

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende olaparib til behandling af BRCA1/2-muteret metastaserende kastrationsresistent prostatacancer



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	3. maj 2021
-------------------------	-------------

Dokumentnummer	113805
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.1
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Introduktion	5
2.1	Metastaserende kastrationsresistent prostatakraft.....	5
2.2	Olaparib	5
2.3	Nuværende behandling	6
3.	Kliniske spørgsmål	8
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	8
3.3	Klinisk spørgsmål 3.....	9
3.3.1	Kritiske effektmål	10
3.3.2	Vigtige effektmål	11
4.	Litteratursøgning	12
5.	Den endelige ansøgning.....	13
6.	Evidensens kvalitet	16
7.	Andre overvejelser	16
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	16
9.	Referencer	17
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	18
11.	Versionslog	20
12.	Bilag.....	21

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 3. maj 2021



1. Begreber og forkortelser

ADT:	Androgen deprivationsterapi
BSC:	<i>Best supportive care</i>
BRCA:	<i>Breast cancer gene</i>
DNA:	<i>Deoxyribo-Nucleic Acid</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FACT-P:	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HRD:	<i>Homologous recombination deficiency</i>
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
LHRH:	<i>Luteinising Hormone Releasing Hormone</i>
mCRPC:	Metastaserende kastrationsresistent prostatakraft (<i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i>)
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NHA:	<i>New Hormonal Agent</i> (enzalutamid og abirateron)
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PARP:	<i>Poly-ADP ribose polymerase</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>



RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

RR: Relativ risiko

SMD: *Standardized Mean Difference*



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra AstraZeneca, som ønsker, at Medicinrådet vurderer olaparib til BRCA1/2-muteret metastatisk kastrationsresistent prostatakraft (mCRPC). Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 6. november 2020.

2.1 Metastaserende kastrationsresistent prostatakraft

Prostatakraft er den hyppigste kræftform hos mænd i Danmark. Prostatakraft viser sig især efter 60-årsalderen [1]. I 2018 blev der registreret 4.674 nye sygdomstilfælde [1]. Ved udgangen af 2018 var antallet af mænd med prostatakraft i Danmark 42.318 [1].

Patienter med prostatakraft, der endnu ikke har modtaget kastrationsbehandling med androgen deprivationsterapi (ADT) eller responderer på behandling med ADT, kaldes hormonsensitive. De fleste hormonsensitive prostatakrafttilfælde vil over tid udvikle sig til kastrationsresistente. Kastrationsresistent prostatakraft (CRPC) defineres ved serum testosteron i kastrationsniveau¹ og progression enten biokemisk eller radiologisk [2]. Patienter med CRPC opdeles i to grupper i forhold til tilstedeværelse af metastaser. Metastaserende CRPC (mCRPC) defineres som prostatakraft med påviste metastaser involverende enten knogler, lymfeknuder uden for det lille bækken eller parenkymatøse organer.

Fagudvalget vurderer, at maksimalt 5 % af patienter med mCRPC har mutationer i *breast cancer* (BRCA) 1- eller 2-genet. Disse mutationer kan både være arvelige og somatiske. Tilstedeværelsen af BRCA 1/2-mutationer hos patienter med mCRPC er forbundet med en dårlig prognose relativt til patienter uden BRCA-mutationer [3][4]. I modsætning til andre kræftsygdomme (fx kræft i æggestokkene) er betydningen af BRCA-mutationer for sygdomsprognosen og -forekomsten ikke velbeskrevet i litteraturen [3][5].

Fagudvalget vurderer, at ca. 1.500 patienter årligt diagnosticeres med mCRPC. Dermed forventer fagudvalget, at maksimalt ca. 75 patienter årligt vil have mCRPC med BRCA 1/2-mutationer.

2.2 Olaparib

Olaparib (Lynparza) er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakraft som har BRCA 1/2-mutationer (*germline* eller somatiske), som har progredieret under tidligere behandling, der omfattede et nyt hormonmiddel (NHA; enzalutamid og abirateron, se afsnit 2.3).

Den anbefalede dosis af olaparib er 300 mg (2 x 150 mg tabletter) indtaget to gange dagligt, svarende til en samlet daglig dosis på 600 mg.

