

RAPPORT

2022

FORENKLET METODEVURDERING

Kombinasjon av abirateron
og docetaxel hos pasienter
med nydiagnostisert de
novo metastatisk cancer
prostata

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Kombinasjon av abirateron og docetaxel hos pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata: forenklet metodevurdering

English title Combination of abiraterone and docetaxel in patients with newly diagnosed de novo metastatic prostate cancer: a rapid HTA

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Geir Smedslund, prosjektleder,
Louise Forsetlund, seniorforsker
Gunn Eva Næss, forskningsbibliotekar

ISBN 978-82-8406-336-2

Publikasjonstype Forenklet metodevurdering

Antall sider 7 (10 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum for nye metoder

Sitering Smedslund G, Forsetlund L, Næss GE. Kombinasjon av abirateron og docetaxel hos pasienter med nydiagnostisert de novo metastatisk cancer prostata: forenklet metodevurdering [Combination of abiraterone and docetaxel in patients with newly diagnosed de novo metastatic prostate cancer: a rapid HTA] Rapport 2022. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2022.

Forord

Område for helsetjenester, Folkehelseinstituttet (FHI), fikk i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å lage en forenklet metodevurdering om kombinasjon av abirateron og docetaxel i behandlingen av nydiagnostisert prostatakraft med spredning (ID2021_138). Etter å ha gjennomført et systematisk litteratursøk viste det seg at bare fantes én studie som tilfredsstilte inklusjonskriteriene, og vi har derfor valg å presentere resultatene som en svært forenklet formidlings sak. Notatet er relevant for norske klinikere og beslutningstakere.

Bidragstere

Prosjektleder: Geir Smedslund

Interne prosjektmedarbeidere ved FHI: Louise Forsetlund og Gunn Eva Næss.

Takk til Jon Reidar Iversen, overlege, fagansvarlig medikamentell prostatacancerbehandling ved Oslo universitetssykehus og Christian Ekanger, overlege ved Haukeland universitetssykehus for verdifulle kommentarer om utforming av problemstilling og rapport. Takk også til Elisabet Hafstad for fagfelle vurdering av litteratursøket.

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i notatet.

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Kjetil Gundro Brurberg
avdelingsdirektør

Geir Smedslund
Prosjektleder

Resultater

Hovedfunn og konklusjon

Abirateron gitt sammen med docetaxel sammenlignet med docetaxel alene gir muligens økt progresjonsfri overlevelse og total overlevelse hos menn med hormonsensitiv kreft i prostata med spredning ved oppdagelsestidspunktet.











Hva sier forskningen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere og vurdere studier om effekten av å kombinere abirateron og docetaxel hos personer som har nydiagnostisert de novo metastatisk kreft i prostata sammenlignet med docetaxel alene (standardbehandling). Resultatene er oppsummert i tabellen på neste side, men i hovedtrekk er det slik at en kombinasjon av abirateron og docetaxel sammenlignet med docetaxel alene muligens gir:

- en stor økning i progresjonsfri overlevelse
- en stor økning i total overlevelse
- en stor økning i CRPC¹ fri overlevelse
- en stor økning i prostata cancer spesifikk overlevelse
- en liten økning i alvorlige bivirkninger

¹ CRPC står for «Castration Resistant Prostate Cancer», dvs kreftsvulster som fortsetter å vokse på tross av at det blir gitt androgensupprimerende behandling.

Tabell 1: Oppsummering av hovedfunn (Summary of Findings) for sammenligningen av abirateron og docetaxel i kombinasjon versus docetaxel alene

