van indiening de prijs van cabazitaxel nog niet bekend was. Het blijkt een conservatieve schatting omdat inmiddels bekend is dat de werkelijke prijs in Nederland € 4.590 bedraagt. Voor cabazitaxel worden naast de medicatiekosten ook nog toedieningskosten (een dag behandeling in het ziekenhuis) en pre- medicatiekosten berekend.

In de analyse wordt geen rekening gehouden met dosisaanpassingen omdat dit slechts bij kleine aantallen patiënten in de trial voorkwam (3,5% dosisreductie en 4% dosistoename). Verder wordt geen rekening gehouden met vervolgbehandelingen omdat er geen consensus bestaat over de derde en vierde- lijnsbehandeling van mCRPC patiënten en deze patiënten vaak in zo'n slechte gezondheid verkeren dat vervolgbehandeling niet meer mogelijk is. Prednison wordt daarentegen toegediend tot de dood.

De andere direct medische kosten zijn in kaart gebracht door het panel van oncologen en urologen door middel van het schatten van verwacht zorggebruik per behandeling en ziektestadium. Het zorggebruik werd geschat voor de progressievrije gezondheidstoestand (medicamenteuze behandeling) en de post progressieve toestand (palliatieve zorg). Onderscheid wordt gemaakt in eenmalige kosten (bijvoorbeeld MRI, CT-scan etc.) en kosten die elke cyclus terugkeren (bijvoorbeeld labtesten en bezoek medisch specialist). De kosten in de progressievrije toestand zijn vrijwel gelijk tussen alle behandelingen, met uitzondering van serumtesten (AST en ALT) die de eerste drie maanden 2-wekelijks gedaan worden bij patiënten die met AA behandeld worden. Na 3 maanden behandeling worden de testen nog maandelijks uitgevoerd. Het zorggebruik wordt vervolgens gekoppeld aan eenheidsprijzen van Hakkaart et al.<sup>17</sup>, medicijnkosten.nl<sup>18</sup> en het Farmacotherapeutisch Kompas<sup>19</sup>. In tabel 4 staan de resulterende kosten per gezondheidstoestand en per type behandeling.

De kosten van behandeling van bijwerkingen zijn ook in kaart gebracht door het expertpanel. De kosten die gepaard gaan per type bijwerking staan ook in tabel 4 beschreven. Hierbij wordt ook onderscheid gemaakt in eenmalige kosten en terugkerende kosten. Op basis van de kosten per

bijwerking en het voorkomen van de bijwerkingen zoals vermeld in tabel 2 worden gemiddelde kosten van bijwerkingen per behandelgroep geschat (tabel 5).

Discussie: De kosten zijn bepaald op basis van zorggebruik zoals geïdentificeerd door een expertpanel.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gehanteerde kosten.

**Tabel 4: Identificatie en waardering van kosten per cyclus van 3 weken (2011€)**

Identificatie van kosten	Kosten per cyclus van 3 weken	Bron	Opmerkingen
medicatie: AA	€ 2.310	Janssen Cilag	
medicatie: cabazitaxel	€ 4.221	Aanname van Janssen Cilag	gebaseerd op een geschat lichaamsoppervlak van 2,02 m <sup>2</sup> (gemiddelde in de COU-AA-301 studie)
medicatie: prednison	€ 2	www.medicijnkosten.nl	Wordt gegeven tot de dood
premedicatie cabazitaxel	€ 7,47	www.medicijnkosten.nl	
toediening cabazitaxel	€ 255,40	Hakkaart et al.	Een dag behandeling in ziekenhuis per cyclus
progressievrij: cabazitaxel of prednison mono	€ 214,39		
progressievrij: eerste drie maanden AA	€ 254,56		
progressievrij: vanaf 4e maand AA	€ 232,86		
eenmalig progressievrij	€ 703,26		Deze kosten worden per gezondheidstoestand maar een keer gemaakt en zijn dus niet cyclisch terugkerend
postprogressie: cyclisch	€ 204,85		
postprogressie: eenmalig	€ 1.447,82		Deze kosten worden per gezondheidstoestand maar een keer gemaakt en zijn dus niet cyclisch terugkerend
neuropathie- terugkerend	€ 50,56		
neutropenie	-		Geen behandeling
febriële neutropenie- eenmalig	€ 3.266,96		
trombocytopenie- eenmalig	€ 137,37		
anemie- eenmalig	€ 62,09		
terugkerend	€ 18,06		
edema- eenmalig	€ 84,34		
terugkerend	€ 1,05		
hypokalemie- terugkerend	€ 121,26		
hypertensie- terugkerend	€ 74,31		
arthralgie- eenmalig	€ 22,32		
asthenie (zwakheid)- eenmalig	€ 119,88		
- terugkerend	€ 18,70		
diarree- eenmalig	€ 181,81		
dyspneu- eenmalig	€ 278,68		
vermoeidheid	-		Geen behandeling
misselijkheid- eenmalig	€ 36,57		
- terugkerend	€ 14,70		
overgeven- eenmalig	€ 699,20		
- terugkerend	€ 14,70	Expertpanel, Hakkaart, medicijnkosten.nl, farmacotherapeutisch kompas	

Tabel 5 Gemiddelde eenmalige en terugkerende kosten van bijwerkingen per behandelgroep (€)