¹ 0,5 ng/mL eller 1,7 nmol/L



Olaparib inhiberer humane poly (ADP-ribose) polymeraseenzymer (PARP-1, PARP-2 og PARP-3) og hæmmer dermed tumorvækst. PARP'er er nødvendige for effektiv reparation af enkeltstrengsbrud på Deoxyribo-Nucleic Acid (DNA). Når olaparib bindes til det aktive site på PARP-enzymet, blokeres for DNA-reparation, og der akkumuleres DNA-skader, hvilket slutteligt forårsager kræftcellens død. Til forskel fra raske celler har kræftceller ofte defekter i deres DNA-reparationsmekanismer, hvilket gør dem mere sårbare overfor inhibering af PARP-enzymene. Effekten af PARP-inhibition synes at være særlig udtalt hos patienter med BRCA 1/2-mutation [6].

Olaparib er også godkendt af EMA til kræft i bughinden, brystkræft, æggestokkræft og bugspytkirtelkræft. Medicinrådet har anbefalet olaparib som mulig standardbehandling til patienter med nydiagnosticeret avanceret high-grade BRCA-muteret kræft i æggestokkene, æggeledeerne eller primær kræft i bughinden.

2.3 Nuværende behandling

Mænd med mCRPC er uhelbredeligt syge, hvorfor sigtet med behandlingen er palliation og levetidsforlængelse. Patienterne behandles livslangt med ADT, enten ved bilateral orkiektomi (kirurgisk fjernelse af testikler) eller medicinsk kastration med *Luteinising Hormone Releasing Hormone* (LHRH)-analoger [7]. Herudover behandles patienter med mCRPC i dansk klinisk praksis med docetaxel, cabazitaxel, abirateron (+ prednisolon), enzalutamid og radium-223 diklorid [7].

Der findes ikke god evidens for den optimale sekvens af de anbefalede behandlinger for mCRPC. Sekvensen af behandlinger afhænger af den enkelte patients tidligere behandling, sygdomsprogression og sygdomsbyrde samt performance status (metode til at graduere patienters helbredsstatus med henblik på at vurdere, hvorvidt en patient forventes at tåle f.eks. kemoterapi og strålebehandling).

Asymptomatiske patienter og patienter med få symptomer i god performance status 0-1 behandles i 1. linje med enzalutamid eller alternativt abirateron [7,8]. I 2. linje anvendes docetaxel, og i 3. linje kan anvendes cabazitaxel.

Symptomatiske patienter i performance status 0-2 og patienter med hurtig progression på ADT i den hormonsensitive fase af prostatakræft behandles med docetaxel i 1. linje, såfremt der ikke er givet docetaxel i den hormonsensitive fase [7,8]. Patienter med mCRPC, som progredierer efter 1. linje docetaxel, behandles med enten enzalutamid eller cabazitaxel i 2. linje. Patienter genbehandles som udgangspunkt ikke med samme stof [8].

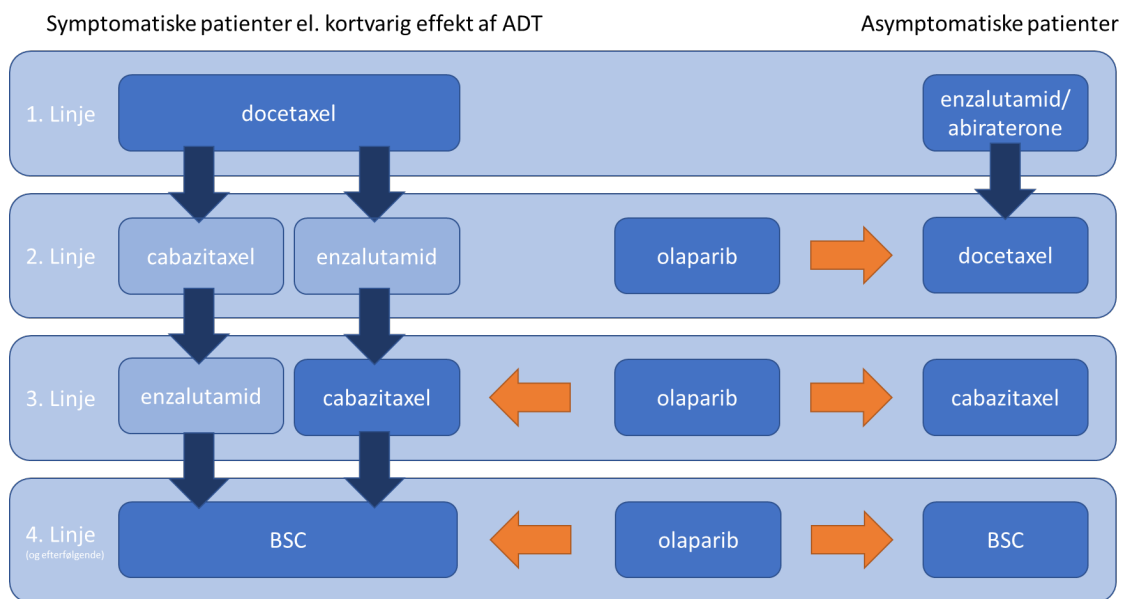
Radium-223 anvendes til patienter med symptomatiske knoglemetastaser (og uden viscerale metastaser), som tidligere har modtaget mindst 2 linjer behandling for mCRPC.