Hva skjer?	Hvor stor er forskjellen?	Tillit til resultatet*	Absolutt effekt**	Relativ effekt
Progresjonsfri overlevelse Abirateron og docetaxel gir muligens moderat økt overlevelse sammenliknet med docetaxel alene	 Stor	 Lav	Økning fra 2,0 til 4,5 år	HR 0,50 (99,9 % KI 0,34-0,71)
Total overlevelse² Abirateron og docetaxel gir muligens en liten økning i total overlevelse sammenliknet med bare docetaxel	 Stor	 Lav	Ikke rapportert	HR 0,75 (95,1 % KI 0,59-0,95)
CRPC fri overlevelse Abirateron og docetaxel gir muligens en stor økning i overlevelse sammenliknet med bare docetaxel	 Stor	 Lav	Økning fra 1,5 til 3,2 år	HR 0,38 (95 % KI 0,31-0,47)
Prostata cancer spesifikk overlevelse Abirateron og docetaxel gir muligens en liten økning i prostata cancer spesifikk overlevelse sammenliknet med bare docetaxel	 Stor	 Lav	Ikke rapportert	HR 0,69 (95 % KI 0,53-0,90)
Alvorlige bivirkninger Abirateron og docetaxel gir muligens noen flere alvorlige bivirkninger sammenliknet med bare docetaxel	 Liten	 Lav	Rapportert av 63% (217 av 347) som brukte abirateron og docetaxel vs. 52% (181 av 350) for docetaxel alene	RR 1,21 (95 % KI: 1,06-1,38)
<p>HR (Hazard ratio), RR (Risk ratio), KI (konfidensintervall) – et mål på hvor usikkert resultatet er på grunn av tilfeldigheter.</p> <p>*Tillit til resultatet handler om vi kan være trygge på at resultatet gjenspeiler virkeligheten. Vi har nedgradert to nivåer på grunn av uklar risiko for systematiske skjevheter i studien (manglende blinding, endringer i protokollen underveis i studien, og at studien fortsatt pågår.)</p> <p>** Vurdering av hva som er en stor, moderat, eller liten hazard ratio (HR) vil nødvendigvis bygge på en skjønsmessig vurdering. Vi har basert vurderingene våre på hva fagekspertene har uttalt og oppgir også både relative og absolutte effekter i tabellen.</p> <p>*** Ikke rapportert fordi den forhåndsbestemte statistiske styrken ikke ble oppnådd for dette utfallet.</p>				

² Det er av interesse om pasienter med høy-volum versus lav-volum metastaser har ulik nytte av behandling. Resultatene viser at undergruppen med høy-volum metastaser i populasjonen som fikk ADT + docetaxel kan ha større effekt (HR 0,72 95,1 % KI: 0,55-0,95) enn gruppen med lav-volum metastaser (HR 0,83, 95,1 % KI: 0,50-1,39).

Hva er denne informasjonen basert på

Folkehelseinstituttet gjorde et søk i aktuelle forskningsdatabaser (september 2022), og fant én pågående randomisert kontrollert studie (PEACE-1) med til sammen 1172 personer. Resultatene i vår rapport bygger på en subgruppe på 710 deltakere som fikk docetaxel (med eller uten abirateron). Deltakerne var menn, 18 år og eldre, med histologisk eller cytologisk bekreftet de novo metastatisk prostata adenocarcinom. Videre hadde de Eastern Cooperative Oncology Group performance status på 0–1 (eller 2 p.g.a. skjelettsmerter). Deltakerne ble randomisert til fire grupper: (1) bare standardbehandling (178 fikk docetaxel), (2) standardbehandling og strålebehandling (177 fikk docetaxel), (3) standardbehandling og abirateron (n = 177), eller (4) standardbehandling og strålebehandling og abirateron (n = 178). Hovedutfallene var radiografisk progresjonsfri overlevelse og total overlevelse. Studien rapporterte oppfølging opp til 6 år, men den er planlagt å vare i ti år. Vi rapporterer altså resultater fra en interimanalyse.

To forskere vurderte, uavhengig av hverandre, risiko for systematiske skjevheter i resultatene med instrumentet RoB-1 fra Cochrane. Studien var randomisert og åpen (dvs at forskerne ikke forsøkte å skjule hvem som fikk abirateron og hvem som ikke fikk det. Analysene inkluderte alle som ble randomisert (intention to treat). Det ble gjort flere endringer underveis i studien på grunn av at standardbehandlingen endret seg (docetaxel var ikke del av standardbehandlingen i starten av studien), og det er uklart om dette kan ha ført til systematiske skjevheter i resultatene.

Tillit til resultatet (GRADE)

Når vi oppsummerer studier og presenterer et resultat, så er det viktig å si noe om hvor mye tillit vi kan ha til dette. Det handler om hvor trygge vi kan være på at resultatet gjenspeiler virkeligheten. [GRADE](#) er et system vi bruker for å kunne bedømme tilliten til resultatet. I GRADE vurderer vi blant annet:

- hvor godt studiene er gjennomført
- om studiene er store nok
- om studiene er like nok
- hvor relevante studiene er
- om alle relevante studier er fanget opp

Kilde (inkludert studie)

Fizazi, Karim et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2× 2 factorial design. The Lancet 399.10336 (2022): 1695-1707 (Tilgjengelig [her](#)).