<b>Eenmalige kosten</b>	<b>Gemiddelde</b>	<b>SE</b>
Abiraterone	31,40	1,50
Prednisone	39,92	2,21
Cabazitaxel	318,44*	26,95
<b>Terugkerende kosten</b>	<b>Gemiddelde</b>	<b>SE</b>
Abiraterone	8,06	0,51
Prednisone	3,74	0,18
Cabazitaxel	3,95	0,23

\* deze hoge kosten worden voornamelijk veroorzaakt door de hoge kosten voor behandeling van febriële neutropenie

### 3.d. Methode modellering

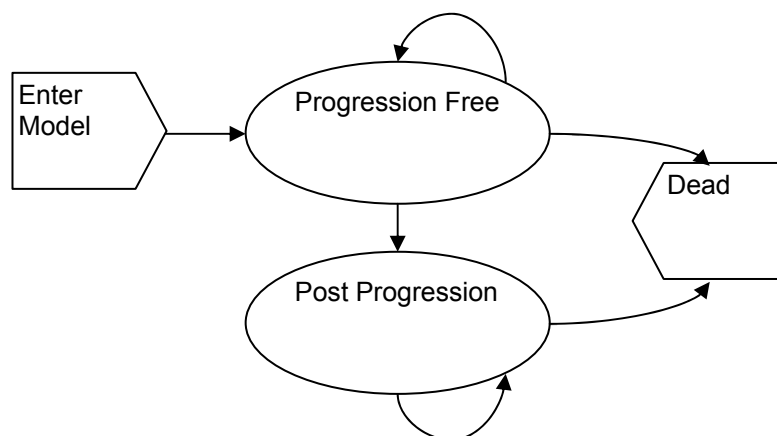
**Beschrijving:** De fabrikant heeft gebruik gemaakt van een survival-based model met drie gezondheidstoestanden, gebouwd in Microsoft Excel.

#### Modelstructuur

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. Patiënten starten in een progressievrije toestand waarin ze actief behandeld worden. Patiënten die ziekteprogressie vertonen maar niet overlijden verplaatsen naar de postprogressie toestand waarin ze niet langer actief behandeld worden. Patiënten kunnen, éénmaal in de postprogressie toestand aangekomen, niet meer in de progressievrije toestand terug komen. Het aantal patiënten dat zich in elke toestand bevindt wordt geschat op basis van de OS en PFS curven van de COU-AA-301 studie. De PFS curve bepaalt het aantal patiënten in de progressievrije toestand. Het aantal patiënten in de postprogressie fase wordt geschat door OS minus PFS en dood wordt gedefinieerd door 1-OS. De utiliteiten en kosten zijn gekoppeld aan de gezondheidstoestanden in het model.

**Discussie:** De structuur van het model is geschikt om de ziekte en behandeling te modelleren. De COU-AA-301 en TROPIC studie vormen goede bronnen voor de transitiekansen in het model. De vraag is echter in hoeverre de gegevens uit beide studies representatief zijn voor de Nederlandse situatie. De CFH merkt op dat het Excel bestand met het elektronische model zeer overzichtelijk, goed gedocumenteerd en daardoor goed te doorgronden is.

**Conclusie:** De CFH kan zich vinden in de methode van modellering.



Figuur 1: Structuur van het gebruikte model

### 3.e. Aannames

Overzicht van gedane aannames	
1.	De progressievrije toestand wordt gedefinieerd door de treatment discontinuation curven van AA + prednison en placebo + prednison uit de COU-AA-301 studie.
2.	In de TROPIC studie die cabazitaxel bestudeerde werd PFS anders gedefinieerd. Daarom werd voor cabazitaxel dezelfde PFS curve als die van AA gebruikt.
3.	Behandelduur van cabazitaxel is wel anders dan die van AA en gebaseerd op de mediane behandelduur zoals gedefinieerd in verschillende relevante studies. Een maximum van 10 cycli (30 weken) wordt aangehouden omdat dit de grens was in de studies.
4.	Baseline utiliteit is voor elke behandeling gelijk. Effect van behandeling met AA zoals geschat in de COU-AA-301 utiliteiten analyse is gelijk voor cabazitaxel. Incrementele verschillen in utiliteiten als gevolg van aan behandeling gerelateerde graad 3 en 4 bijwerkingen worden geschat door het verschil in kans op een graad 3 of 4 bijwerking van cabazitaxel in vergelijking met AA te vermenigvuldigen met de disutiliteit van elke bijwerking. De disutiliteiten zijn voor elke type bijwerkingen gelijk. Van het moment dat behandeling met cabazitaxel stopt tot progressie optreedt, is de utiliteit gelijk aan die van AA.
5.	De kosten van bijwerkingen als gevolg van behandeling met cabazitaxel worden als een geheel behandeld en worden niet verdisconteerd.
6.	De eenmalige medische kosten in de progressievrije toestand worden aan patiënten toebedeeld op het moment dat ze deze toestand verlaten. De eenmalige medische kosten in de postprogressieve toestand worden toebedeeld op het moment van sterfte.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gebruikte aannames.