I Danmark screenes der ikke rutinemæssigt for BRCA-mutationer ved prostatacancer. Patienter med BRCA-mutationer behandles derfor efter nuværende guidelines på lige fod med andre patienter med mCRPC. De nuværende behandlingsregimer er dog ikke godt belyst for patienter med BRCA-mutationer. Studier tyder på, at behandling med docetaxel har en dårligere effekt for BRCA-muterede patienter med mCRPC [9].

Hvis olaparib anbefales af Medicinrådet som mulig standardbehandling, vil screening af patienter med mCRPC for BRCA1/2-mutationer være en forudsætning for ibrugtagning. Dette gøres allerede rutinemæssigt for patienter med kræft i æggestokkene og for en del patienter med brystkræft. Fagudvalget bemærker, at kendskab til BRCA1/2-mutationer hos patienter med mCRPC vil give klinikerne mulighed for at give en målrettet behandling til en lille gruppe patienter med mCRPC, som har en særligt dårlige prognose.

Da størstedelen af patienter med mCRPC modtager kemoterapi, ønsker fagudvalget en sammenligning af olaparib overfor henholdsvis docetaxel og cabazitaxel (figur 1). Ligeledes ønsker fagudvalget en analyse, hvor der sammenlignes med 'best supportive care' (BSC), for at belyse effekten hos patienter, hvor øvrige behandlingsmuligheder er udtjente eller vurderet uegnede, dvs. patienter, som er progredieret på [enzalutamid eller abirateron] samt docetaxel og cabazitaxel eller ikke vurderes egnede til kemoterapi (figur 1). Fagudvalget finder det ikke relevant at sammenligne med Radium-223, da denne behandling kun gives i sjældne tilfælde.



Figur 1. Sempel oversigt over olaparibs mulige placering i behandlingsalgoritmen for mCRPC. Orange pile indikerer, hvad fagudvalget vil vurdere olaparib som alternativ til. BSC = best supportive care.



3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinerådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinerådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har olaparib sammenlignet med docetaxel for patienter med BRCA1/2-muteret metastaserende kastrationsresistent prostatakraft, der er progredieret på enten enzalutamid eller abirateron?

Population

Patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakraft med BRCA1/2-mutationer (germline og/eller somatiske), der er progredieret efter behandling med enten enzalutamid eller abirateron.

Intervention

300 mg olaparib tabletter to gange dagligt til progression eller uacceptabel toksicitet.

Komparator

75 mg/m² docetaxel hver tredje uge op til 10 serier.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har olaparib sammenlignet med cabazitaxel for patienter med BRCA1/2-muteret metastaserende kastrationsresistent prostatakraft, der er progredieret efter behandling med [enzalutamid eller abirateron] samt docetaxel?

Population

Patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakraft med BRCA1/2-mutationer (germline og/eller somatiske), der er progredieret efter behandling med [enzalutamid eller abirateron] samt docetaxel.

Intervention

300 mg olaparib tabletter to gange dagligt til progression eller uacceptabel toksicitet.

Komparator

20 mg/m² cabazitaxel hver 3. uge.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.



3.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvilken værdi har olaparib sammenlignet med 'best supportive care' (BSC) for patienter med BRCA-muteret metastaserende kastrationsresistent prostatakraft, der ikke har andre behandlingsalternativer?