Tabell 2: Oppsummering av våre inklusjonskriterier (midterste kolonne) og karakteristika fra den inkluderte studien (høyre kolonne)

PICO	Hva lette vi etter?	Hva kjennetegner den inkluderte studien?
Populasjon	Menn over 18 år som hadde kreft i prostata hvor kreften hadde spredning da den ble oppdaget (de novo). Pasientene var hormonsensitive (kreftcellene påvirkes av hormoner som testosteron)	Medialder var 67 år. 71 prosent hadde ECOG status ³ 0, og 29 prosent hadde status 1 eller 2. Prosentandelen i hvert t-stadium ⁴ (t1-tx) var 4, 19, 51, 17, 8, og 4. Prosentdelen i hvert N-stadium ⁵ (N1, N0, NX) var 55, 33 og 12. Mediantid siden diagnose var 2,3 måneder. Lokasjon av metastaser var skjelett (81 %), lymfeknute (8 %) og visceral (11 %). 57 prosent hadde høy metastatisk byrde og 43 prosent hadde lav.
Tiltak og sammenligning	Studier hvor deltakerne var randomisert til abirateron + docetaxel eller bare docetaxel	Dette var et faktorielt 2x2 design. De fire gruppene var (1) standard of care (docetaxel), (2) standard of care + strålebehandling, (3) standard of care + abirateron, og (4) standard of care + strålebehandling + abirateron. Alle pasienter fikk androgendeprivasjonsterapi (ADT). Docetaxel ble gitt i dosen 75 mg/m ² i seks sykluser med tre ukers mellomrom. Abirateron ble gitt i doser på 1000 mg/dag sammen med prednison 5 mg to ganger per dag. Strålebehandlingen var 74 Gy gitt 37 ganger over 7-8 uker.
Utfall	Progresjonsfri overlevelse målt med bildediagnostikk feks MR eller CT (også kalt radiografisk overlevelse), total overlevelse, bivirkninger	Primærutfall var radiografisk progresjonsfri overlevelse og total overlevelse (målt med CT, MRI og skjelettscanning). Tid for overlevelse var målt fra randomiseringstidspunktet.
Setting	Alle land, men primært med relevans for norske forhold	I gruppen som fikk Abirateron var 79 prosent fra Frankrike. Resten kom fra Belgia, Irland, Italia, Romania, Spania eller Sveits. I alt 77 institusjoner deltok.
Tillit til resultatet	GRADE ble brukt for å vurdere tillit til resultatene	Den inkluderte studien hadde uklar risiko for systematiske skjevheter, og vi valgte å trekke ned to nivåer for dette (manglende blinding, endringer i studien underveis og interimanalyser). Vi trakk ikke ned for inkonsistens siden det bare var én studie. Vi fant heller ikke grunn for å trekke ned for indirekthet, upresisjon eller publikasjonsbias. Derfor har vi lav tillit til alle resultatene.

³ ECOG status beskriver funksjonsgrad som følge av sykdommen: 0 er ingen nedsatt funksjon og 5 er død.

⁴ T-stadium beskriver størrelse på svulsten. Høyere tall = større svulst. Tx = ikke er målbar.

⁵ N stadier angir antall lymfeknuter som er angrepet. Jo høyere tall, jo flere lymfeknuter. NX betyr at kreft i lymfeknuter ikke kan måles og N0 er fravær av kreft i nærliggende lymfeknuter.

Vedlegg 1: Søkestrategi

Forenklet metodevurdering av kombinasjonsbehandling med Abirateron og Docetaxel ved behandling av prostatakraft: dokumentasjon av søket

Søk etter RCT

Database: Embase <1974 to 2022 September 09>

Search Date: 12.09.22

- 1 Abiraterone Acetate/ or Androstane Derivative/ (6008)
- 2 (Abirateron* or (Abirateron* adj2 Acetate) or "CB 7630" or CB-7630 or CB7630 or "DRGT 45" or DRGT45 or DRGT-45 or "JNJ 212082" or JNJ212082 or JNJ-212082 or "SOL 804" or SOL804 or SOL-804 or "TAVT 45" or TAVT45 or TAVT-45 or ZYTIGA or (Androst* adj2 Derivative)).ti,ab,kf,tn,dy,du. (12572)
- 3 1 or 2 (12586)
- 4 Docetaxel/ (68091)
- 5 (Docetaxel or Axtere or "BIND 014" or BIND014 or BIND-014 or "BS 102" or BS102 or BS-102 or "CRLX 301" or CRLX301 or CRLX-301 or Daxotel or Dexotel or Docefrez or (Docetaxel adj2 Accord) or "LIT 976" or LIT976 or LIT-976 or "NSC 628503" or NSC628503 or NSC-628503 or ONCODOCEL or "RP 56976" or RP56976 or RP-56976 or Taxanit or Taxespira or Taxoter* or Textot or "XRP 6976" or XRP6976 or XRP-6976 or Docetaxol or (Taxoltere adj2 Metro)).ti,ab,kf,tn,dy,du. (70496)
- 6 4 or 5 (70498)
- 7 exp prostate cancer/ or Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer/ (249563)
- 8 ("Prostat* Tumor" or "Prostat* Tumour" or (Prostat* adj2 Neoplas*) or "Prostat* Gland Tumor" or "Prostat* Gland Tumour" or "Prostat* Cancer" or mCRPC or "Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer").ti,ab,kf,tn,dy,du. (218383)
- 9 7 or 8 (287640)
- 10 3 and 6 and 9 (4368)
- 11 limit 10 to yr="2011 -Current" (4243)
- 12 (Phase 3 Clinical Trial/ or "phase 3".ti,ab. or phase-3.ti,ab. or "phase III".ti,ab. or phase-III.ti,ab. or Randomized controlled trial/ or Controlled clinical trial/ or random\$.ti,ab. or randomization/ or intermethod comparison/ or placebo.ti,ab. or (compare or compared or comparison).ti. or ((evaluated or evaluate or evaluating or assessed or assess) and (compare or compared or comparing or comparison)).ab. or (open adj label).ti,ab. or ((double or single or doubly or singly) adj (blind or blinded or blindly)).ti,ab. or double blind procedure/ or parallel group\$.ti,ab. or (crossover or cross over).ti,ab. or ((assign\$ or match or matched or allocation) adj5 (alternate or group\$1 or intervention\$1 or patient\$1 or subject\$1 or participant\$1)).ti,ab. or (assigned or allocated).ti,ab. or (controlled adj7 (study or design or trial)).ti,ab. or (volunteer or volunteers).ti,ab. or human experiment/ or trial.ti.) not (((random\$ adj samp\$ adj7 (cross section\$ or questionnaire\$1 or survey\$ or database\$1)).ti,ab. not