### 3.f. Gevoeligheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van een gevoeligheidsanalyse een vereiste.

Beschrijving: De fabrikant heeft de robuustheid van de uitkomsten in de base-case analyse onderzocht door middel van univariate gevoeligheidsanalyses voor een aantal kritische parameters in het model. Onderzochte parameters voor de univariate gevoeligheidsanalyses betroffen: tijdshorizon (2, 10 jaar); disconteringsvoet; overleving (-20%, +20%); hazard ratio voor AA (0,543, 0,768); maximale PFS/ behandelduur AA en placebo; mediane behandelduur cabazitaxel (3, 10 cycli); baseline utiliteit mCRPC (0,69, 0,93); toename utiliteit tijdens AA behandeling per cyclus (-20%, +20%); utiliteitswaarde mCRPC post progressie (0,582, 0,868); medische kosten exclusief medicatie (-50%, +50%); kosten bijwerkingen (-50%, +50%).

In een probabilistische gevoeligheidsanalyse is de robuustheid van de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) onderzocht. Tabel 6 geeft de variabelen en de bijbehorende kansverdelingen weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse.

Tabel 6: parameters en kansverdelingen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse			
Parameter	kansverdeling	parameters	bron
Overleving (OS) prednison	Covariate matrix	Intercept en scale	COU-AA-301 studie <sup>2</sup>
PFS/ behandelduur	normaal	SE rondom ieder tijdstip in K-M curve	COU-AA-301 studie <sup>2</sup>
Medische kosten progressievrije fase	Gamma	10% van base-case	Aanname
Medische kosten post-progressie fase	Gamma	10% van base-cas	Aanname
Kosten advese events	Gamma	10% van base-case	Aanname

De onzekerheid in de individuele parameters werden onderzocht door probabilistische kansverdelingen en geanalyseerd door Monte Carlo simulatie (1,000 iteraties).

Discussie: De CFH kan zich vinden in de univariate gevoeligheidsanalyses.

Conclusie: De CFH vindt de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses voldoende.

## 4. Resultaten

### 4.a. Effecten

Behandeling met abirateron acetaat resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van cabazitaxel (0,07 QALY, zie tabel 7) en prednison monotherapie (0,3 QALY).

<b>Tabel 7: Gemiddelde totale effecten per patiënt (afgerond tot twee decimalen), uitgedrukt in het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's) en het aantal gewonnen levensjaren (LYG) voor een 10 jaars analyseperiode.</b>				
	Disconteringsvoet 1,5%		Disconteringsvoet 0%	
	QALY	LYG	QALY	LYG
Abirateron acetaat (AA)	1,10	1,41	1,12	1,43
Cabazitaxel (Ca)	1,03	1,34	1,05	1,36
Prednison mono (Pr)	0,80	1,06	0,81	1,07
<b>Incrementeel AA vs Ca</b>	<b>0,07</b>	<b>0,07</b>	<b>0,07</b>	<b>0,07</b>
<b>Incrementeel AA vs Pr</b>	<b>0,30</b>	<b>0,35</b>	<b>0,31</b>	<b>0,36</b>
<b>Incrementeel Ca vs Pr</b>	<b>0,23</b>	<b>0,28</b>	<b>0,24</b>	<b>0,29</b>

### 4.b. Kosten

De behandeling met AA resulteert in € 4.381 extra kosten (verdisconteerd) ten opzichte van cabazitaxel en € 31.313 ten opzichte van prednison monotherapie. Zie tabel 8 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

<b>Tabel 8: Gemiddelde totale kosten per patiënt, uitgedrukt in 2010 Euro's voor een 10 jaars analyseperiode.</b>		
<i>Directe medische kosten</i>	Disconteringsvoet 4%	Disconteringsvoet 0%
Abiraterone acetaat	€ 37.296	€ 38.360
Cabazitaxel	€ 32.915	€ 33.451
Prednison mono	€ 5.983	€ 6.183
<b>Incrementeel AA vs Ca</b>	<b>€ 4.381</b>	<b>€ 4.909</b>
<b>Incrementeel AA vs predn</b>	<b>€ 31.313</b>	<b>€ 32.177</b>
<b>Incrementeel Ca vs predn</b>	<b>€ 26.932</b>	<b>€ 27.268</b>

### 4.c. Incrementele Kosteneffectiviteitsratio (IKER)

De fabrikant rapporteert een incrementele kostenutiliteitsratio (IKUR) van € 61.171 per QALY en € 61.171 per LYG ten opzichte van cabazitaxel (zie tabel 9).