Population

Patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakraft med BRCA1/2-mutationer (germline og/eller somatiske), der er progredieret efter behandling med [enzalutamid eller abirateron], docetaxel og cabazitaxel, og som ikke har andre behandlingsmuligheder.

Intervention

300 mg olaparib tabletter to gange dagligt til progression eller uacceptabel toksicitet.

Komparatorer

BSC.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF.

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål**

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse	Kritisk	Dødelighed	Median OS i antal mdr.	3 mdr.
			OS-rate ved 1 år	5 %-point
Uønskede hændelser / bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med grad 5 bivirkninger	5 %-point
	Vigtig		Andel af patienter med grad 3-4 uønskede hændelser	10 %-point
			Kvalitativ gennemgang	-
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal mdr.	3 mdr.
			PFS-rate ved 1 år	10 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter, som oplever ≥ 10 points reduktion fra baseline ved kort (2-6 mdr.) og lang (> 6 mdr.) opfølgning	10 %-point

*For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

** Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

3.3.1 Kritiske effektmål

Samlet overlevelse

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. OS defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til død uanset årsag. For OS anvendes median OS og OS-rate til at vurdere den absolutte effekt. Fagudvalget betragter OS som et kritisk effektmål, da metastaserende kastrationsresistent prostatakraft er en dødelig sygdom. Fagudvalget estimerer, at medianoverlevelsen for BRCA1/2-muterede patienter med mCRPC, som er progredieret på enten enzalutamid eller abirateron, er ca. 12 måneder [10]. For patientgruppen, som har modtaget [enzalutamid eller abirateron] samt docetaxel og cabazitaxel, vurderer fagudvalget, at overlevelsen er væsentlig kortere. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 3 måneder i median OS og en forskel på 5 procentpoint i andelen af patienter, der er i live efter 1 år, er klinisk relevant.

Bivirkninger grad 5

Fagudvalget vurderer, at grad 5 bivirkninger er særligt kritiske, idet de omhandler mortalitet som følge af behandlingen. Fagudvalget ønsker en opgørelse over andelen af patienter, der får grad 5 bivirkninger samt en kort beskrivelse af disse og en angivelse af, hvornår i behandlingsforløbet bivirkningen er opstået. Den mindste klinisk relevante forskel er sat til 5 procentpoint.



3.3.2 Vigtige effektmål

Uønskede hændelser grad 3-4

Uønskede hændelser har betydning for den enkelte patients livskvalitet og efterlevelse af behandling. Fagudvalget anser derfor uønskede hændelser grad 3-4 som et vigtigt effektmål. Fagudvalget ønsker en sammenligning af andelen af patienter, der får uønskede hændelser grad 3-4. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoint.

Kvalitativ bivirkningsgennemgang

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af hændelsestyperne for olaparib med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne. Ansøger bedes derfor bidrage med en narrativ beskrivelse af bivirkningsprofilen for lægemidlet baseret på EMAs produktresumé. Ved kardiovaskulære hændelser ønsker fagudvalget desuden en opgørelse af type (hjerteanfarkt, cerebralt infarkt, cerebral hæmoragi, atrieflimren, hypertension eller venøs emboli).

Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse (PFS) defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til første dokumentation af progression i henhold til *Response Evaluation Criteria i Solid Tumors* (RECIST)-kriterierne [11], progression i knogler iht. kriterier fra *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3* eller til død. PFS anvendes som mål for sygdomsbyrde og sygdomskontrol i vurderingen af olaparib til BRCA-muteret mCRPC. Fagudvalget vurderer, at det er et mål i sig selv at forsinke progressionen, fordi det betyder, at patienterne har længere levetid med færre symptomer.

Fagudvalget vurderer derfor, at PFS er et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at patienter med metastaserende kastrationsresistent prostatakraft, der har modtaget behandling med NHA, har en median PFS på maksimalt 6 måneder og en PFS-rate på omkring 10 % ved 1 år. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i PFS-rate på 10 %-point ved 1 år og en forskel i median PFS på 3 måneder mellem intervention og komparator er klinisk relevant.