(comparative study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or randomly assigned.ti,ab.) or (Cross-sectional study/ not (randomized controlled trial/ or controlled clinical study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or control group\$1.ti,ab.)) or (((case adj control\$) and random\$) not randomi?ed controlled).ti,ab. or (Systematic review not (trial or study)).ti. or (nonrandom\$ not random\$).ti,ab. or Random field\$.ti,ab. or (random cluster adj3 sampl\$).ti,ab. or ((review.ab. and review.pt.) not trial.ti.) or (we searched.ab. and (review.ti. or review.pt.)) or update review.ab. or (databases adj4 searched).ab. or ((rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset\$1).ti. and animal experiment/) or (Animal experiment/ not (human experiment/ or human/))) (5248763)
13 11 and 12 (1384)

Søk etter systematiske oversikter

Name of database: Epistemonikos
Search date: 13.09.2022
Specifications: Advanced search, title and abstract
Limitations: Publication year last 5 years
Search line: abiraterone AND docetaxel AND prostate cancer
Number of hits: 76

Søk etter pågående studier

Name of database: ClinicalTrials.gov
Search date: 14.09.2022
Search field: Other terms
Search line: abiraterone AND docetaxel AND prostate cancer
Number of hits: 88

Name of database: WHO ICTRP
Search date: 14.09.2022
Specifications: Basic search
Search line: abiraterone AND docetaxel AND prostate cancer
Number of hits: 66

Name of database: EU Clinical Trials Register
Search date: 14.09.2022
Specifications: Basic Search
Search line: abiraterone AND docetaxel AND prostate cancer
Number of hits: 60

Søkeansvarlig: Gunn Eva Næss
Fagfelleevaluering utført av: Elisabet Hafstad

Vedlegg 2: Logg

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt / metodevarsel publisert på nye-metoder.no	29.09.2021
Oppdrag om forenklet metodevurdering gitt av Bestillerforum for nye metoder til SLV og Sykehusinnkjøp HF	13.12.2021
Bestillerforum for nye metoder endrer oppdraget til forenklet metodevurdering ved FHI	20.06.2022
Forespørsel om rekruttering av fagekspert sendt fra Folkehelseinstituttet	28.06.2022
Henvendelse til brukerforening som bekrefter at de kommer tilbake til FHI etter 20. september	30.08.2022
Rekruttering av eksterne eksperter gjennomført og PICO fastsatt (prosjekt starter)	16.09.2022
Begrensninger i kunnskapsgrunnlaget (kun én studie) og tilbakemeldinger fra fagekspert tydeliggjør at oppdraget bør løses med et svært forenklet produkt	07.10.2022
Prostatakreftforeningen kontaktet for å forklare at de ikke trenger å oppnevne representant likevel	25.10.2022
Utkast til rapport delt med fagekspert	03.11.2022
Rapport sendt for intern godkjenning på FHI	23.11.2022
Rapport ferdigstilt fra Folkehelseinstituttet og oversendt oppdragsgiver	24.11.2022
Saksbehandlingstid hos Folkehelseinstituttet (dager)	69 dager
Saken klarert i Bestillerforum for nye metoder og oversendt RHFene til beslutning	
Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder	

Utgitt av Folkehelseinstituttet

November 2022

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no