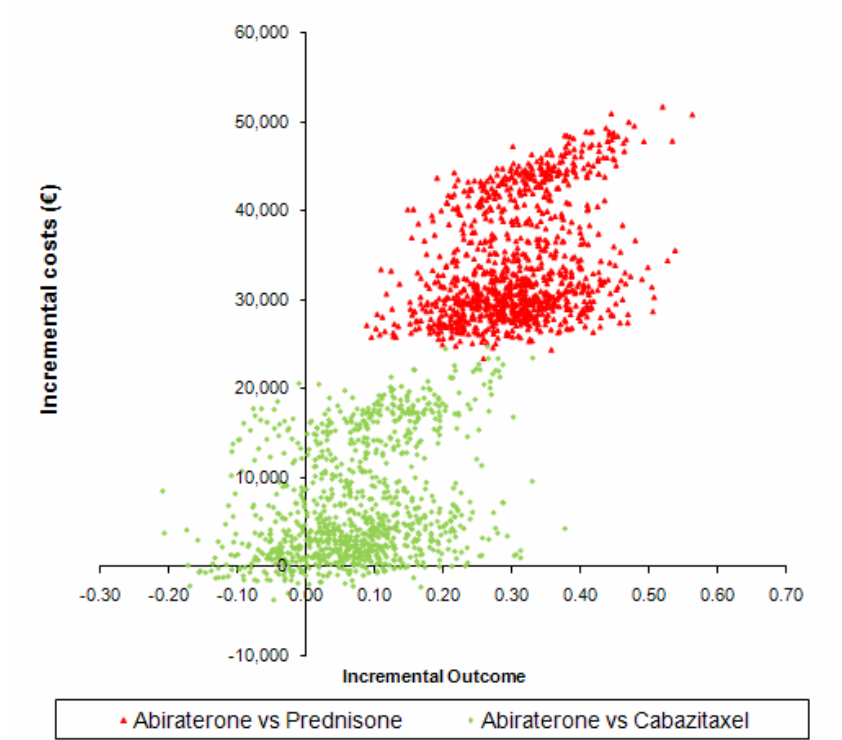
Tabel 9: Incrementele kostenutiliteit van abiraterone acetaat		
	disconteringsvoet kosten 4% effecten 1,5%	disconteringsvoet kosten 0% effecten 0%
IKUR AA vs cabazitaxel	€ 61.171/QALY	€ 66.486/QALY
IKER AA vs cabazitaxel	€ 61.171/LYG	€ 66.486/LYG
IKUR AA vs prednison	€ 104.454/QALY	€ 104.730/QALY
IKER AA vs prednison	€ 89.785/LYG	€ 89.770/LYG
IKUR cabazitaxel vs prednison	€ 117.955/QALY	€ 116.469/QALY
IKER cabazitaxel vs prednison	€97.180	€ 95.810/LYG

#### 4.d. Gevoeligheidsanalyse

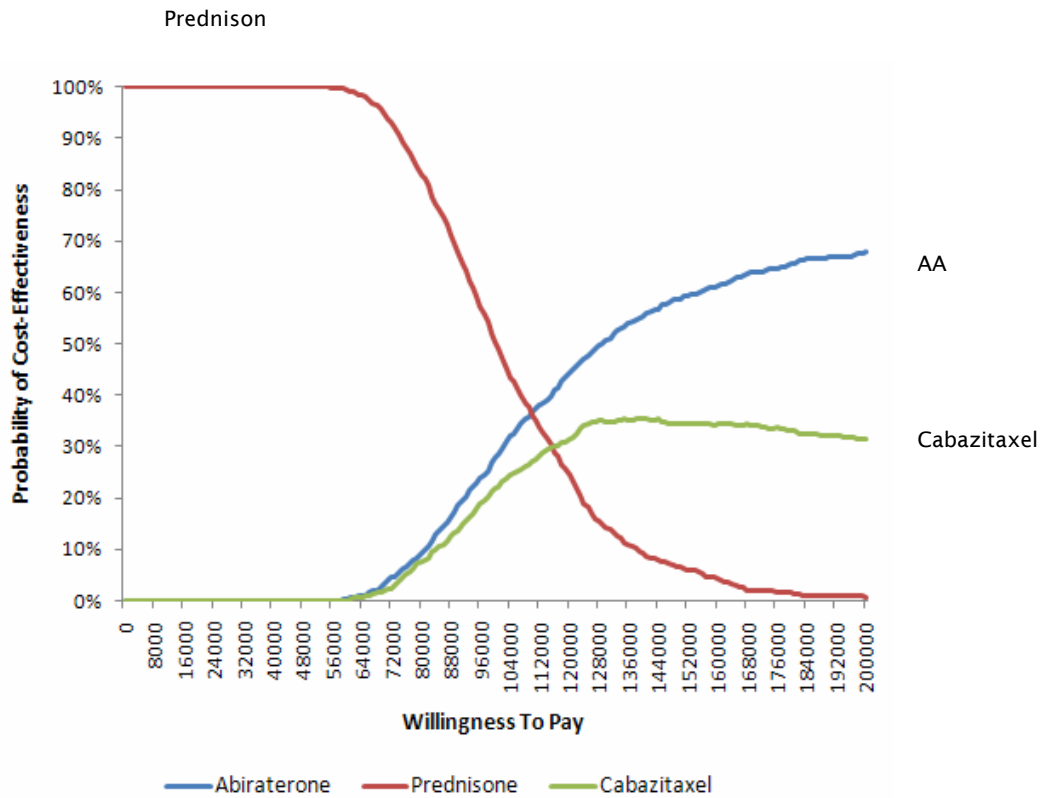
Tabel 10 geeft de resultaten van de univariate en multivariate gevoeligheidsanalyses weer, zoals gerapporteerd door de fabrikant.

Figuur 2 en Figuur 3 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) middels een scatterplot (figuur 2) en cost-effectiveness acceptability curves (figuur 3). Tot een drempelwaarde van € 60.000 per QALY is de kans dat prednison monotherapie kosteneffectief is 100%, bij een drempelwaarde vanaf € 60.000 is AA altijd kosteneffectiever dan cabazitaxel. Vanaf een drempelwaarde van €110.000 is AA altijd kosteneffectiever dan zowel cabazitaxel als prednison monotherapie.