Livskvalitet

Fagudvalget betragter livskvalitet som et vigtigt effektmål, idet behandling med olaparib er livsforlængende og ikke kurativ. Mange patienter har mange symptomer og dårlig livskvalitet. Fagudvalget mener derfor, at det er vigtigt at sikre, at patienternes livskvalitet ikke påvirkes i betydelig negativ retning ved behandling med olaparib. Fagudvalget forventer, at dette effektmål kan give en indikation af, om eventuelle bivirkninger ved produktet påvirker patienternes livskvalitet. Fagudvalget ønsker livskvalitet målt ved FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*), som er et valideret spørgeskema, der bruges i vurdering af den helbredsrelaterede livskvalitet hos mænd med prostatakraft [12]. En høj samlet score på en skala fra 0-156 point indikerer høj livskvalitet. En ændring i score på mindst 6-10 point indikerer en klinisk relevant forbedring eller forværring i livskvalitet. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som forskellen i andelen af patienter, som oplever ≥ 10 points reduktion fra baseline ved



kort (mellem 2 og 6 måneder) og lang (> 6 måneder) opfølgningstid baseret på Basch et al. 2013, som benytter en mere konservativ grænse [13]. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoint.

4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Anvendelse af upublicerede data sker ift. Medicinrådets princippapir². Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets princippapir.

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der ikke findes studier, hvor olaparib er sammenlignet direkte med docetaxel eller docetaxel efterfulgt af cabazitaxel. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning. Søgningerne fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparatorer.

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes et studie, hvor olaparib er sammenlignet direkte med enzalutamid eller abirateron (sekventiel brug). Studiet er rapporteret i følgende publikation:

- de Bono J, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(22):2091-102. **NCT02987543**

Fagudvalget ønsker at se data fra dette studie i besvarelsen af klinisk spørgsmål 3. Fagudvalget ønsker kun at se data for BRCA1/2-populationen. Det er ikke normal dansk klinisk praksis at anvende enzalutamid og abirateron sekventielt, som det er gjort i komparatorarmen i det kliniske studie. Det skal nævnes, at det ofte tidligere har været udenlandsk praksis at behandle sekventielt, og mange forskningsprotokoller er bygget op på denne måde. Fagudvalget ønsker alligevel at se data for det pågældende studie, fordi effekten af sekventiel behandling forventes at være lille og tilnærmelsesvis repræsentativ for *best supportive care*.

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare klinisk spørgsmål 3. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere data vedrørende dette spørgsmål, men skal konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

² For yderligere detaljer se Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data



Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, fx i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

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

5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.



Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvisse situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.



Narrative analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Særlige forhold i denne protokol

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingens længde eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.



- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

6. Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

Medicinrådet ønsker informationer, der kan belyse, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

Diagnostik

Der testes ikke rutinemæssigt for BRCA-mutationer hos patienter med mCRPC, men fagudvalget påpeger, at dette vil være en forudsætning for ibrugtagning af olaparib. Fagudvalget vurderer, at dette er håndterbart i Danmark, hvor der allerede screenes for BRCA-mutationer hos patienter med æggestokkræft. Fagudvalget ønsker ansøgers overvejelser omkring, hvilken type test der vil være nødvendig for at identificere patienter, der kan have gavn af olaparib, samt hvor stor en andel af mCRPC-patienterne, der i Danmark har BRCA1/2-mutationer og reelt ville være kandidater til behandling med olaparib.

8. Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådet vil i forbindelse med vurderingen af olaparib tage stilling til, hvor lægemidlet foreløbigt kan placeres i RADS' behandlingsvejledning for metastatisk kastrationsresistent prostatakkræft.



9. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Nye Kræfttilfælde i Danmark 2018 - Cancerregisteret. 2019.
2. Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2017;120(5):E80–6.
3. Messina C, Cattrini C, Soldato D, Vallome G, Caffo O, Castro E, et al. BRCA Mutations in Prostate Cancer: Prognostic and Predictive Implications. *Bd.* 2020, *Journal of Oncology.* 2020.
4. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(14).
5. Nientiedt C, Heller M, Endris V, Volckmar AL, Zschäbitz S, Tapia-Laliena MA, et al. Mutations in BRCA2 and taxane resistance in prostate cancer. *Sci Rep.* 2017;7(1).
6. Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, Toniatti C, Niraparib: A Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor for the treatment of tumors with defective homologous recombination. *J Med Chem.* 2015;58(8):3302–14.
7. DaProCA. Kliniske retningslinjer for kastrationsresistent prostatakraft (CRPC). 2020;(september).
8. Medicinraadet. Behandlingsvejledning for medicinsk behandling af mCRPC. 2020;(december 2019):1–10.
9. Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, et al. Prorepair-B: A prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(6).
10. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091–102.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i blærehalskirtlen