Tabel 10: Resultaten univariate en multivariate gevoeligheidsanalyse & scenarioanalyse (€)						
Onderdeel			IKUR (€/QALY) AA versus prednison monotherapie		IKUR (€/QALY) AA versus cabazitaxel	
	lower	upper	lower	upper	lower	upper
Basecase			104.545		61.311	
Tijdshorizon (jaren)	2	8	148.777	104.454	80.559	61.312
Discontering kosten	0%	3%	107.337	105.151	68.698	63.092
Discontering effecten	0%	3%	101.917	106.992	59.919	62.694
Overleving voor referentie groep (prednison monotherapie)	-20%	+20%	93.126	114.576	55.689	66.186
Hazard ratio voor abiraterone acetaat	0.543	0.768	75.901	159.937	25.799	AA gedomineerd door cabazitaxel
Maximale progressievrije overleving/ behandelduur- AA en placebo+prednison (weken)	82,3		101.058		46.693	
Mediane behandelduur cabazitaxel (cycli)	3	10	104.454	104.454	197.825	AA domineert cabazitaxel
Baseline utiliteit mCRPC	0,69	0,93	120.144	94.621	61.311	61.311
Toename utiliteit tijdens AA behandeling per cyclus	0,032	0,048	106.591	102.400	61.311	61.311
Utiliteit van mCRPC post progressie	0,592	0,868	109.350	103.439	69.932	42.348
Medische kosten (excl. medicatie)	-50%	+50%	101.926	106.981	57.705	64.917
Kosten bijwerkingen	-50%	+50%	104.360	104.547	62.796	59.826
Periode gebruikt voor constante hazard ratio berekening voor progressievrije overleving	Gehele trial periode	Laatste trialjaar	110.937	110.675	100.878	97.883



Figuur 2: Scatterplot van IKUR's uit de probabilistische gevoeligheidsanalyse



Figuur 3: Cost-effectiveness acceptability curve van AA, prednisone monotherapie en cabazitaxel

## 5. Overwegingen en conclusie

De fabrikant claimt dat behandeling met abirateron acetaat + prednison effectiever is wat betreft de algehele overleving en progressievrije overleving van patiënten met mCRPC in vergelijking met prednison monotherapie of cabazitaxel + prednison. De IKURs van abirateron acetaat + prednison versus prednison monotherapie liggen in dezelfde range als die van cabazitaxel + prednison versus prednison monotherapie.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van abirateron acetaat bij de behandeling van gemetastaseerd castratieresistente prostaatcarcinoom voldoende is onderbouwd.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 januari 2012*

## 6. Literatuur

1. College voor Zorgverzekeringen Farmaco-therapeutisch rapport, kostenprognose en vraagstelling doelmatigheidstoets voor cabazitaxel (Jevtana®) bij de indicatie 'hormoonrefractaire gemetastaseerde prostaatkanker', [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl).
2. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. May 26 2011;364(21):1995-2005.
3. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. *Lancet*. (2010);376(9747):1147-54. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial.
4. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol*. Aug 1999;17(8):2506-2513.
5. Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol*. Dec 2002;168(6):2439-2443.
6. Tannock F, Osoba D, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone - resistant prostate cancer: A Canadian Randomized trial with palliative end points. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 14, NO 6 (June), 1996: pp 1756-1764.
7. Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer*. Mar 22 2004;90(6):1163-1168
8. Stewart ST, Lenert L, Bhatnagar V, Kaplan RM. Utilities for prostate cancer health states in men aged 60 and older. *Med Care*. Apr 2005;43(4):347-355
9. Volk RJ, Cantor SB, Cass AR, Spann SJ, Weller SC, Krahn MD. Preferences of husbands and wives for outcomes of prostate cancer screening and treatment. *J Gen Intern Med*. Apr 2004;19(4):339-348
10. Bennet C.L, Chapman G, et al. 1997 A Comparison of Perspectives on Prostate Cancer: Analysis of Utility Assessments of Patients and Physicians. *Eur Urol* 1997;32(suppl 3):86-88
11. Chapman G.B, et al. Prostate Cancer Patients' Utilities for Health States: How It Looks Depends on Where You Stand. *Med Decis Making* 1998; 18:278-286
12. Chapman G.B, et al. A multi-attribute model of prostate cancer patients' preferences for health states. *Quality of Life Research* 8: 171±180, 1999



13. Krahn M, et al. Patient and Community Preferences for Outcomes in Prostate Cancer Implications for Clinical Policy. *MEDICAL CARE*, Volume 41, Number 1, pp 153-164, 2003.

14. Wu EQ, Mulani P, Farrell MH, Sleep D. Mapping FACT-P and EORTC QLQ-C30 to patient health status measured by EQ-5D in metastatic hormone-refractory prostate cancer patients. *Value Health*. Sep-Oct 2007;10(5):408-414.

15. Anderson P, Benford M, et al. Real-world physician and patient behaviour across countries: Disease-specific programmes – a means to understand. *Current medical research and opinion*® Vol. 24, no 11. 2008, 3063-3072

16. Sullivan PW et al. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Qual Life Res.* (2007);16(4):571-575.

17. Hakkaart-van Roijen L, Tan SS, Bouwmans CCA. Handleiding voor kostenonderzoek: Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg (Geactualiseerde versie 2010). College voor Zorgverzekeringen; 2010. Available at: <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/cvzinternet/nl/documenten/rubriek+zorgpakket/cfh/handleiding-kostenonderzoek-2010.pdf>. Accessed 1 June 2011

18. Medicijnkosten. College voor zorgverzekeringen. 2011. Available at: <http://www.medicijnkosten.nl/>. Accessed June 7, 2011.

19. Farmacotherapeutisch Kompas: <http://www.fk.cvz.nl/>

## Kostenconsequentieraming van opname van abirateron acetaat (Zytiga®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

### 1. Inleiding

Abirateron acetaat (AA) is met prednison of prednisolon geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker bij volwassen mannen bij wie de ziekte progressief was tijdens of na een chemotherapieschema op basis van docetaxel.<sup>1</sup>

De CFH heeft in het farmacotherapeutisch rapport voor abirateron acetaat vastgesteld dat dit middel effectiever is dan prednison alleen en een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van cabazitaxel plus prednison.

De behandeling van gemetastaseerd prostaatcarcinoom is palliatief en gericht op levensverlenging en verbetering of behoud van kwaliteit van leven van de patiënt. De behandeling bestaat uit een ingreep in de hormonale huishouding door middel van orchidectomie of medicatie. Na een aantal jaren ontstaat er een ongevoeligheid van prostaatcarcinoom voor deze behandeling.<sup>2</sup> Wanneer in zo'n geval progressie optreedt, wordt gesproken van een castratieresistent of hormoon refractair gemetastaseerd prostaatcarcinoom (mCRPC). Aan patiënten met een mCRPC kan behandeling met docetaxel gecombineerd met prednison worden aangeboden.<sup>2</sup> AA kan worden ingezet indien tijdens of na de eerstelijns chemotherapie met docetaxel progressie optreedt. De Nederlandse richtlijnen hebben deze laatste behandeloptie nog niet opgenomen, in tegenstelling tot de richtlijnen van de European Association of Urology: "voor patiënten na eerstelijns docetaxel chemotherapie wordt cabazitaxel of AA als eerste keus geadviseerd".<sup>3</sup> Cabazitaxel (Jevtana®) is recentelijk als tweedelijns chemotherapie geregistreerd voor dezelfde indicatie en de vergoedingsaanvraag is reeds afgerond door het CVZ.<sup>4</sup> Omdat AA een versnelde registratieprocedure heeft doorlopen bij de CHMP is door het Ministerie van VWS een vervroegde beoordeling voor opname in het GVS toegekend.

Voor de geïndiceerde patiënten worden in deze kostenconsequentieraming de meer- dan wel minderkosten van opname van AA in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) berekend.

### 2. Uitgangspunten

#### *Aantal patiënten*

Prostaatkanker is één van de meest voorkomende vormen van kanker bij mannen in Nederland. In 2009 werden volgens de integrale kankercentra 10.166 nieuwe gevallen gediagnosticeerd.<sup>5</sup>

De geschatte 10-jaars prevalentie bedraagt 62.291 mannen (gegevens 2010).<sup>5</sup>

In de door de CFH vastgestelde kostenprognose van cabazitaxel wordt het aantal patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom geschat op 2.868 in 2008. Verder wordt in datzelfde rapport gesteld dat 54% van deze patiënten behandeld zal worden met chemotherapie (93% docetaxel en 7% mitoxantron). Van de patiënten die progressie vertonen tijdens behandeling met docetaxel komt ongeveer 75% in aanmerking voor een vervolgbehandeling (n=1.080).<sup>4</sup>

Omdat volgens de aanvrager van het onderliggende dossier geen data beschikbaar is omtrent het aantal patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom, baseren zij zich op interviews met 10 klinische experts (5 oncologen en 5 urologen). Volgens hen zijn er in Nederland jaarlijks ongeveer 1.000 patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom die zijn behandeld met docetaxel. Deze schatting is op de volgende manier tot stand gekomen:

- omdat het de laatste fase van prostaatcarcinoom betreft is het nauwkeuriger om uit te gaan van het sterftecijfer dan van het incidentiecijfer:  $n=2.492$  (sterftecijfer 2009).<sup>5</sup>
- 10% overlijdt vóór de mCRPC fase:  $0,9 \cdot 2.492 = 2.243$ .<sup>6</sup>
- 45% is fit genoeg voor docetaxel behandeling:  $0,45 \cdot 2.243 = \pm 1.009$ .<sup>6</sup> Dit is het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor AA of cabazitaxel.

In de kostenprognose van cabazitaxel werd door klinische experts geschat dat van de patiënten die progressie vertonen tijdens behandeling met docetaxel en in aanmerking komen voor vervolgbehandeling (n=1080) in circa 20% van de gevallen vervolgbehandeling zal bestaan uit chemotherapie bestaande uit mitoxantron of cabazitaxel (n=216).<sup>4</sup> De klinische experts verwachten dat circa 40% van de patiënten cabazitaxel zal gaan gebruiken en circa 60% AA. Dit baseren zij op de gebruiksvriendelijkere toepasbaarheid van AA, het gunstigere bijwerkingenprofiel en de bredere toepasbaarheid van AA.

*Substitutie en off-label gebruik*

Er is momenteel geen andere behandeling voor mCRPC patiënten die eerder behandeld zijn met docetaxel, behalve prednison. AA wordt aan prednison toegevoegd en vervangt daarmee geen andere behandeling. Het middel cabazitaxel wordt sinds kort als behandeling bij dezelfde patiëntengroep vergoed middels de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen. Met dit middel moet dus wel rekening gehouden worden in deze kostenraming.