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Joen Svejstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Edo Koco <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Jimmi Søndergaard <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Michael Borre <i>Lærestolsprofessor og overlæge</i>	Region Midtjylland
Simon Buus <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Steinbjørn Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Mads Hvid Aaberg Poulsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Redas Trepikas <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lisa Lindeborg <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Rasmus Bisbjerg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Leif Otterstrøm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Ole Jensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Sammensætning af fagudvalg

Stine Trolle Poulsen
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Jesper Hallas
Professor, overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Marie Thue Pank
Afdelingslæge

Dansk Urologisk Selskab

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	3. maj 2021	Søgestrengene i bilag 1 er justeret, så de passer bedre på de kliniske spørgsmål, der er stillet i protokollen
1.0	14. april 2021	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Søgestreng til PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>

#	Søgestreng	Kommentar
1	prostate[ti] AND (cancer[ti] OR carcinoma[ti] OR adenocarcinoma[ti])	
2	castration resistant[ti] OR castrationresistant[ti] OR hormone-refractory[ti] OR hormone-resistant[ti] OR androgen-independent[ti]	
3	#1 AND #2	
4	Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant[mh] AND drug therapy[sh]	
5	CRPC[ti]	
6	#3 OR #4 OR #5	Population
7	Neoplasm Metastasis[mh]	
8	metasta*[ti]	
9	#6 AND (#7 OR #8)	
10	mCRPC[ti]	
11	#9 OR #10	
12	olaparib[nm] OR olaparib[tiab] OR Lynparza*[tiab]	
13	Docetaxel[mh] OR docetaxel[tiab] OR Taxotere*[tiab]	Intervention og komparatorer
14	cabazitaxel[nm] OR cabazitaxel[tiab] OR Jevtana*[tiab]	
15	#12 OR #13 OR #14	
16	#11 AND #15	
17	abiraterone[tiab] OR enzalutamide[tiab] OR new hormonal agent*[tiab] OR novel hormonal agent*[tiab] OR second generation hormone therap*[tiab] OR second HT[tiab]	Krav til tidl. behandling
18	androgen receptor target*[tiab] OR androgen receptor-axis-target*[tiab] OR androgen-signaling-target*[tiab] OR ASTI*[tiab] OR ARAT*[tiab]	
19	#16 AND (#17 OR #18)	



20	english[la] AND hasabstract	Afgræsning til referencer på engelsk der har abstract
21	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR case report[ti]	Eksklusions-kriterier
22	(#19 AND #20) NOT #21	Endelig søgning



Søgestreng til CENTRAL: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#	Søgestreng	Kommentar
#1	(prostate near/2 (cancer or carcinoma or adenocarcinoma)):ti	
#2	(castration next resistant or castrationresistant or (hormone next (refractory or resistant)) or androgen next independent):ti	
#3	#1 and #2	
#4	castration resistant prostate cancer:kw	
#5	CRPC:ti	Population
#6	#3 or #4 or #5	
#7	metasta*:ti,kw	
#8	#6 and #7	
#9	mCRPC:ti	
#10	#8 or #9	
#11	(olaparib or Lynparza*):ti,ab,kw	
#12	(docetaxel or Taxotere*):ti,ab,kw	Intervention og komparator
#13	(cabazitaxel or Jevtana*):ti,ab,kw	
#14	#10 and (#11 or #12 or #13)	
#15	(abiraterone or enzalutamide or ((new or novel) next hormonal next agent*) or "second generation hormone" next therap* or second next HT):ti,ab	Krav til tidl. behandling
#16	(androgen near/3 target* or ASTI* or ARAT*):ti,ab	
#17	#14 and (#15 or #16)	
#18	("conference abstract" or review):ti,pt	
#19	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	
#20	(meeting or conference or proceedings):so	Eksklusions-kriterier
#21	nct*:au	
#22	#18 or #19 or #20 or #21	



#23 #17 not #22

#24 #23 not pubmed:an

Endelig søgning med
eksklusion af referencer,
der kommer fra Pubmed.
Afgrænses til Trials.