*Dosering en kosten*

De aanbevolen dosering van abirateron acetaat is éénmaal per dag 1.000 mg (4 tabletten van 250 mg) oraal toegediend in combinatie met 10 mg oraal prednison of prednisolon per dag gedurende de hele behandeling met abirateron acetaat.<sup>1</sup>

Behandeling vindt plaats tot progressie optreedt (PSA waarde, radiografische beelden of klinische bevindingen). In de COU-AA-301 fase III studie was de mediane behandelingsduur 8 maanden.<sup>7</sup> In het farmaco-economische model is op basis van deze mediane behandelingsduur de gemiddelde behandelingsduur geschat op 9 maanden. In de berekening wordt uitgegaan van een behandelingsduur van 9 maanden. AA is verpakt per doos van 120 tabletten, dus een doos is voldoende voor 30 dagen, oftewel 1 maand. Tabel 1 geeft een berekening van de kosten per patiënt per jaar.

<b>Tabel 1: Kosten per patiënt</b>	<b>AA (Zytiga®)</b>
AIP	€ 3.300 120 x 250 mg
prijs per verpakking incl. clawback en BTW	€ 3.491
dosering per dag	1000 mg
verpakkingen per jaar	9
<b>Geneesmiddelkosten per patiënt per jaar incl. clawback, receptregel-vergoeding en BTW</b>	<b>€ 31.419</b>
Extra zorgkosten*	€ 350
<b>Totale kosten per patiënt per jaar</b>	<b>€ 31.769</b>

\* De extra zorgkosten hebben betrekking op de bepaling van serumtransaminases (AST en ALT= 2\*€13,39= € 26,78) voordat de behandeling wordt gestart, elke twee weken in de eerste drie maanden en daarna maandelijks. Totale extra kosten per jaar bij 9 maanden behandelingsduur: (1\* €26,78)+ (3\*2\*€26,78)+(6\* €26,78)= € 348,14

*Marktpenetratie*

Aangezien AA nog voor vergoeding in aanmerking moet komen en dit voor cabazitaxel pas recentelijk is gebeurd, is het lastig al iets te zeggen over de marktpenetratie van beide middelen. De fabrikant gaat er voorsnog vanuit dat in jaar 1 50% van de patiënten een behandeling zal ondergaan oplopend tot 70% in jaar 3 (zie tabel 2). In deze KCR werd geschat dat circa 1.009 patiënten in aanmerking komen voor AA of cabazitaxel en dat circa 40% hiervan behandeld zal worden met cabazitaxel en 60% met AA. In tabel 2 staat het mogelijke aantal gebruikers van AA enerzijds en cabazitaxel anderzijds per jaar als uitgegaan wordt van de percentages van de fabrikant.

<b>Tabel 2: Schatting van het aantal gebruikers</b>	<b>Jaar 1</b>	<b>Jaar 2</b>	<b>Jaar 3</b>
Totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt	1.000	1.000	1.000
Marktpenetratie	50%	60%	70%
Aantal patiënten rekening houdend met marktpenetratie	500	600	700
<b>Aantal gebruikers abirateron acetaat (60%)</b>	<b>300</b>	<b>360</b>	<b>420</b>
<b>Aantal gebruikers cabazitaxel (40%)</b>	<b>200</b>	<b>240</b>	<b>280</b>

### 3. Kostenconsequentieraming

Tabel 3 geeft een raming van de verwachte kosten ten laste van het farmaciebudget.

<b>Tabel 3: Raming van de totale kosten van abirateron acetaat</b>	<b>Geneesmiddelkosten</b>	<b>Gerelateerde zorgkosten</b>	<b>Totale kosten</b>
kosten per patiënt per jaar	€ 31.419	€ 350	€ 31.769
kosten voor 300 patiënten	€ 9.426.000	€ 105.000	€ 9.531.000
kosten voor 420 patiënten	€ 13.196.000	€ 147.000	€ 13.343.000

### 4. Conclusies

Opname van abirateron acetaat (Zytiga®) op bijlage 1B van het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die geraamd worden op €9 tot €13 miljoen per jaar. Hierbij wordt rekening gehouden met het beschikbaar komen van het middel cabazitaxel. Uit de kostenprognose van cabazitaxel blijkt dat er per jaar ongeveer 216 patiënten in aanmerking komen voor behandeling. Uitgangspunt is dat deze patiënten 6 kuren voltooien, de kosten bedragen dan €27.540 per patiënt. Opgemerkt dient te worden dat dit alleen de geneesmiddelkosten betreffen en dat extra kosten zoals kosten voor infusies, premedicatie, polikliniekbezoeken en het gebruik van groeifactoren niet in dit bedrag zijn meegenomen. De geprognosticeerde kosten voor cabazitaxel bedragen dan per jaar minimaal € 5.9 miljoen.

### 5. Referenties

1. SmPC abirateron acetaat (Zytiga®)
2. CBO (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg). Richtlijn Prostaatacarcinoom: diagnostiek en behandeling, august 2007, accessed 1 June 2011
3. Heidenreich A., et al. EAU guidelines on prostate cancer.
4. College voor Zorgverzekeringen, Farmaco-therapeutisch kompas, kostenprognose en Vraagstelling Doelmatigheidstoets cabazitaxel (Jevtana®). [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl), 2011.
5. <http://www.cijfersoverkanker.nl>
6. Consensusmeeting abirateron 22 juni 2011 (in dossier)
7. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abirateron and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. May 26 2011;364(21):1995-2005.

## Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

---

Product: abiraterone (Zytiga®)

Aanvraag: 1B

Besproken op: 23-01-2012 en 28-11-2011

### 23-01-2012

#### Agendapunt 12

*abirateron (Zytiga®;1B) CFH 179/2011062607*

##### Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van abirateron voor gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom met progressie na of tijdens behandeling met docetaxel. Er zijn reacties van belanghebbende partijen ontvangen.

##### Discussie

##### *FT-rapport*

Er zijn geen opmerkingen.

##### *Brieven*

In de brief aan de fabrikant zal het woord “overigens” worden verwijderd in het gedeelte waar CVZ reageert op de toelichting op de Europese richtlijn. Het woord “zwakke” wordt verwijderd in het gedeelte over het oordeel van de CFH over de therapeutische waarde waar gesproken wordt over een “indirecte vergelijking”.

##### *KCR*

De Commissie is het eens met de doorrekening.

##### Besluit

De Commissie besluit definitief dat abirateron in combinatie met prednison bij fitte patiënten (ECOG 0 of 1) bij behandeling van gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom met progressie na of tijdens behandeling met docetaxel, een gelijke therapeutische waarde heeft als cabazitaxel in combinatie met prednison.

De Commissie gaat definitief akkoord met de kostenconsequentieraming, waarbij de meerkosten geraamd worden op 9 tot 13 miljoen euro per jaar. Hierbij is rekening gehouden met het beschikbaar komen van het geneesmiddel cabazitaxel.

### 28-11-2011

#### Agendapunt 6

*abirateron (Zytiga®;1B) CFH 177/2011062607*

##### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van abirateron voor gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom met progressie na of tijdens behandeling met docetaxel.

##### Discussie

##### *FT-rapport*

Een deel van de Commissie vindt dat geen indirecte vergelijking mogelijk is met cabazitaxel in combinatie met prednison, vanwege gebruik van verschillende patiëntengroepen en een verschillende ‘comparator’ in de studies. De Commissie stelt voor om de ‘comparator’ vergelijkbaar te maken, zodat de gegevens wel vergeleken kunnen worden. Het CVZ zal het rapport conform de discussie aanpassen en vóór het uitsturen nog voorleggen aan vier leden van de Commissie (actiepunt 4). De zin dat prostaatcarcinoom androgenen nodig heeft om te kunnen bestaan onder werkingsmechanisme is te absoluut gesteld en zal worden herzien. De Commissie stelt voor om de gegevens uit het tijdschrift Medische Oncologie uit het rapport te verwijderen, omdat deze bron niet ‘peer-reviewed’ is. Zowel in het FT- en CFH-rapport als in het CFH-advies zal worden benadrukt dat tot gelijke therapeutische waarde is besloten op basis van een indirecte vergelijking van studies. In het CFH-advies zal de laatste zin worden verwijderd over “onvoldoende gegevens om een voorkeur uit te spreken”.

##### *FE-rapport*

De Commissie heeft geen bezwaar tegen de omzetting naar EQ-5D waarden door middel van het toepassen van een 'mapping' algoritme op FACT-P data. De Commissie vindt de hoogte van de utiliteiten niet te hoog en het zal op het uiteindelijke resultaat niet zo veel uitmaken. Er wordt voorgesteld om te spreken van "de economische evaluatie is voldoende uitgewerkt om een onderbouwd oordeel te geven over de kosteneffectiviteit en doelmatigheid" in plaats van "is voldoende uitgewerkt." Strikt genomen had voor abirateron alleen een analyse gedaan mogen worden op het percentage fitte patiënten, omdat cabazitaxel alleen bij fitte patiënten gegeven wordt. Echter, omdat de grootte van de groep patiënten met ECOG-score 0-1 in beide studies vrijwel gelijk is (circa 90%) is dit niet meer zo'n groot probleem. De Commissie zou graag gegevens zien over de kwaliteit van leven, omdat er mogelijk een verschil is tussen de kwaliteit van leven bij behandeling met abirateron en cabazitaxel.

*KCR*

De Commissie merkt op dat de kosten van abirateron in de praktijk mogelijk niet lager zullen uitvallen door gebruik van het intramuraal gebruikte cabazitaxel, omdat fitte patiënten mogelijk eerst abirateron zullen krijgen.

Besluit

De Commissie besluit dat abirateron in combinatie met prednison bij fitte patiënten (ECOG 0 of 1) bij behandeling van gemetastaseerd castratieresistent prostaatscarcinoom met progressie na of tijdens behandeling met docetaxel, een gelijke therapeutische waarde heeft als cabazitaxel in combinatie met prednison.

De Commissie gaat akkoord met de kostenconsequentieraming, waarbij de meerkosten geraamd worden op 16 tot 22 miljoen euro per jaar.

De rapporten worden aangepast conform de discussie en zullen naar de fabrikant, de beroepsgroep cieBOM van de NVMO, de patiëntenvereniging Stichting Contactgroep Prostaatkanker en Nederlandse Federatie van Kanker patiëntenorganisaties worden gestuurd.